

Endosonographie für die ganze Familie

Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues.

Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, et al.

World J Gastroenterol 2017; 23:935-948

Familial pancreatic cancer (FPC) is broadly defined as two first-degree-relatives with pancreatic cancer (PC) and accounts for 4%-10% of PC. Several genetic syndromes, including Peutz-Jeghers syndrome, hereditary pancreatitis, hereditary breast-ovarian cancer syndrome (HBOC), Lynch syndrome, and familial adenomatous polyposis (FAP), also have increased risks of PC, but the narrowest definition of FPC excludes these known syndromes. When compared with other familial tumors, proven genetic alterations are limited to a small proportion (< 20%) and the familial aggregation is usually modest. However, an ethnic deviation (Ashkenazi Jewish > Caucasian) and a younger onset are common also in FPC. In European countries, "anticipation" is reported in FPC families, as with other hereditary syndromes; a trend toward younger age and worse prognosis is recognized in the late years.

The resected pancreases of FPC kindred often show multiple pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) foci, with various *K-ras* mutations, similar to colorectal polyposis seen in the FAP patients. As with HBOC patients, a patient who is a *BRCA* mutation carrier with unresectable pancreatic cancer (accounting for 0%-19% of FPC patients) demonstrated better outcome following platinum and Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor treatment. Western countries have established FPC registries since the 1990s and several surveillance projects for high-risk individuals are now ongoing to detect early PCs.

Improvement in lifestyle habits, including non-smoking, is recommended for individuals at risk. In Japan, the FPC study group was initiated in 2013 and the Japanese FPC registry was established in 2014 by the Japan Pancreas Society.

Insgesamt dürfen 4 bis 10% der Pankreaskarzinome eine genetische Ursache haben. Dabei scheint die erbliche Komponente beim Pankreaskarzinom geringer ausprägt als bei anderen Karzinomen wie z. B. Darm, Ovar, Mamma oder Prostata.

Bislang gelang es bei weniger als 20% dieser familiären Fälle, eine Keimbahnmutation dingfest zu machen. Das japanische Review beschäftigt sich mit dem familiären Pankreaskarzinom im Besonderen und genetischen Formen des Pankreaskarzinoms im Allgemeinen. Nach einer einleitenden Beschreibung der morphologischen Risikofaktoren (wie Pan-

kreaszysten, Pankreasgangdilatation, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien und chronische Pankreatitis) und der allgemein-internistischen Risikofaktoren (wie Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas und niedrige Vitaminaufnahme) konzentriert sie sich dann auf Menschen, in deren Familien Blutsverwandte an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind.

Ein erstgradiger Verwandter mit Pankreaskarzinom bedingt demnach ein relatives Risiko von 1,5 bis 1,7 bzw. eine Odds Ratio von 2,1 bis 5,3. Zwei erstgradige Verwandte mit einem Pankreaskarzinom bedingen ein 6,4-fach erhöhtes Risiko und drei erstgradige Verwandte ein bis zu 32-fach erhöhtes

Risiko beim nahen Familienangehörigen. Typischerweise lassen sich in diesen Familien keine Keimbahnmutationen mit speziellem Risiko für Pankreaskarzinome finden.

Als familiäres Pankreaskarzinom im engeren Sinn bezeichnet man nur diese Fälle mit erstgradigen Verwandten mit Pankreaskarzinom, ohne bekanntes hereditäres genetisches Syndrom. Es gibt daneben aber auch Pankreaskarzinome als Teil erblicher Syndrome mit bekannten Mutationen, wie dem Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11), der hereditären Pankreatitis (PRSS1), den familiären atypischen multiplen Melanomen (CDKN2A: p16 Leiden-Mutation) oder dem erblichen Brust- und

Ovarialkarzinom-Syndrom (BRCA 1, 2) und dem Lynchsyndrom (HNP-CC: Mikrosatelliteninstabilität).

Man versucht, solche Hochrisikoper-
sonen mit einer familiären Pankreas-
karzinombelastung oder einem here-
ditären Karzinomsyndrom in institu-
tionellen oder nationalen Registern zu
führen, klinisch zu überwachen und
hofft, damit Pankreaskarzinome in
sehr frühen Stadien zu entdecken.

Familiäre Pankreaskarzinome treten
üblicherweise, verglichen mit spor-
adischen, in jüngerem Alter auf. Diese
Menschen haben auch ein erhöhtes
Risiko, andere Karzinome zu bekom-
men, (z. B. Darmkrebs, Magenkrebs,
Melanom, Uteruskarzinom, Brust-
krebs, Eierstockkrebs, Gallengangs-
krebs). Uneinigkeit herrscht, inwie-
weit familiäre Pankreaskarzinomfälle
eine schlechtere Prognose als sporadi-
sche haben. Die Pathogenese des Pan-
kreaskarzinoms, ob familiär oder spo-
radisch, entwickelt sich offensichtlich
über die sogenannte pankreatische in-
traepitheliale Neoplasie (PanIN 1-3),
die heute schon endosonographisch
oder kernspintomographisch erkenn-
bar sein sollte.

