



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.
VHL-Rundbrief Dezember 2015 Heft 4 Jahrgang 16

Inhaltsverzeichnis

In Kürze vorneweg

Ein Wochenende in Freiburg

Nuklearmedizin in Diagnose und Therapie bei VHL

Kontrolluntersuchungen

Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

Nierenkarzinom und Nierenzysten

Aktuelles aus dem Verein

Was ist VHL?



In Kürze vorneweg

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

VHL 2015 war für mich: die Verleihung der Bundesverdienstmedaille an Gerhard und die schöne Feier anlässlich dieses Ereignisses sowie die Skythia, mein ersteigertes Buddelschiff, in meiner Wohnzimmervitrine, unser neu eingestellter Minijobber Andreas, die Vorstandssitzung in Köln und nahezu tägliche Vorstands-Mails, das zweite VHL-Fussballturnier, das erste internationale Treffen für junge Erwachsene mit VHL in den Niederlanden, die Fertigstellung des neuen Info-Flyers und die Überarbeitung der PKB, viel Unruhe um die VHL-Ambulanz in Freiburg, das Forschungsprojekt an der Uni Köln zu VHL und dem Immunsystem, der Ausfall des regionalen Treffens in Stuttgart, eine insgesamt gelungene Mitgliederversammlung und Infoveranstaltung in Freiburg mit vielen alten Bekannten, etliche Spenden.

Viele Alltäglichkeiten also und ein paar Besonderheiten, leider aber auch der eine oder andere Tiefpunkt, es wurden viele operiert und einige sind schon in jungen Jahren verstorben. Ein sehr gemischtes Jahr also, das mir in manchen seiner Höhen und Tiefen in Erinnerung bleiben wird.

Und 2016? Ich werde 40. Laut unserem Flyer bin ich dann aus dem Größten draußen. Leider glaube ich da nicht so recht dran, aber bis niemand das Gegenteil bewiesen hat, bleibt es bei dieser Aussage. Forschung lautet das Stichwort hierzu. Wir hoffen, ein oder zwei VHL-Forschungsprojekte zu finden, die wir unterstützen können. Fertig werden wird die PKB, deren Überarbeitung liegt in den letzten Zügen, im ersten Halbjahr nächsten Jahres soll sie in Druck gehen und versandt werden. Und eine Info-Veranstaltung in Österreich ist geplant, seit langen Jahren mal wieder. Ansonsten: das internationale VHL-Symposium in Boston, die Fertigstellung des überarbeiteten genetischen Flyers, ein drittes VHL-Fussballturnier und sicherlich noch einiges andere mehr.

Jetzt aber lassen wir das Jahr erst einmal ruhig ausklingen und genießen die Adventszeit mit Plätzchen und Glühwein.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen und Ihren Familien bzw. Euch und Euren Familien im Namen des gesamten Vorstandes eine ruhige und gesegnete Weihnachtszeit und für das kommende Jahr alles Gute!

Ihre und Eure
Dagmar Rath

Ein Wochenende in Freiburg

Der Wettergott hatte es sehr gut mit uns gemeint: Unsere diesjährige Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung fand bei wunderschönem, sonnigem Herbstwetter in Freiburg statt.

Über 70 VHL-Betroffene, davon 12 neue Mitglieder, und Angehörige kamen in den Schwarzwald, um sich auf den neuesten Stand zu bringen, und natürlich auch, um sich mit anderen Teilnehmern auszutauschen.



Gruppenfoto von der Mitgliederversammlung 2015 in Freiburg

Der Freitagnachmittag hielt dieses Mal ein besonderes Bonbon für uns bereit: Herr Prof. Dr. Decker hatte zur Besichtigung der Facharztpraxis für Humangenetik Freiburg eingeladen. Er und zwei seiner Mitarbeiter veranschaulichten uns auf verständliche Art und Weise das schwierige Thema, wie aus einer Blutprobe die entsprechende VHL-Mutation herausgefunden wird.

Fast schon obligatorisch endete der Freitagabend dann mit einem gemütlichen Beisammensein.

Am Samstagmorgen wurden die Mitglieder des Vorstandes von einer Sammelaktion überrascht. Ein Mitglied würdigte spontan den Einsatz des Vorstandes für die VHL-Selbsthilfe und rief zu Spenden auf, die dann in der „Buddelschiff-Sparbüchse“ gesammelt wurden.

Bei einer ansonsten positiven Mitgliederentwicklung wurde erstmals ein Mitglied aus dem Verein ausgeschlossen. Trotz wiederholter Aufforderung wurden über mehrere Jahre Mitgliedsbeiträge nicht gezahlt.

Zeitgleich mit unserer Mitgliederversammlung fand das Angehörigentreffen statt. Im Anschluss an die Mittagspause hatten die Referenten dann das Wort. Die Vorträge waren wie immer sehr informativ.

Den Anfang machte Herr Prof. Dr. Decker mit dem Thema „Genetische Beratung“, gefolgt von Herrn Dr. Zschiedrich, der seit dem Ausscheiden von Herrn Prof. Dr. Neumann die Leitung der VHL-Ambulanz in Freiburg übernommen hat. Sein Thema war der Ablauf der VHL-Kontrolluntersuchungen in Freiburg.

Auch Herr Prof. Dr. Neumann war am Samstagnachmittag anwesend und konnte viele bekannte Gesichter begrüßen.

Nach der Kaffeepause ging es weiter mit Herrn PD Dr. Ruf und dem Thema „Nuklearmedizin in Diagnose und Therapie bei VHL“.

Den abschließenden Vortrag hielt Herr Dr. Kirste. Er wurde von Frau PD Dr. Kim begleitet, und berichtete über ein neues Verfahren, das in Freiburg bei Nierenzellkarzinomen Anwendung findet, und zwar die Stereotaktische Strahlentherapie.

Den doch recht anstrengenden Tag ließen wir auch an diesem Abend in gemütlicher Runde ausklingen.

Abschluss unseres diesjährigen Treffens bildete die Stadtrundfahrt am Sonntag. Um 10.00 Uhr stand der Bus zur Abfahrt bereit und 25 Personen nahmen ihre Plätze ein. Zunächst wurden wir durch das Stadtgebiet und auf den Schlossberg gefahren, bevor wir zu Fuß durch die Gassen der Altstadt gingen. Wir erfuhren etwas über die Bedeutung der Bächle, lernten die Maßeinheiten der Marktleute im Mittelalter kennen und bekamen die verschiedenen Bauphasen des Freiburger Münsters erläutert. Viel zu schnell verging die Zeit, und der Bus brachte uns in Richtung Bahnhof, dort verabschiedeten sich die Bahnreisenden. Ein rundum gelungenes Treffen war beendet.



Gruppenfoto von der Stadtbesichtigung in Freiburg

Es gab viele emotionale Momente, Trauriges und Ergreifendes, aber auch viel Freudiges.

Angela Eilers und Frauke Krämer

Zusammenfassung Vortrag PD Dr. Ruf, Leitender Oberarzt, Klinik für Nuklearmedizin, Universität Freiburg

Thema: Nuklearmedizin in Diagnose und Therapie bei VHL

Das Krankheitsbild der von Hippel-Lindau Erkrankung (VHL) setzt sich aus mehreren Veränderungen in verschiedenen Organsystemen zusammen. In der Diagnostik kommt dabei der Bildgebung ein besonderer Stellenwert zu. Hier ist insbesondere die radiologische Schnittbildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und seltener die Computertomographie (CT) zu nennen. Aber auch die Nuklearmedizin kann einen wertvollen Beitrag zur Diagnostik und Therapie leisten. Im Gegensatz zur radiologischen Diagnostik bzw. zur Strahlentherapie, bei der ein Patient von außen „durchleuchtet“ oder „bestrahlt“ wird, werden dem Patienten bei der nuklearmedizinischen Bildgebung radioaktiv markierte Medikamente (sog. Radiopharmaka oder „Tracer“) verabreicht (meist als intravenöse Spritzengabe). Die Verteilung des Tracers innerhalb des Patienten kann dann anhand der ausgesandten Strahlung bildgebend aufgezeichnet werden. In Abhängigkeit der Substanzklasse, die radioaktiv markiert wird, können unterschiedlichste Vorgänge bzw. (Krankheits-) Prozesse im Körper sichtbar gemacht werden (z.B. krankhaft erhöhter Zuckerstoffwechsel bei Tumoren, Markierung von tumortypischen Strukturen der Zelloberfläche etc.).



*PD Dr. Ruf
Leitender Oberarzt, Klinik für Nuklearmedizin, Universität Freiburg*

Die Bildgebung mit sogenannten „Gammastrahlern“ wird als Szintigraphie bezeichnet. Eine Weiterentwicklung der konventionellen szintigraphischen Bildgebung ist die sogenannte Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bei der anstelle von Gammastrahlern Positronenstrahler für die radioaktive Markierung des Medikaments zum Einsatz kommen.

