

Protokoll der Frühjahrssitzung 2018 der AG Hypophyse und Hypophysentumore der DGE am 16. März 2018 in Bonn

Begrüßung und Bericht über die Aktivitäten der AG Hypophyse

Der Sprecher begrüßt die Mitglieder und Gäste und berichtet über Aktuelles aus der Arbeitsgemeinschaft:

Am 30.11.2017 fand im Rahmen der Herbstsitzung in Berlin die Wahl des Vorstandes der AG Hypophyse statt. Neu in den Vorstand gewählt wurden Katharina Schilbach (München) und Timo Deutschbein (Würzburg). Wiedergewählt wurden Jörg Flitsch (Hamburg) und als Sprecher Jürgen Honegger (Tübingen).

Die AG Hypophyse richtete im Rahmen der Jahrestagung der Sektion Neuroendokrinologie am 1.12.2017 ein Symposium zum Thema „Postoperative Herausforderungen nach Hypophysenoperationen“ aus. Auch das Symposium „Hypophyse“, welches am 15.3.2018 im Rahmen des Jahreskongresses der DGE in Bonn stattfand, wurde von der AG Hypophyse mit gestaltet.

Die Daten der ursprünglichen Erhebung der Temozolomid-Studie unserer AG liegen jetzt vor. Ulf Elbelt wird das Projekt federführend mit dem Ziel einer gemeinsamen Publikation fortsetzen. Er wird ein Ethikvotum in Berlin einholen und das Follow-up ergänzen. Alleinstellungsmerkmal für eine Publikation soll das Langzeit Follow-up sein, wobei Daten über den weiteren Verlauf gegebenenfalls auch bei den einweisenden Ärzten erfragt werden. Zur Einsendung weiterer Fällen, die mit Temozolomid behandelt wurden, wird aufgerufen.

Der Sprecher berichtet über die Fortschritte des Projektes „Verhaltensregeln nach Hypophysenoperation“. Ein Manuskript wurde von Ulrich Knappe zur Publikation in *Acta neurochirurgica* eingereicht. Eine Posterpräsentation findet im Rahmen des DGE-Kongresses in Bonn statt. Es wird angeregt, die Ergebnisse der Umfrage und des Konsensus einem breiteren Publikum bekanntzumachen, welches an der Betreuung der Patienten nach Entlassung beteiligt ist. Beispielsweise könnte eine kompakte Darstellung beim Deutsche Ärzteblatt eingereicht werden.

Die DGE hat die Organisation des offiziellen Publikationsorgans der Fachgesellschaft *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes (ECED)* überarbeitet und das Herausgeber-Team wurde neu aufgestellt. Bei der Sektionssprecher-Tagung in Berlin wurde aufgerufen, dass jährlich idealerweise je ein Manuskript aus den Sektionen und AGs der DGE eingereicht werden sollte. Außerdem sind Sonderhefte u.a. zum Thema „Hypophyse“ geplant. Der Sprecher bittet im Namen des DGE Vorstandes um Unterstützung des Journals.

Leitlinien für Hypophysentumore: Vorstellung des Projektes

Der Vorstand der DGE beschloss im Juli 2017 die Gründung einer Leitlinienkommission. Martin Fassnacht und Cornelia Jausch-Hancke wurden für die Koordination und Vorbereitung benannt. Die von den Koordinatoren erstellte Folie mit den Eckdaten wird vom Sprecher vorgestellt.

Thema der ersten Leitlinie sind „Diagnostik und Therapie hormoninaktiver Hypophysenadenome“. Die Leitlinien-Anmeldung bei der AWMF erfolgte am 28. Februar 2018. Von endokrinologischer Seite beteiligen sich Jörg Bojunga, Martin Reincke, Christian Strasburger, Matthias Weber, Timo Deutschbein, Martin Fassnacht und Cornelia Jausch-Hancke, von neurochirurgischer Seite Jürgen Honegger, Jörg Flitsch und Ulrich Knappe, und als Neuropathologe wurde Arend Koch von den Koordinatoren benannt. Hinzu kommen noch Vertreter der Patientenorganisation, der Neuroophthalmologie und der Neuroradiologie, die namentlich noch nicht benannt sind.

In der Diskussion wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Leiter des Hypophysentumor-Registers (HTR) nicht als neuropathologische Experten für die Leitlinien-Erstellung aufgeführt sind. Die Leiter des HTR sollen obligat berücksichtigt werden.

