

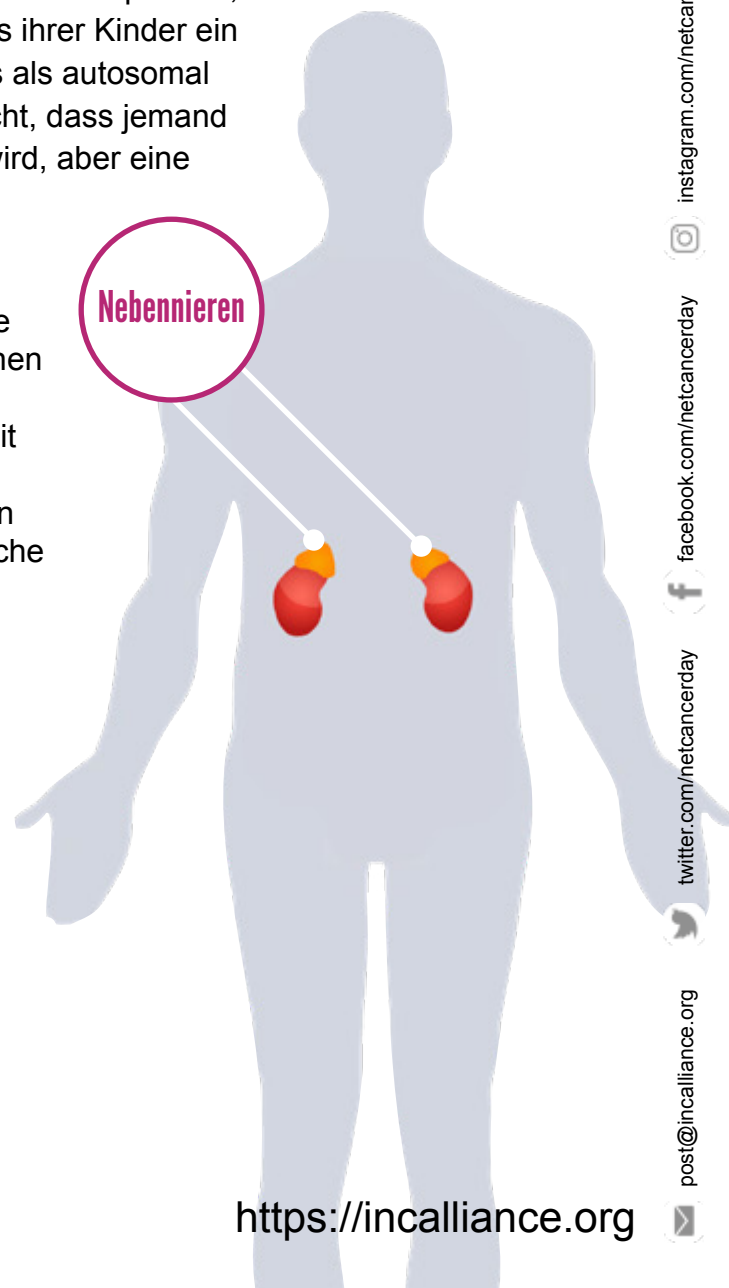
Was ist ein genetisches Phäochromozytom und Paragangliom?

Das Phäochromozytom (Phäo) und das Paragangliom (Para) sind seltene, langsam wachsende neuroendokrine Tumoren, die aus dem Nebennierenmark und den sympathischen bzw. parasympathischen Paraganglien entspringen.

Über jeder Niere befindet sich eine Nebenniere. Phäo entwickeln sich in Zellen, die sich im Nebennierenmark befinden, während Para sich außerhalb der Nebenniere in Kopf, Hals, Brust, Bauch oder Becken entwickeln.

Bis zu 40 % der Phäo und Para beruhen auf einer vererbten Genmutation. Ein Gentest, der einen Blut- oder Speicheltest und ein Gespräch mit einem Humangenetiker umfasst, wird für alle Patienten empfohlen, bei denen Phäo oder Para diagnostiziert wurde. Falls eine Genmutation gefunden wird, wird anderen Familienmitgliedern empfohlen, sich einem Gentest zu unterziehen, da jedes ihrer Kinder ein 50 % Risiko hat, die Mutation zu erben, was als autosomal dominant bezeichnet wird. Das bedeutet nicht, dass jemand mit einer Genmutation Tumore entwickeln wird, aber eine lebenslange Beobachtung ist wichtig, um Tumore frühzeitig zu erkennen.

Phäo und Para können in jeder Altersgruppe auftreten, am häufigsten sind jedoch Personen zwischen 20 und 50 Jahren betroffen. Bei jüngeren Patienten ist die Wahrscheinlichkeit einer vererbten Genmutation größer. Darüber hinaus ist es bei einigen Mutationen wahrscheinlicher, dass sich eine metastatische Erkrankung entwickelt als bei anderen.