Unter Berücksichtigung von physikalischen Faktoren und z.B. Bildrekonstruktionsverfahren kann man grob sagen, dass die Bildqualität der PET, und damit auch die Empfindlichkeit des Nachweises eines krankhaften Befunds, derjenigen der konventionellen Szintigraphie überlegen ist.

Prinzipiell ist anzumerken, dass es keine nuklearmedizinischen Radiopharmaka gibt, die alle möglichen Veränderung im Rahmen der VHL-Erkrankung nachweisen können. Die nuklearmedizinische Bildgebung bei VHL kommt primär bei der Diagnostik von Tumoren des sog. sympathischen/parasympathischen paraganglionären Systems bzw. der Nebenniere (d.h. Paragangliome bzw. Phäochromozytome) und Tumoren der Bauchspeicheldrüse (Pankreastumoren) zum Einsatz. Diese tumorösen Veränderungen, die auch bei der VHL-Erkrankung auftreten können, zählen zu den sogenannten neuroendokrinen Tumoren (NET), die sich letztlich von hormonbildenden Zellen bzw. deren Vorläufern ableiten.

Zunehmend werden bei den o.g. neuroendokrinen Tumor-manifestationen, auch bei VHL, Radiopharmaka verwendet, welche an den sogenannten Somatostatinrezeptor binden. Dieses Zelloberflächenmolekül wird in vielen dieser Tumor-zellen in erhöhtem Maße ausgebildet. Hierbei gibt es eine Vielzahl von diesen sogenannten Somatostatinrezeptorliganden, da quasi nach dem „Baukastenprinzip“ sowohl die radioaktive Markierung als auch das an den Rezeptor bindende Eiweißmolekül (Peptid) ausgetauscht bzw. modifiziert werden kann.

Während die Somatostatinrezeptorszintigraphie seit über 20 Jahren etabliert ist, kann heutzutage der „große Bruder“, die Somatostatinrezeptor-PET als Goldstandard der NET-Diagnostik bezeichnet werden. Sowohl bei der konventionellen Szintigraphie als auch der PET konnte gezeigt werden, dass gerade bei der NET-Diagnostik die sogenannte Hybridbildgebung, also die Kombination mit einer kontrastmittelgestützten CT, in Form einer Untersuchung als SPECT/CT bzw. PET/CT einen wesentlichen Fortschritt für die Tumordiagnostik lieferten, da sich die radiologische CT-Komponente und die nuklearmedizinische Komponente einander ergänzen. Da es sich bei diesen Untersuchungen um Ganzkörperdiagnostiken handelt, können somit hochempfindlich neuroendokrine Veränderungen im gesamten Körper aufgespürt werden, was insbesondere im Falle einer bösartigen Entartung eines Tumors mit möglicher Streuung (Metastasierung) in andere Körperregionen von Bedeutung ist.

Die am häufigsten verwendeten Tracer für die PET-Diagnostik in Deutschland sind die Gallium-68 (68Ga) markierten Peptide DOTATOC oder DOTATATE.

Bezugnehmend auf das „Baukastenprinzip“ der Somatostatinrezeptorliganden ist auch eine Markierung der Peptide mit Strahlern möglich, die aufgrund ihrer höherenergetischeren Strahlung eine abtötende Wirkung auf benachbarte Zellen ausüben. Für diese Tumorthherapie werden sogenannte Beta-Strahler wie Yttrium-90 (90Y) oder Lutetium-177 (177Lu) verwendet, die ihrerseits wiederum an die Peptide DOTATOC oder DOTATATE gekoppelt sind. In der Regel wird die Therapie in 3-5 Zyklen etwa alle 8-12 Wochen stationär verabreicht.

Die Therapie mit diesen Betastrahlern wird auch als Peptidrezeptorradiationuklidtherapie (PRRT) bezeichnet. Die PRRT wird seit über 20 Jahren erfolgreich für die Behandlung neuroendokriner Tumoren eingesetzt und zeichnet sich durch ihre gute Verträglichkeit und hohe Ansprechrate aus, insbesondere wenn man die Therapie mit einer „klassischen“ Chemotherapie vergleicht. Da es sich bei den Somatostatinrezeptorliganden der PRRT jedoch nicht um zugelassene Medikamente im eigentlichen Sinne handelt und kontrollierte prospektive Studien zur ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit erst langsam verfügbar werden, hat diese Therapieform trotz Anerkennung in den Leitlinien zur NET-Behandlung den Status einer Zweitlinientherapie. Dies bedeutet, dass die PRRT meist bei nicht operablen Tumoren und im Falle einer systemischen Erkrankung, d.h. Metastasierung zum Einsatz kommt. Die Ergebnisse einer jüngst vorläufig ausgewerteten Phase-III-Studie zum Einsatz von 177Lu-DOTATATE sind jedoch vielversprechend und eine „Aufwertung“ der Therapie in den Leitlinien ist zu erwarten.

Der Vollständigkeit halber muss noch kurz auf das Radiopharmakon MIBG hingewiesen werden, welches in Kombination mit Iod-123 bzw. Iod-131 in der Diagnostik bzw. Therapie von Phäochromozytomen eingesetzt werden kann.

Abschließend ist noch die sogenannte Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) zu erwähnen, welche bei einer Metastasierung in die Leber, zum Einsatz kommt. Bei der SIRT erfolgt die Tumorstrahlung über in die tumorversorgenden Blutgefäße eingebrachte mikroskopisch kleine Harz- oder Glaskügelchen, die im Gefäßbett der Tumoren „hängen bleiben“. Da diese Kügelchen mit dem Betastrahler Yttrium-90 beladen sind, erfolgt eine lokale Bestrahlung basierend auf der Tumormehrdurchblutung, also unabhängig von zellspezifischen Zielstrukturen wie bei der PRRT.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Tracern werden die Kügelchen nicht systemisch z.B. in eine Armvene gespritzt sondern von einem interventionellen Radiologen mittels Kathetersystemen in das Stromgebiet der Leberarterien „vor Ort“ platziert. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den radiologischen Kollegen, der auch die interventionelle „Machbarkeit“ des Eingriffs überprüfen muss, ist daher unabdingbar. Kann eine SIRT durchgeführt werden, so hat sich bei vielen Tumorerkrankungen gezeigt, dass das Verfahren mindestens genauso gute Ergebnisse wie her-

kömmliche Partikel- oder Chemoembolisationen erwirkt bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und weniger erforderlichen Therapiesitzungen. Da eine SIRT lediglich eine Behandlung der Lebermetastasierung erlaubt, wird sie meist nur bei einem reinen Leberbefall oder bei einer zumindest dominant die Leber betreffenden Tumorerkrankung eingesetzt.

Zusammengefasst kann die Nuklearmedizin bei der VHL-Erkrankung hinsichtlich neuroendokriner Tumormanifestationen einen wertvollen Beitrag zur Diagnostik und Therapie im Rahmen der interdisziplinären Betreuung leisten.

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 5. Kontrolluntersuchungen

von Dr. S. Zschiehrich, Freiburg

Überarbeitete Version (Voraussetzungen: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann)

Zusammenfassung

Die komplette klinische Erstdiagnostik und die Kontrolluntersuchungen erfordern bei VHL-Betroffenen eine besonders sorgfältige Planung. Das Standardprogramm sollte an einem Tag durchgeführt werden und beinhaltet: Vorstellung beim koordinierenden Arzt, MRT Bauch, MRT Kopf- und Rückenmark, Augenuntersuchung und im Bedarfsfall weitere Untersuchungen (z.B. HNO-ärztliche oder urologische Untersuchung, Bestimmung der Katecholamine im Plasma). Die Kontrolluntersuchungen sollen in der Regel in Jahresabständen erfolgen.