Aktueller klinischer Fall: Gemeinsame Diskussion und Entwicklung von Therapiekonzepten

Frau Uksul stellt den Fall einer 19-jährigen Patientin vor, bei der auswärts eine Meningitis mit lymphozytärem Zellbild nachgewiesen wurde. Sie stellte sich in der Neurochirurgie in Minden vor, nachdem ein MRT eine intraselläre und supraselläre Raumforderung gezeigt hatte. Zusätzlich kam eine KM-affine Raumforderung der Pinealisloge zur Darstellung. Es wurde die Verdachtsdiagnose eines Makroadenoms der Hypophyse gestellt, welches zunächst als unabhängig von der Meningitis betrachtet wurde. Nach 3 Monaten kam es erneut zu einer Meningitis und es trat ein Diabetes insipidus auf. Das Kontroll-MRT zeigte eine Größenzunahme der Raumforderung. Weitere 2 Monate später (2/2018) wurde die Patientin erneut symptomatisch mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Fieber und es fand sich eine starke CRP-Erhöhung. Überraschend war die Raumforderung jetzt regredient.

Es ergibt sich eine angeregte Diskussion zur weiteren Vorgehensweise. Am ehesten liegt eine Hypophysitis in der Hypophysenregion vor. Ungewöhnlich sind das sehr stark erhöhte CRP und die rezidivierende „Meningitis“ mit Fieber. Die Mehrheit der Anwesenden favorisiert nach jetzt rückläufiger Raumforderung eine Beobachtung. Eine transnasale Diagnosesicherung wird auch angeregt. Unterschiedliche Meinungen werden vertreten, ob es sich um unterschiedliche Pathologien in der Hypophysenregion bzw. der Pinealisregion handelt, oder ob die Läsionen pathogenetisch zusammenhängen. Eine HNO-ärztliche Abklärung sollte wegen v.a. Wegener Granulomatose durchgeführt werden. Auch eine Sarkoidose wird wegen erhöhten IL-2R Werten diskutiert.

Bildgebende Diagnostik von Fehlbildungen der Hypophyse und des Hypothalamus

Frau Birgit Ertl-Wagner aus München referiert über Fehlbildungen der Hypophyse und des Hypothalamus. Zunächst wird auf die erforderlichen Untersuchungsprotokolle eingegangen. Die Referentin weist darauf hin, dass auf begleitende Fehlbildungen (z.B. Fehlbildungen des Bulbus olfactorius oder des Balkens und Gyrierungsstörungen) geachtet werden sollte. Eine Hypoplasie oder Aplasie des Bulbus olfactorius findet sich beispielsweise beim Kallmann Syndrom. Auf die Darstellung der Hypophyse im frühen Lebensalter und auf Normvarianten wird hingewiesen. Füllungsdefekte der Hypophyse nach KM-Gabe kommen bei 20% der Bevölkerung vor und werden oft als Raumforderung fehlinterpretiert. Wichtig ist die Beachtung von Vorhandensein und Lokalisation des Hypophysen-Hinterlappens, der sich aufgrund von Phospholipiden und sekretorischen Granula auf den nativen T1-gewichteten Aufnahmen als „bright spot“ darstellt. Auf die Fehlbildungen Lipom oder Hamartom des Tuber cinereum und ihre charakteristische MRT-Erscheinungsbild wird eingegangen. Eine weitere Fehlbildung ist die Zyste der Rathkeschen Tasche. Als hinweisend wird das „claw sign“ vorgestellt. Als imposante Fehlbildung wird die Duplikation der Hypophyse, die mit anderen Fehlbildungen einhergehen kann, gezeigt.

Es wird diskutiert, wie sich ein ektopter Hypophysen-Hinterlappen und eine rudimentäre oder fehlende Anlage des Hypophysenstiels auf die Hypophysenfunktionen auswirken. Trotz Anlagebedingtem Fehlen des Stiels muss nicht unbedingt eine hypophysäre Insuffizienz vorliegen.

PitNET statt Hypophysenadenome: Ist eine neue Nomenklatur sinnvoll?

Wolfgang Saeger führt aus, dass die Bezeichnung als Adenom im Widerspruch steht zum häufig invasiven und destruierenden Wachstumsverhalten von Hypophysenadenomen. Nur bei metastasierenden Adenomen spricht man von einem Hypophysen-Karzinom. Deshalb hat der International Pituitary Pathology Club den Vorschlag gemacht, Hypophysenadenome in PitNET (Pituitary Neuroendocrine Tumor) umzubenennen. Die Parallelen zu PanNET (neuroendokrine

Tumoren des Pankreas) und GINET (neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes) werden dargestellt. Auch bei neuroendokrinen Tumoren des Bronchialsystems wird die Umbenennung in „NET“ diskutiert.

Im Auditorium zeigt sich eine zurückhaltende Einstellung gegenüber einer neuen Nomenklatur. Ulrich Knappe merkt an, dass die paraselläre Ausdehnung nicht unbedingt einem Einwachsen in den Sinus cavernosus entsprechen muss. Es wird darauf hingewiesen, dass die neue WHO-Klassifikation die aggressiv wachsenden Adenome nicht mehr als Kategorie adressiert. Vielmehr wird das aggressiv wachsende Adenom klinisch definiert. Wolfgang Saeger führt allerdings aus, dass die histopathologischen Subtypen bekanntermaßen mit unterschiedlichem klinischem Verhalten assoziiert sind. Rolf Buslei weist darauf hin, dass man sich von der Weiterentwicklung molekularer Charakterisierung eine bessere Prädiktion für aggressives Adenomwachstum verspricht.