Symptome +/- assoziierte Syndrome

Phäo und Para können einen Überschuss an Hormonen, den so genannten Katecholaminen, produzieren, zu denen Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin gehören. Die Freisetzung von Katecholaminen kann anhaltend oder episodisch erfolgen und zu folgenden Symptomen führen:

- Bluthochdruck
- Kopfschmerzen
- Schwitzen
- Rötung
- Blässe des Gesichts
- Gewichtsverlust
- Herzrasen/Zittern
- Starke Angstzustände und andere Symptome

Die meisten Kopf- und Halspara produzieren keine Katecholamine, so dass die üblichen Symptome nicht auftreten. Sie werden oft zufällig oder durch eine Folge des örtlichen Tumorwachstums gefunden (z. B. pulsierender Tinnitus, Hörverlust, Schwellung am Hals).

Eine Früherkennung ist wichtig, denn wenn sie unbehandelt bleiben, können die hormonproduzierenden Phäo oder Para zu schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen führen, einschließlich Schlaganfall und Herzinfarkt. Tumore können auch metastasieren und schließlich zum Tod führen.

Etwa 20 Genmutationen werden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Phäo oder Para in Verbindung gebracht. Die Forscher glauben, dass in naher Zukunft weitere Gene entdeckt werden. Einige der häufigsten Genmutationen sind nachfolgend aufgeführt. Sie sind alle autosomal dominant, was bedeutet, dass die Kinder eines Elternteils mit einer Genmutation ein 50%-iges Risiko haben, die Mutation zu erben. Das Risiko, im Laufe des Lebens einen Tumor zu entwickeln (Penetranz der Krankheit), variiert je nach Genmutation.

Die Kenntnis Ihrer genetischen Mutation kann Ihr medizinisches Team bei der Entscheidung unterstützen:

- wie oft in der Nachsorge Bildgebung oder Blutuntersuchungen durchgeführt werden sollten;
- wie die Behandlung aussehen sollte, wenn neue Tumore entdeckt werden oder Tumore wachsen.

SDHx-Syndrom: Das SDHx-Syndrom ist das Ergebnis von Mutationen in den Genen der Untereinheiten der Succinatdehydrogenase. Patienten mit Mutationen in einem der SDH-Gene haben ein erhöhtes Risiko für Phäo und Para und ein erhöhtes Risiko für Tumore in der Niere und im Gastrointestinaltrakt. Die SDHx-Gene umfassen vier Untereinheiten (SDHB, SDHD, SDHC und SDHA) und einen Co-Faktor (SDHAF2).

SDHB: Mutationen in SDHB sind eine der häufigsten Ursachen für familiäre Phäo und Para. Mutationen in SDHB werden am häufigsten mit Phäo und Para in Verbindung gebracht (meist im Bauchraum gelegen). Phäo und Para, die eine SDHB-Mutation aufweisen, haben ein höheres Risiko, Metastasen zu bilden, insbesondere bei jüngeren Patienten.

SDHD: Das Risiko, aufgrund einer Mutation in diesem Gen einen Tumor zu entwickeln, ist fast ausschließlich erhöht, wenn es vom Vater vererbt wird. Dies ist als väterliche Vererbung bekannt. Wenn sie von der Mutter vererbt wird, können die Kinder die Genmutation trotzdem tragen und ein erhöhtes Risiko an ihre Kinder weitergeben. Patienten mit SDHD-Mutationen haben in der Regel Paragangliome im Kopf- und Halsbereich und weisen mit größerer Wahrscheinlichkeit mehrere Tumore auf. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist relativ gering.

SDHC: SDHC ist extrem selten. Mehr Forschungsarbeit muss noch geleistet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass jemand, der eine SDHC-Mutation trägt, aber noch keinen Tumor hat, bis zum Alter von 60 Jahren einen solchen entwickelt, ist gering. Para befinden sich fast ausschließlich im Kopf- und Halsbereich oder in der Brust und das Risiko einer Metastasierung ist außergewöhnlich gering.

SDHA: SDHA-Mutationen werden bei Phäo- und Para-Patienten selten gefunden. Diese Tumore können im Kopf- und Halsbereich oder im Bauchraum auftreten und sich aggressiv verhalten.

SDHAF2: Das Risiko, aufgrund einer Mutation in diesem Gen einen Tumor zu entwickeln, ist nur dann erhöht, wenn es vom Vater vererbt wird. Dies ist als väterliche Vererbung bekannt. Wenn sie von der Mutter vererbt wird, können die Kinder die Genmutation trotzdem tragen und ein erhöhtes Risiko an ihre Kinder weitergeben. Die mit SDHAF2 assoziierten Tumore treten vor allem im Kopf- und Halsbereich auf. Oft haben die Patienten mehrere Tumore. Diese Genmutation ist selten und Metastasen wurden bisher nicht gemeldet.