KRAS-Mutationen und p16-Muta-
tionen scheinen bei der Pathogenese
des Pankreaskarzinoms eine besonde-
re Rolle zu spielen.

Im Weiteren beschreibt die Arbeit
den Aufbau von Registern für Fami-
lien mit hereditärem Pankreaskarzi-
nom, einst beginnend in Baltimore
bei Johns Hopkins, später auch in
Europa, in Liverpool und Marburg,
Italien und Spanien. Mittlerweile gibt
es auch ein japanisches und ein aus-
tralisches Register und 18 Register in
den USA und Kanada. Diese Regis-
ter haben nicht nur klinische Bedeu-
tung, sondern auch einen erheblichen
Wert für die Forschung. Obwohl man
Screening in Hochrisiko-Populatio-
nen grundsätzlich für den richtigen

Weg hält, sind noch eine ganze Rei-
he von Fragen offen.

Das Ziel der Screening-Programme
ist das Auffinden von PanINs, IPMNs
und muzinöser Zystadenome. Wird
eine Person vorstellig, die ein Scree-
ning-Programm erwägt, so beginnt
eine individuelle Risikoabschätzung.
Man glaubt, dass ein Risiko von zu-
mindest 5 bis 10% als Einstieg in ein
Screening-Programm gegeben sein
soll. In diese Risikoabschätzung ge-
hen nicht nur die Familienanamnese,
sondern auch die Morphologie und
allgemein internistische Faktoren ein.
Daraus leiten sich auch Lebensstil-
Maßnahmen wie Nikotinstopp, Ge-
wichtsabnahme oder Erhöhung des
Vitamingehalts der Nahrung ab.
Als leistungsfähigste Untersuchungs-
methode gilt die Endosonographie,
doch hat auch die Kernspintomogra-
phie ihre Meriten. Von CTs wird we-
gen der Strahlenbelastung abgeraten,
besonders bei BRCA-Mutationen,
da bei diesen Menschen die DNA-
Reparatur gestört ist. Pathologische
Befunde werden mit EUS-FNA und
ERCP weiter charakterisiert. Auch
CEA- und CA19-9-Bestimmungen
werden im Rahmen der Überwachung
empfohlen.

Es gibt noch keinen Konsens, wann
solche Vorsorgeprogramme beginnen
und enden sollen, die Angaben zum
Beginn schwanken zwischen dem 30.
und 50. Lebensjahr, das Ende lassen
die meisten offen (75-80?).

Das Screening soll jährlich stattfin-
den. Zystische Läsionen werden nach
den Fukuoka-Guidelines abgeklärt.
Ist einmal eine Risikoläsion gefunden
und eine prophylaktische Operation
geplant, so stellt sich die durchaus an-
spruchsvolle Frage, ob das Pankreas
als Ganzes oder nur der die Läsion
tragende Teil entfernt werden soll.
Institutionelle Mortalität und postope-
rative Komplikationen beeinflussen

diese Entscheidung. Möglicherweise
ist auch das Konzept der Inselzellau-
totransplantation auf diese Patienten
anwendbar.

In den etablierten Registern wurden
bislang zwischen 5 und 20% der Teil-
nehmer reseziert, allerdings waren in
einem Drittel der Fälle die Operatio-
nen retrospektiv überflüssig und in ei-
nem weiteren Drittel kamen sie on-
kologisch zu spät.

Die Entdeckung und Überwachung
von Hochrisikoindividuen sind zur-
zeit eine der wenigen erfolgverspre-
chenden Ansätze zur Verbesserung
der Prognose des Pankreaskarzinoms.
Ob sie die in sie gesetzten Erwartun-
gen erfüllen können, bleibt derzeit un-
beantwortet. Sollten wir in Österreich
nicht auch ein Register beginnen, lan-
desweit oder an einzelnen Kranken-
häusern mit entsprechender Ausstat-
tung und Interesse?

Die wichtigsten Mitarbeiter wären
die Hausärzte, um die Pankreaskar-
zinomfamilien zu identifizieren. Das
nachgeschaltete Zentrum – eines pro
Bundesland wäre genug – muss En-
dosonographie und Kernspintomo-
graphie in guter Qualität bieten und
die Möglichkeit zu EUS-FNA und
ERCP vorhalten. Weitere Voraus-
setzung wäre die enge Kooperation
mit einer Pankreaschirurgie mit ho-
her Frequenz und niedriger Mortalität
der Pankreaskopfresektion.

Aber was könnte zur Dateneingabe
motivieren? Vergleiche zur Teilnahme
am ERCP-Benchmarking-Register,
an der Qualitätskontrolle Vorsorge-
koloskopie und am ESD-Register
sind erlaubt.

Interessenkonflikte: Keine

Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl

Interne 4 - Gastroenterologie
und Hepatologie

Ordensklinikum Linz Elisabethinen
rainer.schoefl@ordensklinikum.at