Risiko neuro-kognitiver Defizite bei der Strahlentherapie von Hypophysentumoren: früher und heute

Frau Prof. Grosu wird krankheitsbedingt durch ihren leitenden Oberarzt Dr. Nils Nicolaj vertreten. Der Referent stellt zunächst die Indikationen und Ergebnisse der Strahlentherapie bei Hypophysentumoren vor. Bei Fraktionierung stehen die normofraktionierte und die zunehmend beachtete hypofraktionierte Bestrahlung zur Verfügung. Ein anderes Konzept ist die Einzeitbestrahlung. Bei klassischer 2-Felder oder 3-Felder Technik ist die Strahlendosis in den Strukturen, die für kognitive Funktionen wesentlich sind, hoch. Der Hippocampus stellt die kritische Struktur für Gedächtnisdefizite nach Bestrahlung dar. Neue Bestrahlungskonzepte sollen zur Verbesserung der neurokognitiven Ergebnisse führen. Die Hippocampus-Schonung stellt eines dieser Konzepte dar. Drei Phase III-Studien, darunter die Freiburger Studie, beschäftigen sich mit den neurokognitiven Ergebnissen bei Hippocampus-Schonung. Ein weiteres Konzept ist die Erhöhung der Konformität. Zur Erhöhung der Präzision trägt auch die Radiochirurgie bei. Herr Nicolaj weist darauf hin, dass bei zahlreichen Einstrahlrichtungen im Rahmen der Radiochirurgie allerdings eine Vergrößerung des Niedrigdosis-Bereiches auftritt. Auch mit neuartigen Strahlenarten kann die Strahlendosis auf Risikostrukturen minimiert werden. Bei Protonen-Bestrahlung wird der Bragg-Peak genutzt, um die Strahlendosis im Bereich der Läsion in der Tiefe zu applizieren.

In der Diskussion führt Nils Nicolaj an, dass mit Ergebnissen der großen Studien zur Neurokognition erst in 3-5 Jahren zu rechnen ist, da die Defizite als Spätfolge auftreten.

Deutsches Akromegalie-Register: Update

Christof Schöfl berichtet über den aktuellen Stand und die Aktivitäten des Deutschen Akromegalie-Registers. Die Fallzahl beträgt 2197 Patienten bei derzeit 56 aktiven Zentren. Zur Besserung der Datenqualität fand am 24.11.2017 in Berlin ein Anwendertreffen mit 26 Teilnehmern aus 16 Zentren statt. 2017 wurden die Daten des Registers über Herzinfarkt und Hirninfarkt in *Pituitary* publiziert. Es fand sich keine erhöhte Inzidenz bei Patienten mit Akromegalie, die in einem spezialisierten endokrinologischen Zentrum betreut werden. Laufende Projekte beschäftigen sich mit Mortalität, Evaluation von Therapiepfaden und Strahlentherapie. Die Finanzierung des Registers war bis Ende 2017 durch die Sponsoren Novartis, Ipsen und Pfizer sichergestellt. Für 2018 ist der Finanzierungsplan noch nicht abgeschlossen.

Christof Schöfl scheidet auf eigenen Wunsch als Vorsitzender des Deutschen Akromegalie-Registers aus. Er lässt die Aktivitäten und Errungenschaft während seiner Amtszeit von 2008 bis 2018 Revue passieren. Der Sprecher würdigt den herausragenden Beitrag von Christof Schöfl zur Weiterentwicklung des Akromegalie-Registers. Der Dank an Christof Schöfl wird von anhaltendem Applaus begleitet.

Sonstiges

Wolfgang Saeger und Rolf Buslei bitten um Unterstützung des Projektes von Prof. Capper, der Hypophysenadenome und andere Hypophysentumore molekular anhand des Methylierungsmusters klassifiziert. Die Ergebnisse einer kleineren Kohorte werden jetzt in *Nature* publiziert. Die Fälle des HTR wurden dazu herangezogen. Jetzt sollen seltenere Entitäten wie z.B. Nelson-Tumore oder schnell wachsende Adenome untersucht werden. W. Saeger schreibt die Projektskizze zusammen und wird die gewünschte Unterstützung durch die Mitglieder präzisieren. Die Informationen werden über den Verteiler der AG an die Mitglieder weitergeleitet.

Jürgen Honegger (Sprecher der AG)

Katharina Schilbach

Timo Deutschbein

Jörg Flitsch