VHL-Syndrom: Mutationen im VHL-Gen führen zum Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), das etwa 1 von 36.000 Personen betrifft. Typ 2, der überwiegend mit VHL-Punktmutationen einhergeht, ist durch das Auftreten von Phäo definiert, entweder allein (Typ 2C) oder in Kombination mit Hämangioblastomen (Typ 2A) oder mit Hämangioblastomen oder Nierenzellkarzinomen (Typ 2B).

Mehr als 90 % der Patienten mit dieser Genmutation entwickeln bis zum Alter von 65 Jahren VHL. Durch sorgfältige Überwachung, frühzeitige Erkennung und angemessene Behandlung können die schädlichsten Folgen dieser Genmutation stark reduziert oder in einigen Fällen sogar vollständig verhindert werden. Ungefähr 20 % der Patienten mit VHL entwickeln Phäo, wobei die Tendenz zur Beidseitigkeit besteht. Bösartige Phäo bei VHL-Patienten sind selten.

MEN2-Syndrom: Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) wird durch Mutationen im RET-Gen verursacht. Es wird geschätzt, dass etwa 1 von 30.000 Personen MEN2 hat. Unter diesen Fällen kann MEN2 in 2 Hauptuntergruppen unterteilt werden. Die häufigste, MEN2A, macht 95 % aller MEN2 aus: Sie führt in fast 100 % der Fälle zu MTC, in 50 % der Fälle zu Phäo und in etwa 10-20 % der Fälle zu Hyperparathyreoidismus. Die zweite Gruppe, MEN2B, macht 5 % aller Fälle aus: Während die Penetranz von MTC und Phäo derjenigen von MEN2A nahe kommt, weisen die Patienten keinen Hyperparathyreoidismus auf, sondern eine ganze Reihe von extraendokrinen Merkmalen (marfanoider Körperhabitus, mukosale und intestinale Ganglioneuromatose). Das Risiko einer malignen Erkrankung ist bei Phäo sehr selten.

NF1: Neurofibromatose Typ 1 oder die von Recklinghausen-Krankheit betrifft etwa 1 von 3.000 Personen. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch multiple Café au lait (hellbraune) Hautflecken und Neurofibrome (kleine Knoten) auf oder unter der Haut und/oder Sommersprossen in den Achselhöhlen oder Leisten. Etwa 50 % der Personen mit NF1 weisen zudem Lernschwierigkeiten auf. Zudem kann es zu einer Aufweichung und Verkrümmung der Knochen und einer Verkrümmung der Wirbelsäule (Skoliose) kommen. Kinder mit NF1 können Gliome der Sehnervenbahn entwickeln. NF1 wird normalerweise im Kindesalter diagnostiziert. Personen mit NF1 haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein moderates Risiko, an Phäo zu erkranken (ca. 5-13 % Lebenszeitrisiko). Das Risiko von Metastasen der Phäo ist gering.

Andere Gene: TMEM127, MAX, FH, PHD2 und KIF1B β wurden ebenfalls mit Phäochromozytomen und Paragangliomen in Verbindung gebracht, allerdings in extrem seltenen Fällen. Die Forschungsarbeiten zu diesen Genen sind noch nicht abgeschlossen.

Ursachen und/oder Risikofaktoren für Phäo und Para

Wir wissen nicht genau, was Phäo und Para verursacht, aber 40 % der diagnostizierten Patienten weisen eine Genmutation auf. Alle Personen, bei denen die Diagnose gestellt wurde, sollten mit ihrem Arzt über einen Gentest sprechen. Zudem ist es wichtig, die Ratschläge für eine gesunde Lebensweise zu befolgen: sich gesund ernähren, Sport treiben, nicht rauchen und nicht zu viel Alkohol trinken.

Allgemeine Untersuchungen, die für die Diagnose verwendet werden können

Blut- / Urintests

Für die Diagnose werden Blut- und Urintests (24-Stunden-Urinsammlung) zur Messung der Metaboliten (Abbauprodukten) von Katecholaminen verwendet. Zu diesen Metaboliten gehören Normetanephrin (Metabolit von Norepinephrin), Metanephrin (Metabolit von Epinephrin) und 3-Methoxytyramin (Metabolit von Dopamin). Der letzte Metabolit ist sehr nützlich für die Diagnose von Para im Kopf- und Halsbereich und kann bei der Diagnose von Metastasen helfen. Alle drei Metaboliten werden gleichzeitig in einer Blutprobe gemessen, auch wenn 3-Methoxytyramin nur in Speziallaboren gemessen werden kann

Bildgebung

Mit Hilfe der Bildgebung lässt sich feststellen, wo, wie viele und wie groß der Tumor/die Tumoren sind. Häufig werden zuerst CT und/oder MRT verwendet, bevor die funktionelle Bildgebung zum Einsatz kommt

