

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 dürften 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 erhöh-

tes 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 Hochrisikopersonen mit einer familiären Pankreaskarzinombelastung oder einem hereditären Karzinomsyndrom in institutionellen oder nationalen Registern zu führen, klinisch zu überwachen und hofft, damit Pankreaskarzinome in sehr frühen Stadien zu entdecken.

Familiäre Pankreaskarzinome treten üblicherweise, verglichen mit sporadischen, in jüngerem Alter auf. Diese Menschen haben auch ein erhöhtes Risiko, andere Karzinome zu bekommen, (z. B. Darmkrebs, Magenkrebs, Melanom, Uteruskarzinom, Brustkrebs, Eierstockkrebs, Gallengangskrebs). Uneinigkeit herrscht, inwieweit familiäre Pankreaskarzinomfälle eine schlechtere Prognose als sporadische haben. Die Pathogenese des Pankreaskarzinoms, ob familiär oder sporadisch, entwickelt sich offensichtlich über die sogenannte pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN 1-3), die heute schon endosonographisch oder kernspintomographisch erkennbar sein sollte.

KRAS-Mutationen und p16-Mutationen scheinen bei der Pathogenese des Pankreaskarzinoms eine besondere Rolle zu spielen.

Im Weiteren beschreibt die Arbeit den Aufbau von Registern für Familien mit hereditärem Pankreaskarzinom, 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 australisches Register und 18 Register in den USA und Kanada. Diese Register haben nicht nur klinische Bedeutung, sondern auch einen erheblichen Wert für die Forschung. Obwohl man Screening in Hochrisiko-Populationen grundsätzlich für den richtigen

Weg hält, sind noch eine ganze Reihe von Fragen offen.

Das Ziel der Screening-Programme ist das Auffinden von PanINs, IPMNs und muzinöser Zystadenome. Wird eine Person vorstellig, die ein Screening-Programm erwägt, so beginnt eine individuelle Risikoabschätzung. Man glaubt, dass ein Risiko von zumindest 5 bis 10% als Einstieg in ein Screening-Programm gegeben sein soll. In diese Risikoabschätzung gehen nicht nur die Familienanamnese, sondern auch die Morphologie und allgemein internistische Faktoren ein. Daraus leiten sich auch Lebensstil-Maßnahmen wie Nikotinstopp, Gewichtsabnahme oder Erhöhung des Vitamingehalts der Nahrung ab.

Als leistungsfähigste Untersuchungsmethode gilt die Endosonographie, doch hat auch die Kernspintomographie ihre Meriten. Von CTs wird wegen 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 stattfinden. Zystische Läsionen werden nach den Fukuoka-Guidelines abgeklärt. Ist einmal eine Risikoläsion gefunden und eine prophylaktische Operation geplant, so stellt sich die durchaus anspruchsvolle Frage, ob das Pankreas als Ganzes oder nur der die Läsion tragende Teil entfernt werden soll. Institutionelle Mortalität und postoperative Komplikationen beeinflussen

diese Entscheidung. Möglicherweise ist auch das Konzept der Inselzellautotransplantation auf diese Patienten anwendbar.

In den etablierten Registern wurden bislang zwischen 5 und 20% der Teilnehmer reseziert, allerdings waren in einem Drittel der Fälle die Operationen retrospektiv überflüssig und in einem weiteren Drittel kamen sie onkologisch zu spät.

Die Entdeckung und Überwachung von Hochrisikoindividuen sind zurzeit eine der wenigen erfolgversprechenden Ansätze zur Verbesserung der Prognose des Pankreaskarzinoms. Ob sie die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen können, bleibt derzeit unbeantwortet. Sollten wir in Österreich nicht auch ein Register beginnen, landesweit oder an einzelnen Krankenhäusern mit entsprechender Ausstattung und Interesse?

Die wichtigsten Mitarbeiter wären die Hausärzte, um die Pankreaskarzinomfamilien zu identifizieren. Das nachgeschaltete Zentrum – eines pro Bundesland wäre genug – muss Endosonographie und Kernspintomographie in guter Qualität bieten und die Möglichkeit zu EUS-FNA und ERCP vorhalten. Weitere Voraussetzung wäre die enge Kooperation mit einer Pankreaschirurgie mit hoher Frequenz und niedriger Mortalität der Pankreaskopfresektion.

Aber was könnte zur Dateneingabe motivieren? Vergleiche zur Teilnahme am ERCP-Benchmarking-Register, an der Qualitätskontrolle Vorsorgekoloskopie 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