Anforderungen an eine Spezialsprechstunde für Betroffene der VHL-Krankheit

Eine Sprechstunde für die VHL-Erkrankung muss sich den Problemen und Wünschen der Patienten stellen und sich nach ihnen richten. Zwei zentrale Charakteristika sind zu beachten: (1.) Die VHL-Erkrankung ist selten. Für Deutschland beträgt die Patientenzahl etwa 1.000 - 2.000. (2.) Die VHL-Erkrankung führt überwiegend ab dem zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt zu Symptomen. Sie ist somit insbesondere eine Erkrankung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Eine Patientenlaufstelle im Sinne einer Spezialsprechstunde muss somit die komplexen Probleme der Erkrankungen erfassen und steht hierfür unter hohem Zeitdruck, weil die Patienten in Ausbildung oder Arbeit stehen und weite Anfahrwege haben. Um diesen Gegebenheiten Rechnung zu tragen, benötigt die Spezialsprechstunde eine Koordination und Kooperation mit diversen Disziplinen. Die Besuche der Patienten sind sorgfältig vorzubereiten. Dies gilt in besonderem Maße für Erstuntersuchungen. Alle wichtigen vorhandenen Dokumente sollten vor einer Vorstellung durchgesehen werden, um die gegebene Situation möglichst vollständig zu erfassen. Die Untersuchungen sollten sich an einem Standard-Programm orientieren, das individuell modifiziert werden kann. Wichtig ist, dass die Vorstellung mit allen Standarduntersuchungen an einem Tage erfolgt. Die Komponenten der Spezialsprechstunde sind hier aufgelistet. Ein Beispiel für die zeitliche Abfolge zeigt die Tabelle. Bei Kindern wird das Untersuchungsprogramm etwas modifiziert (siehe hierzu Kapitel 6 Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter).

Zeitraum	Programmpunkt
8:00-12:00	Visitengepräch (koordinierender Arzt)
7:30-12:30	MRT Abdomen
10:00-14:00	MRT Kopf/Rückenmark
14:00-15:30	Konsil Augenklinik

Tabelle: Beispiel einer zeitlichen Abfolge der Kontrolluntersuchung

Vorstellung beim koordinierenden Arzt

Als Koordinator fungiert sinnvollerweise ein Internist, günstigenfalls mit Zusatzqualifikation der fachgebundenen genetischen Beratung. Die fachspezifische Ausbildung kann entsprechend der Vielfalt der krankhaften Veränderungen (Läsionen) bei VHL eine onkologische, endokrinologische oder nephrologische sein. Im Vorstellungsgespräch sollten die aktuellen Beschwerden und Probleme erfragt werden. Dabei sollten alle wichtigen Organe angesprochen werden: Sehvermögen, Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarksbeeinträchtigungen, Zeichen einer Nierentumorerkrankung sowie Hinweise für ein Phäochromozytom (Hypertonie, Schweißattacken und Herzsensationen). Gefragt werden sollte auch nach Tinnitus oder Hörproblemen. Angesprochen werden sollten etwaige gesundheitliche Probleme in der Familie. Falls Auffälligkeiten, insbesondere für Tumorerkrankungen gegeben sind, ist ein detaillierter Stammbaum zu erstellen. Falls noch nicht erfolgt, kann dabei auf die Möglichkeit einer genetischen Testung von Angehörigen eingegangen werden. Die Patienten sollten abschließend eine Perspektive für den Ablauf und die Erwartungen zum Vorstellungstag erhalten. Hinzuweisen ist darauf, dass neue Befunde interdisziplinär besprochen werden müssen, was aus Zeitgründen bisweilen am Vorstellungstag nicht möglich ist.

Bei geplanten MRT-Untersuchungen ist die Bestimmung des Kreatinins, bei CT-Untersuchungen auch des basalem TSH notwendig. Liegt eine solide Raumforderung des Pankreas vor, so kann es sinnvoll sein Chromogranin A zu bestimmen. Eine Hypertonie (Bluthochdruck) erfordert die Erstellung eines 24-Stunden Blutdruckprofils, das in der Regel vom Hausarzt übernommen werden kann und bei Verdacht auf ein Phäochromozytom die Bestimmung der Metanephrine und Normetanephrine im Blutplasma.



Dr. S. Zschiedrich

Ist eine molekulargenetische Analyse des VHL-Gens auf die zugrunde liegende Mutation noch nicht erfolgt, sollte in Absprache mit einem humangenetischen Zentrum die entsprechende Vorbereitung mit Blutabnahme erfolgen.

Beginn der Vorsorgeuntersuchung

Generell sollte mit dem Vorsorgeuntersuchungsprogramm nach Feststellung der genetischen Mutation im Sinne einer VHL-Anlageträgerschaft begonnen werden. Bei Kindern sind die Untersuchungen ab dem 5. bzw. 10 Lebensjahr empfohlen (siehe Kapitel 6).

Besondere Sorgfalt ist beim Vergleich aktueller Aufnahmen mit denen früherer Untersuchungen aufzuwenden. Größenänderungen müssen genau analysiert und für jede Läsion angegeben werden. Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit wegen Unterschieden von Schnittebene, Schichtdicke und verwandter Sequenz müssen beachtet und in die Beurteilung mit einbezogen werden. Infolgedessen sollten Untersuchungen standardisiert und wenn möglich durch den gleichen Untersucher erfolgen.

Der heutige VHL-Patient ist in aller Regel sehr gut informiert und durch wachsende Tumore natürlich beunruhigt. Deshalb sollten die Läsionen vom Radiologen in seinem Befund einzeln angesprochen werden, auch wenn sie zahlreich sind. Bisweilen ist auch ein Rückgriff auf ältere Untersuchungsdokumente notwendig, was bei der Archivierung von Krankenakten beachtet werden sollte. Vorbefund und Verlauf der Erkrankung sind die Basis, auf der die Intervalle für die folgenden Kontrollen oder die Entscheidungen zu Operationen beruhen

Untersuchung der Bauchorgane

Die Kernspintomographie (MRT) ist aktuell die Standarduntersuchung für abdominelle Manifestationen der VHL-Erkrankung. Für eine detaillierte Beurteilung der Anatomie und zur Differenzierung von krankhaften Veränderungen ist die Kontrastmittelgabe unverzichtbar. Hierdurch können Läsionen von wenigen Millimetern entdeckt werden.

Bei Verdacht auf Vorliegen von Phäochromozytomen sollte eine ergänzende nuklearmedizinische Untersuchung erfolgen, bevor eine Operation durchgeführt wird. Mittlerweile hat sich hierfür die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit [18F]6-Fluoro-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) etabliert.

Bei Verdacht auf Vorliegen von (Leber-) Metastasen von neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse ist ein Somatostatinrezeptor-PET indiziert. Auf gleichem Wege ist im Bedarfsfall auch eine nuklearmedizinische Therapie möglich.

Die CT-Untersuchung des Abdomens mit Kontrastmittel stellt eine Alternative dar, die nur noch in Ausnahmefällen, z.B. bei Herzschrittmacherträgern (keine MRT möglich) oder Klaustrophobie (Platzangst) zum Einsatz kommt.

Untersuchung von Kopf und Rückenmark

Die fortgeschrittene Spezialisierung und Differenzierung innerhalb der Radiologie bringt es mit sich, dass Patienten mit einem so komplexen Krankheitsbild wie der VHL-Erkrankung durch ausgewiesene Neuroradiologen hinsichtlich der Läsionen des ZNS untersucht werden sollten. Standardverfahren ist auch hier die Kernspintomographie mit Gadolinium-Kontrastmittel. Die Schichtdicke wird zum Nachweis der oft nur stecknadelkopfgroßen Läsionen eng gewählt. Die Schnittführung bei der Untersuchung des Kopfes erfolgt in frontaler (koronarer), horizontaler (transversaler) und seitlicher (sagittaler) Ebene. Das Screening des Rückenmarks sieht sagittale Schichten vor, die bei tumorverdächtigen spinalen Strukturen zusätzlich mit transversaler Schnittführung abgeklärt werden.

Die Tumoren werden ausgemessen und mit Vorbildern verglichen. Große Bedeutung bei den ZNS-Tumoren haben der Nachweis und die Größe von Zysten. Wichtig ist die Erkennung eines perifokalen Ödems (Flüssigkeitsansammlungen innerhalb intakten Körpergewebes), weil sich hieraus eine gewisse Aktivität ableiten lässt. Mit aktuell erreichten Auflösungsvermögen von etwa 1 mm in der Kernspintomographie ist bisweilen die Frage, ob nur ein Gefäßabschnitt oder ob ein kleiner Tumorknoten vorliegt, nicht zu beantworten.

Die prinzipielle Indikation für oder gegen eine Operation wird vom Neurochirurgen gestellt. Hierfür ist in der Regel eine konsiliarische Beurteilung anhand der klinischen Beschwerden und der neuro-radiologischen Bilder ohne Anwesenheit des Patienten ausreichend. Die Details sind im Falle, dass zur Operation geraten wird, bei einer zweiten Vorstellung des Patienten ausführlich zu besprechen.

Die MRT-Untersuchung des Kopfes ist so durchzuführen, dass die sehr seltenen, ebenfalls bei der VHL-Krankheit vorkommenden, Endolymphsacktumoren (ELST) des Innenohrs miterfasst werden können. Bei Hörminderung oder durch Veränderung des Gleichgewichtsorgans bedingtem Schwindel sollte ergänzend eine Dünnschicht-CT der Felsenbeine angefertigt werden.

Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung ist der Teil des Untersuchungsprogramms, bei denen die Patienten stets unmittelbar nicht nur untersucht, sondern auch im Detail über den Befund aufgeklärt und behandelt werden können. Die Augenuntersuchung findet sinnvollerweise nach dem MRT des Abdomens und dem MRT des ZNS am frühen Nachmittag statt. Zu beachten ist, dass bei dieser Untersuchung die Pupillen medikamentös erweitert werden. Dies hält ca. 3 Stunden an. Deshalb sollte bei Anfahrt mit dem Auto eine Begleitperson mitfahren. Bei zentral gelegenen Angiomen ist gegebenenfalls eine Überweisung an eine Spezialklinik (Berlin oder Essen) sinnvoll.

Konsil des Urologen

Die Operationsindikation ist bei Nierentumoren bei Patienten mit von Hippel-Lindau-Krankheit eine komplexe und schwierige Thematik. Dies gilt insbesondere dann, wenn die gegenüber liegende Niere schon entfernt ist oder die zu operierende Niere schon voroperiert ist. Hierfür sollte deshalb ein ausreichender Zeitrahmen verfügbar sein. Mögliche Alternativen zur Operation, wie z.B. eine Radiothermofrequenzablation oder eine Bestrahlungstherapie (noch sehr neue Therapieform, z.B. im Rahmen einer klinischen Studie) sollten zusammen mit dem koordinierenden Arzt erörtert werden. Eine Ultraschalluntersuchung der Hoden ist bei der Erstuntersuchung von Männern zu empfehlen. Sie zielt auf den Nachweis von Nebenhoden-Zystadenomen, die bei beidseitigem Vorliegen

eine Ursache von Kinderlosigkeit sein können. Eine bösartige (maligne) Entartung ist nicht beschrieben, so dass eine operative Entfernung nur bei Beschwerden angezeigt ist.

Konsil des Chirurgen

Die Entfernung des Phäochromozytoms ist vordringlich bei klinischer Aktivität und vor eventuellen weiteren Eingriffen, z.B. in der Neurochirurgie. Das chirurgische Konsil sollte entsprechend internationaler Empfehlungen an einen Kollegen gerichtet werden, der in der endoskopischen Nebennierenchirurgie Erfahrungen ausweisen kann. Ziel sollte eine nebennierenerhaltende Entfernung des Phäochromozytoms sein. Berichte aus jüngster Zeit weisen darauf hin, dass weder Tumorgröße noch Vorliegen mehrerer Tumoren oder vorausgegangene abdominelle Operationen Hindernisse für einen endoskopischen Eingriff sind.

Konsil des HNO-Arztes

Hinweise für das Vorliegen eines Tumors des Endolymph - Sackes des Innenohrs (ELST) können Hörminderung, Schwindel oder Ohrgeräusche sein. Bei gegebener Situation ist ein HNO-Konsil mit Audiometrie einzuholen.

Ärztlicher Bericht

Der ärztliche Bericht fasst alle Untersuchungsergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen zusammen. Er richtet sich primär an den Arzt am Heimatort. Auch der Patient sollte eine Kopie erhalten. Er erhält damit eine vollständige Übersicht und kann gezielt Fragen stellen. Der Bericht stellt auch die wesentliche Grundlage für Verlaufskontrollen dar. Wenn nicht Einzelaspekte andere Intervalle vorgeben, sind Kontrollen in Jahresabständen internationaler Standard.

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

von Dr. M. van Buihren und Dr. S. Zschiedrich, Freiburg

Zusammenfassung

Bei Kindern oder Jugendlichen können im Rahmen der VHL-Erkrankung unterschiedliche Tumoren auftreten, am häufigsten retinale Angiome (Netzhautumoren), Hämangioblastome des Kleinhirns und Phäochromozytome. Auf dem Boden der Erfahrungen des internationalen VHL-Registers in Freiburg und der Freiburger Kinderklinik sind Vorsorgeempfehlungen entwickelt worden, welche zum Ziel haben, auftretende Tumoren bei Kindern mit VHL-Erkrankung frühzeitig zu erkennen, um zeitnah therapeutische Interventionen einleiten zu können. Ab dem 5. Lebensjahr sollten jährlich eine allgemein klinische Untersuchung, eine Augenhintergrunduntersuchung sowie eine Katecholamin-Bestimmung im Sammelurin erfolgen. Ab dem 10. Lebensjahr sollten die ersten MRT-Aufnahmen von Kopf, Wirbelsäule sowie des Abdomens erfolgen.

Allgemeine Gesichtspunkte

Die VHL-Erkrankung ist eine angeborene genetische Erkrankung, die mit einer Veranlagung zur Entwicklung von gutartigen und auch bösartigen Tumoren einhergeht. Diese Tumoren treten meist erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen auf, können jedoch auch jüngere Kinder betreffen. Daher ist es sinnvoll, bei Kindern eines betroffenen Elternteils zuerst eine genetische Untersuchung durchzuführen und bei positivem Ergebnis sie in ein spezielles Vorsorgeprogramm für VHL-Mutationsträger aufzunehmen. Dieses Vorsorgeprogramm hat zum Ziel, krankhafte Veränderungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, bevor sie zu klinischen Problemen führen. Aus den jahrelangen Erfahrungen der Freiburger Kinderklinik und des internationalen Freiburger VHL-Registers sind Vorsorgeempfehlungen entwickelt worden, welche auf der einen Seite das Ziel verfolgen, die subjektiv gesunden Kinder nicht über die Maßen zu belasten, welche auf der anderen Seite jedoch auch geeignet sind, ein effektives Auffangnetz für VHL-Mutationsträger zu bieten, die im Laufe ihres Kindesalters bereits ein klinisches Problem entwickelt haben. Wenn bei Kindern oder Jugendlichen Tumoren auftreten, handelt es sich vor allem um retinale Angiome (Netzhautumoren), Hämangioblastome des Kleinhirns und um Phäochromozytome. Nierenzellkarzinome, neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse und Tumoren des Innenohres (ELST) sind in diesem Alter Seltenheiten.

Betroffene Organe

In Deutschland werden bösartige und seltene gutartige Tumoren des Kindesalters an das Kindertumorregister in Mainz gemeldet. Für die meisten onkologischen Erkrankungen gibt es zudem Studienzentralen, an die alle Patienten gemeldet werden und die zentral alle verfügbaren Daten dieser Erkrankung auswerten. Dies betrifft bei Tumoren, die im Rahmen der VHL-Erkrankung auftreten, das Phäochromozytom (GPOH-MET Studie in Magdeburg) und das Nierenzellkarzinom (SIOP 2001/GPOH Studie in Homburg).

Retinale Angiome

Nach den Daten des internationalen Freiburger VHL-Registers war das jüngste Kind mit VHL und retinalen Angiomen bei Diagnose 5 Jahre alt, die Veränderung wurde im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Ein vermindertes Sehen wurde erstmals mit 7 Jahren beobachtet. Insgesamt kommen retinale Angiome eher bei älteren Kindern vor, nur etwa 5 Prozent der retinalen Angiome treten vor dem 10. Lebensjahr auf.

Hämangioblastome des zentralen Nervensystems treten bei Kindern und Jugendlichen insbesondere im Kleinhirn auf. Im Freiburger VHL-Register war das jüngste Kind 8 Jahre alt. Nur 9 Prozent aller Patienten mit Hämangioblastomen des ZNS waren 18 Jahre oder jünger.

Phäochromozytome wurden im Freiburger VHL-Register bei 84 Patienten registriert. Der jüngste an einem Phäochromozytom erkrankte Patient war 4½ Jahre alt. Insgesamt erkrankten 20 der 84 VHL-Patienten (24 Prozent) vor dem 10. Lebensjahr.

Nierenzellkarzinome

Der jüngste beschriebene Patient mit einem Nierenzellkarzinom im Rahmen der VHL-Erkrankung war bei Diagnose 16 Jahre alt. Aufgrund der Seltenheit von Nierenzellkarzinomen im Jugendalter sind die Erfahrungen mit diesen Tumoren bei Jugendlichen sehr begrenzt.

Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse und Innenohrtumoren (ELST) sind seltene Tumoren, die im Rahmen einer VHL-Erkrankung beobachtet werden. Im internationalen Freiburger VHL-Register sind nur eine 13-jährige Patientin mit einem neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse und eine 15-jährige Patientin mit ELST bekannt.

Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik und Therapie der Tumoren der VHL-Krankheit unterscheidet sich bei Kindern und Jugendlichen nicht von der bei Erwachsenen. Es sei somit hier auf die Spezialkapitel unter Kapitel 2. „Betroffene Organe“ verwiesen. Bei Kindern kann davon ausgegangen werden, dass die Tumoren in der Regel gutartig sind. Nur in sehr seltenen Fällen treten auch bösartige Phäochromozytome auf, die mit Absiedlungen u.a. im Skelett einhergehen können. Insgesamt wird der größte Anteil der betroffenen Kinder zuerst durch klinische Symptome (z.B. Schwitzen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Herzrasen bei Phäochromozytomen) auffällig. Nur eine sehr geringe Anzahl der Patienten wird im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen allein durch die bildgebenden Verfahren diagnostiziert.

Vorsorgeuntersuchungen

Grundsätzlich sollen nur Personen, bei denen die VHL-Erkrankung genetisch gesichert ist, ins Vorsorgeprogramm aufgenommen werden. Bei Kindern wird empfohlen, die Vorsorgeuntersuchungen ab dem 5. Lebensjahr zu beginnen, wobei die Erkennung und evtl. Behandlung retinaler Tumoren zunächst im Vordergrund stehen. Die genetische Abklärung sollte dementsprechend vor dem 5. Lebensjahr durchgeführt worden sein.

Bei der Festsetzung der Art und der Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen muss berücksichtigt werden, wie sehr die in der Regel ja klinisch unbeeinträchtigten Kinder durch die Untersuchungen belastet werden. Belastungen entstehen für sie zum einen durch die Untersuchung selbst (z.B. Blutentnahme, Legen eines venösen Zugangs, ruhiges Liegen im MRT oder CT), zum anderen durch die Häufigkeit der Untersuchungen (z.B. „ständige“ Termine im Krankenhaus, Fehltage in der Schule). Darüber hinaus verursachen nahezu alle Tumoren, mit Ausnahme der Augentumoren, Krankheitszeichen, bevor bleibende gesundheitliche Schäden entstehen. Bei entsprechender Aufklärung und dem meist in den Familien gegebenen Erfahrungen mit der VHL-Erkrankung ist dies von großer Bedeutung und gibt vorab einige Sicherheit.

Als pragmatischer Ansatz ergibt sich für die Vorsorge von Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener VHL-Mutation folgendes Schema:

Augenärztliche Untersuchung

Beginn ab dem 5. Lebensjahr, d.h. vor der Einschulung. Die jährlichen Intervalle der Untersuchungen sind notwendig, da retinale Angiome zum einen ohne Vorboten eine Netzhautablösung und damit eine Erblindung verursachen können, zum anderen weil innerhalb von Jahresabständen neu aufgetretene Angiome im Frühstadium entdeckt werden können und die Therapie daher mit weniger Nebenwirkungen durchgeführt werden kann.

Katecholamine bzw. Metanephrine im Urin

Phäochromozytome bilden Substanzen, die sich im Urin nachweisen lassen und die recht spezifisch für die Erkrankung sind. Die Bestimmung dieser Substanzen (Katecholamine, Metanephrine) erfolgt aus dem Sammelurin, d.h. dass 24 Stunden lang jede Urinportion in einem Spezialbehälter für die spätere Analyse aufgefangen werden muss. Die Urin-Untersuchung sollte ab dem 5. Lebensjahr durchgeführt werden.

Ultraschall des Abdomens

Eine Ultraschalluntersuchung des Bauches ist eine den meisten Kinderärzten zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode. Eine einmalige Sonographie ist für das 8. Lebensjahr empfohlen.

Da Phäochromozytome im Kindesalter insgesamt selten sind, die Erkrankung in den meisten Fällen zuerst klinisch oder durch Erhöhung der Katecholamine im Urin auffällig wird und ab dem 10. Lebensjahr eine abdominelle MRT empfohlen wird, kann aber auf regelmäßige Ultraschalluntersuchungen mit der Frage nach Phäochromozytomen im Rahmen der Vorsorge verzichtet werden.

Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauches

Eine MRT des Bauches (Abdomen) sollte als Vorsorgeuntersuchung alle 3 Jahre ab dem 10. Lebensjahr mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Hauptgrund ist die Suche nach einem „stillen“, d.h. nicht-katecholaminproduzierenden Phäochromozytom. Mit dieser Untersuchung werden auch Nierenzellkarzinome erfasst und Phäochromozytome, die außerhalb der Niere in den Paraganglien liegen (sog. extraadrenale Phäochromozytome). Bei auffälligen Befunden im Urin ist die MRT die Methode der Wahl für die Suche nach einem abdominell gelegenen Tumor.

MRT des Kopfes und der Wirbelsäule

Hier werden Hämangioblastome innerhalb des Kopfes oder in der Wirbelsäule dargestellt. Da diese Tumoren ebenfalls eher im fortgeschrittenen Kindesalter auftreten, ist eine Suche nach diesen Tumoren ab dem 10. Lebensjahr sinnvoll.

Untersuchung	Fragestellung	Screening-Intervall	Screening-Beginn
Allgemeine klinische Untersuchung	Tastbare Raumforderungen, Blutdruckmessung	1 x jährlich	Ab 5. Lebensjahr
Augenärztliche Untersuchung	Retinale Hämangioblastome	1 x jährlich	Ab 5. Lebensjahr
Katecholamine + Metanephrine im Sammelurin	Phäochromozytom	1 x jährlich	Ab 5. Lebensjahr
Sonographie des Abdomens	Phäochromozytom, Nierenzellkarzinom, Pankreastumor	Einmalig	Ca. 8. Lebensjahr
MRT Kopf und Rückenmark	Cerebelläre/spinale Hämangioblastome	Alle 1-3 Jahre	Ab 10. Lebensjahr
MRT Abdomen	Phäochromozytom/ Nierenzellkarzinom/ Pankreastumor	Alle 1-3 Jahre	Ab 10. Lebensjahr
Komplette Untersuchung	siehe Kapitel 5	1 x jährlich	Ab 18. Lebensjahr

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 2.3 Nierenkarzinom und Nierenzysten

von Prof. Dr. Mahnken, Marburg, PD Dr. Roos und Prof. Dr. Thüroff, Mainz

Zusammenfassung

Die Manifestationen der VHL-Erkrankung in der Niere sind Nierenzysten und klarzellige Nierenzellkarzinome. 25-45 Prozent der Genträger entwickeln Nierentumoren, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Das Diagnosealter liegt in der Regel vor dem 40. Lebensjahr. Das Wachstum der meisten Tumoren ist langsam. Spätestens wenn der größte Tumor einen Durchmesser von 4 cm erreicht, sollte die vollständige Entfernung aller Tumoren unter Erhalt der Niere angestrebt werden. Bei kleineren Tumoren kann bereits frühzeitiger eine interventionelle Thermoablation (Radiofrequenz-, Kryo- oder Mikrowellenablation) erwogen werden. Bei Tumoren >5cm sollte eine operative Therapie gewählt werden. Bei Tumoren in Einzelnieren müssen Voroperationen und Vorerkrankungen in der Therapieplanung berücksichtigt werden. Therapieziel ist der Erhalt der Nierenfunktion. Das Nachsorgeintervall beträgt 12 Monate, in der Regel sollten MRT Untersuchungen erfolgen. Medikamentöse Therapien sind nur bei Metastasen angezeigt.

Einleitung

Der Mensch hat normalerweise zwei Nieren die im rückwärtigen Bauchraum gelegen sind und eine Längsausdehnung von ca. 11-12 cm haben (Abb. 1). Sie dienen der Entgiftung des Körpers und haben eine zentrale Rolle im Rahmen der Regulation des Wasser- und Mineralsalzhaushaltes. Bei den typischen Veränderungen, die im Rahmen der von Hippel-Lindau-Erkrankung auftreten, handelt es sich um Nierenzysten, ebenso wie um solide Nierentumoren (Nierenzellkarzinome). Beide Veränderungen der Nieren kommen nicht ausschließlich bei der VHL-Erkrankung vor. Auch in der Normalbevölkerung ist das Risiko im Laufe des Lebens einzelne oder mehrere Nierenzysten zu entwickeln ca. 20 Prozent, wobei das Risiko mit dem Alter zunimmt. Bei Nierenzysten handelt es sich prinzipiell um harmlose zystische Veränderungen, die eine klare bernsteinfarbene Flüssigkeit enthalten. Bösartige Entartungen sind im Rahmen einfacher Nierenzysten bei der Normalbevölkerung sehr selten. Hingegen sind im Rahmen der VHL-Erkrankung Nierenzysten eine typische Vorstufe oder ein Begleitphänomen von bösartigen Nierentumoren.



Abb. 1: Schematische Darstellung der Lage der Nieren im rückwärtigen Raum in Bezug zur Hauptschlagader des Körpers (Aorta).