Die funktionelle Bildgebung kann FDG PET/CT, 123I-MIBG oder 68Ga-DOTATATE/DOTATOC umfassen. Die Wahl der Tracer hängt von der zugrunde liegenden Genmutation und dem Ort des Tumors ab

Pathologie

Bei Patienten mit Verdacht auf Phäo oder Para wird eine Biopsie nicht empfohlen, da eine Manipulation des Tumors eine Freisetzung von Katecholaminen verursachen kann, die zu einer hypertensiven Krise (massiver Blutdruckanstieg) führt

Behandlung

Es besteht ein weltweiter Konsens, dass alle Patienten mit neuroendokrinem Krebs von einem auf neuroendokrinen Krebs spezialisierten multidisziplinären Team untersucht werden sollten, um die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten.

Bei frühzeitiger Erkennung können Phäo und Para in den allermeisten Fällen erfolgreich behandelt und kontrolliert werden. Die bevorzugte Behandlungsmethode für diese Erkrankung ist die chirurgische Entfernung des Tumors bzw. der Tumore, aber wenn eine Operation nicht möglich ist, gibt es andere Behandlungsmöglichkeiten.

Vor der Operation: Die Narkose und die Manipulation des Tumors während der Operation können eine massive Freisetzung von Katecholaminen verursachen, die zu einer hypertensiven Krise führen kann. Um dies zu vermeiden, müssen die Patienten vor der Operation ausreichend mit Medikamenten „blockiert“ werden.

Alpha- und Betablocker werden verschrieben, um den Blutdruck und die Herzfrequenz zu normalisieren. Dies schützt den Patienten vor den Auswirkungen der hohen Katecholaminausschüttung während der Operation. Zunächst wird für mindestens 2 Wochen vor der Operation ein Alphablocker verschrieben.

Phenoxybenzamin und Doxazosin sind die am häufigsten verwendeten Alphablocker. Nach einigen Tagen der Einnahme eines Alphablockers wird bei den meisten Patienten zusätzlich ein Betablocker verschrieben, manchmal in Kombination mit Kalziumkanalblockern. Eine angemessene orale Trinkmenge und eine salzreiche Ernährung können ebenfalls empfohlen werden.

Nicht-chirurgische Behandlung: Eine Operation ist möglicherweise aufgrund einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung nicht möglich. In diesem Fall könnten eine oder mehrere der unten aufgeführten Methoden sinnvoll sein:

- Aktive Beobachtung. Ein erfahrener Arzt kann vorschlagen, den/die Tumor(e) regelmäßig zu überwachen, wenn sie stabil sind (nicht wachsen) und klinisch kontrolliert werden
- Zielgerichtete Therapien, systemische Chemotherapie
- Externe Bestrahlung, Interventionelle Radiologie
- Gezielte radiopharmazeutische (Radionuklid-)Therapie wie ¹³¹I-MIBG (nur in den USA verfügbar) oder ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (PRRT)
- Ihr Spezialistenteam für Phäo und Para könnte die Teilnahme an einer geeigneten klinischen Forschungsstudie vorschlagen

Nachuntersuchung


Eine langfristige, regelmäßige Nachuntersuchung wird für alle Patienten empfohlen. Jährliche Urin- oder Bluttests auf Phäo und Para sollten lebenslang durchgeführt werden, um verbleibende Krankheiten, die Wiederkehr der Krankheit oder die Entwicklung von Metastasen zu erkennen. Personen mit sekretorischen (hormonbildenden) Phäo und Para aufgrund einer verbleibenden oder metastasierten Erkrankung sollten ihr Behandlungsteam über eine geplante Operation/Eingriff informieren, damit bei Bedarf eine Blockade mit Alpha- und Betablockern verschrieben werden kann. Außerdem sollten sie ein Notfallarmband/eine Notfallhalskette tragen, um im Notfall Hilfe zu erhalten. Bei Patienten mit einem großen Primärtumor und/oder mit einer Genmutation wird eine weiterführende CT, MRT oder funktionelle Bildgebung empfohlen.

Eine langfristige, regelmäßige Nachsorge hält Patienten mit Phäo und Para über neue Informationen, Behandlungen und Forschungsergebnisse auf dem Laufenden, sobald diese verfügbar werden.

Ressourcen

- **Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders**
(Verein für multiple endokrine Neoplasie-Erkrankungen)
www.amend.org.uk
- **Pheo Para Alliance**
www.pheopara.org

Die vollständige Liste der INCA-Mitglieder finden Sie unter:
<https://incalliance.org/members/>

 post@incalliance.org

 twitter.com/netcancerday

 facebook.com/netcancerday

 instagram.com/netcancerday