Das Risiko in der gesunden Bevölkerung im Laufe des Lebens einen Nierentumor (meist Nierenzellkarzinom) zu entwickeln, liegt bei 1,3 Prozent („life time risk“). Damit ist er ein eher seltener Tumor, der mit einem Häufigkeitsgipfel um das 62. Lebensjahr auftritt. Nierenzellkarzinome sind Tumoren, die ihren Ursprung vom so genannten Tubulus-Apparat oder dem Sammelrohrsystem

nehmen. Auch bei Patienten, die nicht von der VHL-Erkrankung betroffen sind, entstehen die Nierentumoren interessanterweise in 80 Prozent durch eine Spontanmutation oder durch den Verlust des von Hippel-Lindau-Gens. Insofern ist hier der gleiche genetische Mechanismus wie bei der VHL-Erkrankung gegeben, mit dem Unterschied, dass es sich um eine nicht erbliche, spontane genetische Veränderung handelt. Solch eine Veränderung wird als sporadisch bezeichnet.

Der Tumortyp, der sich bei der VHL-Erkrankung entwickelt, ist klarzellig. Im Unterschied zur Normalbevölkerung entwickeln VHL-Patienten solche Tumoren im Durchschnitt 20 Jahre früher. Im Gegensatz zu den sporadischen Nierentumoren werden solche Tumoren als hereditäre (vererbliche) Nierentumoren bezeichnet.

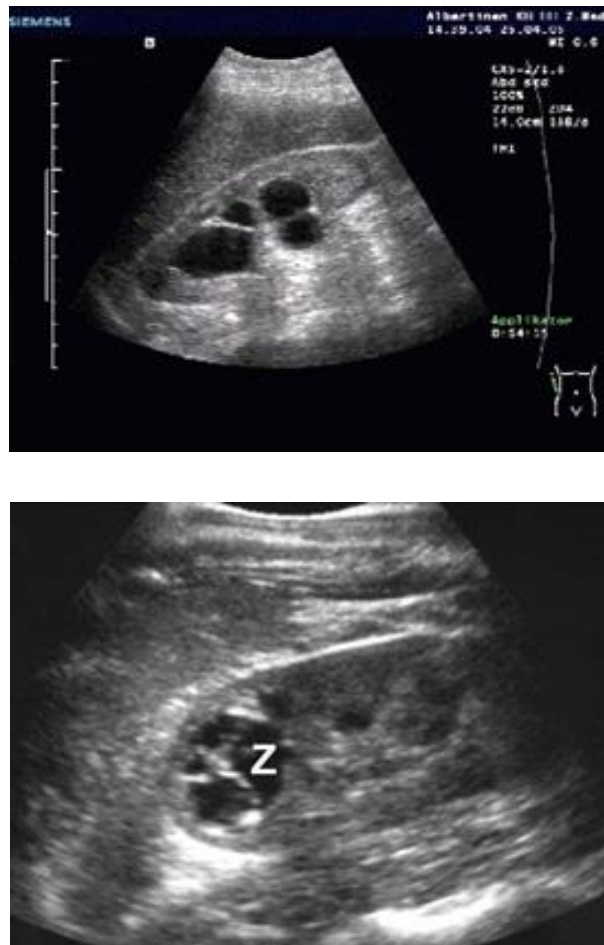


Abb. 2: Oben: Darstellung mehrerer normaler Nierenzysten (schwarze Kreise) im Ultraschall. Unten: Darstellung einer Bosniak II Läsion, mit Septierungen und Kalkeinlagerungen.

Die Tumoren entwickeln sich in der Regel in Zysten (Abb. 2), in denen sie eine Zeitlang unentdeckt wachsen und als einfache oder sog. komplizierte Zysten fehlinterpretiert werden können. Mit entsprechender Erfahrung lassen sich Tumoren in Zysten durch MRT oder CT jedoch gut diagnostizieren.

Diagnostik der VHL-Nierenveränderungen

Prinzipiell sollte von den so genannten Schnittbildverfahren der Kernspintomographie (MRT) des Bauchraumes der Vorzug gegeben werden, da sie ohne Strahlenexposition für die Patienten ist. Wann immer es möglich ist, sollten für die vergleichenden Untersuchungen Schnittbilduntersuchungen, insbesondere MRT's, herangezogen werden, da sie eine Abbildung in allen drei Ebenen liefern. Hierbei kann sehr klar zwischen zystischen und soliden Veränderungen unterschieden werden (Abb. 3).

Nierentumoren sind bereits ab einer Größe von weniger als 5 mm zu erkennen. Aufgrund vergleichender Untersuchungen, die in der Regel in 12 Monatsabständen durchgeführt werden, können unter Heranziehung entsprechender Volumenberechnungen die Tumorverdopplungszeit und die Wachstumsgeschwindigkeit berechnet werden. Ist eine Metastasensuche notwendig, so ist im Bauchraum die MRT-Untersuchung zum Ausschluss von Lymphknoten- oder Lebermetastasen von exzellenter Qualität. Für eine Suche nach Metastasen in den Lungen kommt eine Computertomographie des Brustraums zur Anwendung.

Biologie der Nierentumoren

Die meisten Nierenzellkarzinome wachsen, sofern sie überhaupt wachsen, langsam mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von ca. 0,3 cm pro Jahr. Insgesamt ist relativ wenig über die Wachstumsgeschwindigkeit der Nierenzellkarzinome bekannt, die sich in kleineren Studien oftmals nicht von den gutartigen Tumoren unterscheidet. Generell zeichnen sich die Nierenzellkarzinome dadurch aus, dass sie keinerlei Frühsymptome verursachen. Durch die Lage im hinteren Bauchraum sind sie im Frühstadium weder tast- noch sichtbar. Sie können eine erhebliche Größe annehmen, bevor sie zu lokalen Problemen führen. Durch die jährlichen Kontrolluntersuchungen werden die meisten Tumoren in einem symptomfreien Stadium aufgedeckt.



Abb. 3: MRT eines VHL-Patienten

Dies hat auch zu einem durchgreifenden Wandel der Therapie geführt, da Tumoren in frühen Stadien mit einer deutlich besseren Prognose einhergehen und häufig in Abhängigkeit der Tumorlokalisation eine Organerhaltung möglich ist.

Das Metastasierungsrisiko hängt nicht nur von der Größe des Tumors ab, sondern im Einzelfall wesentlich stärker von der so genannten Tumorverdopplungszeit, also dem Wachstumsverhalten der Tumoren, ebenso wie der Lage (zentral gegenüber oberflächlich gelegenen) ab. Bislang wurde die Entscheidung getroffen, bei den VHL-Patienten einen operativen Eingriff erst dann anzustreben, wenn der größte Tumor 4 cm Durchmesser beträgt. Im Einzelfall sollte eine solche Entscheidung heute eher vor dem Hintergrund des Tumorwachstums überdacht werden und der Interventionszeitpunkt ggf. vorverlegt werden. Schnell wachsende, zentral gelegene Tumoren sollten mög-

lichst schnell operiert werden, um den Verlust an gesundem Nierengewebe möglichst gering zu halten. Mittlerweile sollten auch interventionelle Techniken in eine derartige Entscheidung einbezogen werden, die einen weniger traumatischen Zugang zum Tumor ermöglichen.

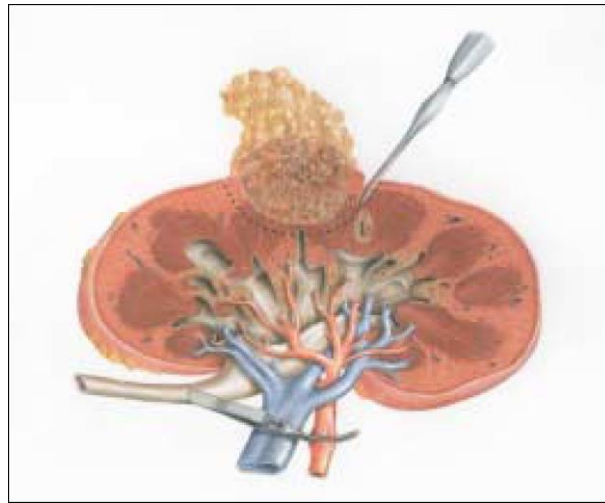


Abb. 4: Schematische Darstellung der Entfernung eines am Rande der Niere gelegenen Tumors.

Therapie der Nierentumoren

Die Therapie der Nierentumoren ist grundsätzlich operativ bzw. interventionell, da Nierenzellkarzinome weder strahlensensibel sind, noch ausreichend auf eine Chemotherapie ansprechen. Eine medikamentöse Therapie ist den metastasierten Nierentumoren vorbehalten, da die Substanzen, die das Wachstum der Nierentumoren hemmen, erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen können. Nebenwirkungen, Therapieversagen, Resistenzbildung und nur zeitlich eingeschränktes Ansprechen der Tumoren auf die medikamentöse Therapie, stehen einer Langzeittherapie entgegen. Des Weiteren kommt es nicht selten zu einem „Aufholwachstum“ nach Absetzen der Behandlung. Langzeitbeobachtungen fehlen gänzlich, so dass außerhalb von Studien prinzipiell operablen VHL-Patienten von solchen Therapien abgeraten werden muss. Daher genießt das operative bzw. interventionelle Vorgehen (Entfernung der Nierentumoren) unverändert oberste Priorität.

Therapieverfahren im individuellen Fall

Nach welchen Therapieverfahren die betroffenen Patienten behandelt werden richtet sich zum einen nach Anzahl, Lage und Größe des Tumors und zum anderen nach Tumoren in Einzelnieren und Nierenfunktion. Ganz entscheidend für den Erfolg der Therapie ist die Zentrumserfahrung im Rahmen thermoablativer oder chirurgischer Verfahren.

Tumoren <1,5cm sollten observiert werden. Für Tumoren ab 1,5 cm bis 3 cm bietet die Radiofrequenzablation ein sicheres und heilendes Therapieverfahren [3].

Tumoren >3 cm bis <5 cm (eher 4,5 cm) können zunächst interventionell-radiologisch embolisiert und dann thermoabladiert werden oder auch operativ entfernt werden.

Tumoren >4,5-5 cm sollten immer einer Operation zugeführt werden.

In mancher Situation ist die Operation, in anderen die Thermoablation zu favorisieren.

Die thermoablativen Verfahren sollten der Operation vorgezogen werden bei

- a) multiplen Tumoren in einer Einzelniere (max. bis zu drei Tumoren)
- b) multiple voroperierten Patienten
- c) bilateralen Tumoren (bis 3 Tumoren/Niere, je Diagnosezeitpunkt)
- d) >3 Tumoren/Niere zunächst organerhaltendes Verfahren mit nierenerhaltender Operation oder Thermoablation der weniger betroffenen Niere, dann gleiches Vorgehen bei der betroffenen Nieren mit dem Versuch des organerhaltenden Vorgehens, immer Lage und Größe der Tumoren berücksichtigend (siehe oben).

Die Operation erhält den Vorzug bei

- klinischem (z.B. Makrohämaturie) oder radiologischem Verdacht einer Hohlsysteminfiltration
- immer bei Tumoren >4,5 cm
- immer wenn radiologisch ein vollständiges Erfassen des Tumors (eine sogenannte A0 Situation, Synonym für eine chirurgische R0-Situation) nicht erreicht werden kann.

Ganz entscheidend für den Therapieerfolg ist die Zentrums- und Interventionserfahrung, die bei den thermoablativen Verfahren extrem wichtig ist. Der Literatur zufolge gibt es eine klare Lernkurve für die thermoablativen Verfahren (erste 50 Ablationen). Dies ist bei komplexen Patienten, wie VHL Patienten, nicht akzeptabel - da muss man auf einen größeren Erfahrungsschatz (>100 Ablationen) eines erfahrenen Interventionalisten zurückgreifen können.

Bei der Operation verhält es sich nicht anders. Man sollte nur an operative Zentren herantreten, die >100 nierenerhaltende Eingriffe/Jahr machen.

Operative Verfahren

Die Nierenzellkarzinome werden heute in ca. 50 Prozent auch bei sporadisch auftretenden Karzinomen in Abhängigkeit der Lokalisation und der Größe mit einem kleinen Randsaum an normalen Nierengewebe (Sicherheitsabstand) organerhaltend operiert, dabei wird im Fall eines sporadischen Nierenzellkarzinoms in der Regel nur der vorhandene einzelne Tumor entfernt (Abb. 4).

Auch bei VHL-Patienten ist die operative Therapie der Eckpfeiler der Behandlung der Nierenzellkarzinome, wobei VHL-Patienten in der Regel mehrere Tumoren haben können. Einzelne Raumforderungen sind die Ausnahme, damit ist das operative Vorgehen komplexer. Da meist zusätzliche zahlreiche Nierenzysten vorliegen, in denen sich kleinste Nierenzellkarzinome bereits verbergen können, sollte auch der Versuch unternommen werden, die Mehrzahl der zystischen Veränderungen operativ zu entfernen. Da die Veränderungen in der Regel in beiden Nieren auftreten können, sollte grundsätzlich immer angestrebt werden eine organerhaltende Operation durchzuführen.

Für die organerhaltende Operation ist eine vorübergehende Unterbrechung der Blutzufuhr notwendig, jene sollte eine Dauer von 30 bis 60 Minuten nicht überschreiten. Im Falle einer längeren Unterbrechung der Blutzufuhr geht die Organfunktion unwiderruflich verloren. Bei der laparoskopischen Operation (minimal invasives Vorgehen - Schlüssellochtechnik) können allenfalls einzelne Tumoren entfernt werden. Selbst die robotisch assistierte laparoskopische Nierentumorresektion mittels des da Vinci Systems stößt hier an ihre Grenzen. Die Präparation zystentragender Nieren

mit multiplen Tumoren ist minimal invasive schwierig. Aus diesem Grunde hat sich die Laparoskopie bei den VHL-Tumoren der Nieren nicht durchgesetzt.

Auch bei Zweit- oder Dritteingriffen, sollte der Versuch einer Organerhaltung in jedem Fall unternommen werden. In Ausnahmefällen lässt sich eine Tumorfreiheit nur durch komplette Entfernung einer oder beider Nieren erzielen. Während die Entfernung einer Niere meistens unproblematisch hinsichtlich der Entgiftung des Körpers ist, bedeutet das Entfernen beider Nieren unweigerlich die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung, d.h. einer regelmäßigen Blutwäsche.

Interventionelle Verfahren

In den vergangenen Jahren haben sich als interventionelle Techniken so genannte thermoablative Verfahren etabliert, deren Prinzip die Zerstörung des Tumorgewebes durch Kälte oder Wärme ist. Bei einer Kältebehandlung (Kryoablation) wird über einen kleinen Hautschnitt eine spezielle Sonde in den Bauchraum eingeführt und über diese Argongas eingeleitet, welches Temperaturen von ca. -100 °C herbeiführt und zum Absterben des Tumorgewebes führt. Alternativ kann ebenfalls durch unter Bildsteuerung direkt eingeführte Sonden eine Temperatur von über 100° Celsius im Tumor erzielt werden. Auch dies führt zur definitiven Abtötung von Tumorzellen. Zur Verkochung werden v.a. die Radiofrequenz- (RFA) und die Mikrowellenablation eingesetzt (MWA). Trotz vielversprechender Ergebnisse - insbesondere der RFA - ist die operative Therapie als Standard der Therapie anzusehen.

Da die Invasivität dieser Eingriffe grundsätzlich deutlich geringer ist, als die eines operativen Eingriffs und auch die potentielle Gefährdung der Nierenfunktion durch die Unterbrechung der Blutzufuhr entfällt, sollte bei jedem neu aufgetretenen Nierentumor bis etwa 3 cm Größe die Diskussion geführt werden, ob eine solche Behandlung durchführbar ist. Dabei muss die Lage eines solchen Tumors berücksichtigt werden, da aufgrund der sehr niedrigen oder sehr hohen Temperaturen umliegendes Gewebe (Dickdarm / Dünndarm / Gallenblase / Bauchspeicheldrüse) mit geschädigt werden kann, deren Folgen lebensbedrohliche Komplikationen sein könnten. In den letzten Jahren wurden Techniken entwickelt diese interventionstechnischen Probleme zu lösen. Insgesamt stellen ablative Verfahren eine wichtige Bereicherung des Spektrums der Therapie der VHL-Tumoren dar. Dies gilt zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nur für Tumoren bis maximal 5 (eher 4,5) cm Größe.

Trotz des technischen Fortschrittes und der mittlerweile guten onkologischen Daten für die thermoablative Verfahren bleibt die Frage der radiologisch als Bosniak IIf oder III eingestuft zystischen Läsionen („komplizierte Zysten“).

Eine derartige Läsion, sollte es sich um einen Einzelbefund handeln, sollte chirurgisch angegangen werden. Die hier technisch zwar mögliche lokale Ablation ist derzeit als experimentell anzusehen.

Hinsichtlich des Therapieerfolges ist es bei den thermoablative Verfahren wichtig den postoperativen Verlauf mittels Schnittbildgebung zu überwachen, da im Falle einer inkompletten Therapie diese natürlich im selben Aufenthalt finalisiert werden muss.

Therapieverfahren bei metastasierten Tumoren

Auch bei Metastasen sollte die Frage einer Operabilität prinzipiell zunächst geklärt werden, da nach der kompletten Metastasenentfernung, gute Überlebensraten beschrieben werden. Wenn eine Operation bei multiplen Metastasen in einem oder in mehreren Organen nicht mehr sinnvoll erscheint, ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Diese kann mit so genannten Multikinaseninhibitoren, Antikörpern oder mTOR-Inhibitoren durchgeführt werden. Jene haben allesamt das Ziel, die Angiogenese, also die Gefäßneubildung, die im Rahmen von VHL-Tumoren deutlich gesteigert ist, zu hemmen. Während Patienten mit sporadischen Nierentumoren unter jener Medikation, bei allerdings erheblichen Nebenwirkungen, eine signifikante Lebensverlängerung auch im

metastasierten Stadium erfahren, gibt es bisher keine längerfristigen Erfahrungen aus der Gruppe der VHL-Patienten.

Bei knöchernen Metastasen, die eine Bruchgefährdung hervorrufen können oder Schmerzen verursachen, sollte eine Strahlentherapie angestrebt werden (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren). Eine Kombination aus interventioneller Zementoplastie zur schnellen Schmerzreduktion gefolgt von einer Strahlentherapie zur Konsolidierung ist eine aktuelle Weiterentwicklung dieses Ansatzes.

Tumornachsorge

Alle VHL-Patienten müssen regelmäßig im Rahmen einer Tumornachsorge betreut werden, da das Risiko einer neuerlichen Tumorentstehung hoch ist. Nur in Einzelfällen bleiben VHL-Patienten, die einmal einen Nierentumor entwickelt haben, über mehr als 10 Jahre tumorfrei. Es sollten jährliche MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Bei längerfristiger Tumorfreiheit kann das Nachsorgeintervall auch verlängert werden.

Einige Tumoren zeigen jedoch bereits im Verlauf eines Jahres Größen- oder Volumenverdopplungen oder sogar darüber hinaus gehende Wachstumsraten. Bei diesen Patienten ist das Risiko einer Metastasierung größer. Daher sollte aufgrund der Wachstumsgeschwindigkeit entschieden werden, ob sechsmonatliche Nachsorgeintervalle gewählt werden. Um dies besser zu erfassen wird die Berechnung des Volumens und nicht nur des größten Tumordurchmessers empfohlen. Dies ist mit den modernen Bildbearbeitungsprogrammen möglich.

Literatur

1. Drachenberg DE, Mena OJ, Choyke PL, et al.: Parenchymal sparing surgery for central renal tumors in patients with hereditary renal cancers. J Urol 172:49-53, 2004
2. Grubb RL, III, Choyke PL, Pinto PA, et al.: Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. Nat Clin Pract Urol 2:248-255, 2005
3. Georgiades CS, Rodriguez R. Renal Tumor Ablation. Tech Vasc Interventional Rad 16: 230-238, 2013
4. Park BK, Kim CK, Park SY, Shen SH. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease: indications, techniques, complications, and outcomes. Acta Radiol. 2013 May;54(4):418-27
5. Jilg CA, Neumann HPH, Gläsker S, et al. Nephron sparing surgery in von Hippel-Lindau associated renal cell carcinoma; clinicopathological long-term follow-up. Familial Cancer 11: 387-394. 2012
6. Bradley S, Dumas N, Ludman, M et al. Hereditary renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: a description of a Nova Scotia cohort. Can Urol Assoc J 1: 32-36. 2009

Aktuelles aus dem Verein

Mitgliedsbeiträge 2016

In der 2. Januarwoche 2016 wird von allen Mitgliedern, die dem Lastschriftverfahren zugestimmt haben, der Mitgliedsbeitrag für das Jahr 2016 eingezogen.

Wir möchten daher nochmals darauf hinweisen, uns geänderte Bankverbindungen rechtzeitig mitzuteilen (bitte künftig nur noch IBAN und BIC). Anfallende Kosten für Rücklastschriften (bisher 8,11 €) sind vom Kontoinhaber zu tragen.

Mitglieder, die den Beitrag überweisen, werden gebeten, dies ebenfalls in der 2. Januarwoche, spätestens jedoch bis Ende März 2016 zu erledigen.

Sollte jemand zukünftig dem Lastschriftverfahren zustimmen wollen, melde er/sie sich bei Frauke Krämer (Anschrift siehe Liste der Vorstandsmitglieder im hinteren Teil).

Termine

- 07. bis 09. April 2016: 12th International VHL Medical Symposium in Boston, MA, USA

*Wir wünschen Ihnen und Ihrer Familie viele
Sonnenstrahlen im kommenden Jahr.*

Frohe Weihnachten und einen guten Rutsch!

Alle Beiträge – falls nicht anders vermerkt – von Gerhard Alsmeier
Layout und Realisierung durch Andreas Beisel

Vorstandsmitglieder

Vorsitzender
Gerhard Alsmeier
Rembrandtstraße 2 · D-49716 Meppen
Telefon: 05931-929552
Email: g.alsmeier@hippel-lindau.de

2. Vorsitzende
Dagmar Rath
Leifstraße 8 · D-81549 München
Email: d.rath@hippel-lindau.de

Schatzmeisterin
Frauke Krämer
Auf Steinert 45 · D-66679 Losheim am See
Telefon: 06872-9214450
Email: f.kraemer@hippel-lindau.de

Schriftführer
Florian Hofmann
Schwörhausgasse 11 · D-89073 Ulm
Telefon: 0731-1407172
Email: f.hofmann@hippel-lindau.de

Beisitzerin
Angela Eilers
Friedhofstraße 2 · D-31787 Hameln
Telefon: 0176-95639106
Email: a.eilers@hippel-lindau.de

Beisitzerin
Melanie Günther
Telefon: 0163-1521397
Email: m.guenther@hippel-lindau.de

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates

Prof. Dr. Hiltrud Brauch
Dr. Margarete Fischer-Bosch
Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112 · D-70376 Stuttgart
Telefon: 0711-81013705 · Fax: 0711-859295
Email: hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de

Dr. Luitgard Graul-Neumann
Klinische Genetik, Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow
Augustenburger Platz 1 · D-13353 Berlin
Telefon: 030-4505 69132 · Fax: 030-450569914
Email: luitgard.neumann@charite.de

Prof. Dr. H. Jochen Decker
Humangenetik Freiburg
Heinrich-von-Stephan-Straße 5 · D-79100 Freiburg
Telefon: 0761-8964540
Email: JDecker@humangenetik-freiburg.de

Prof. Dr. Sven Gläser
Kliniekhoofd Neurochirurgie, Universitair Ziekenhuis Brussel
Laarbeeklaan 101 · B-1090 Brussel
Tel.: 0032 2 477 55 14 · Fax: 0032 2 477 55 70
Email: sven.glaesker@uzbrussel.be

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel
DRK-Kliniken Westend, Hauptabteilung Augenheilkunde
Spandauer Damm 130 · D-14050 Berlin
Telefon: 030-30354505
Email: k.kreusel@drk-kliniken-westend.de

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hartmut P.H. Neumann
Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Universitätsklinik
Hugstetter Straße 55 · D-79106 Freiburg
Privat: Sonnhalde 76 · D-79104 Freiburg
Tel.: 0173-3050398
Email: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betreffener Familien e.V.

Mitgliedschafts-Antrag

Name: _____ Telefon: _____
Vorname: _____ Fax: _____
Straße: _____ E-Mail: _____
PLZ, Ort: _____

Angaben über die Verbindung zu VHL

- Ich bin: Betroffene(r)
 Angehöriger
 Person mit ähnlicher Erkrankung
 Sonstiges
 Beruflich mit VHL in Kontakt, und zwar:

Ich ermächtige hiermit den „Verein VHL (von-Hippel Lindau) betreffener Familien e.V.“ den Jahresbeitrag in Höhe von (mindestens € 15) _____ € bei Einzelpersonen und von (mindestens € 20) _____ € bei Familien bis auf Widerruf von meinem u. a. Konto per Lastschrift abzubuchen.

IBAN: _____ BIC: _____

Kontoinhaber, falls abweichend vom Antragsteller:

....., den

Ort Datum Unterschrift

Vorsitzender: Gerhard Alsmeier, Rembrandtstraße 2, 49716 Meppen,
Tel.: 05931-929552, E-Mail: info@hippel-lindau.de, www.hippel-lindau.de
Commerzbank Meppen · Konto-Nr.: 5799788 · BLZ: 266 400 49
IBAN: DE24 2664 0049 0579 9788 00 · BIC COBADEFFXXX
Vereinsregister Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück
