

# Erbliches Pankreaskarzinom

Trotz zahlreicher Entwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik und Behandlung hat das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PC) mit einer Überlebensrate von weniger als 5% noch immer eine äußerst ungünstige Prognose. Dies ist hauptsächlich bedingt durch:

- die anatomisch schwer zugängliche Lage,
- das späte Auftreten von Symptomen,
- die niedrige Rate an Resektionen im Gesunden und
- das schlechte Ansprechen auf Radio- und Chemotherapie.

## Epidemiologie

Zahlreiche Umweltfaktoren, Eigenheiten des Lebensstils, berufliche Schadstoffexpositionen und Gesundheitsstörungen wurden mit einem erhöhten Risiko für Pankreaskarzinom (PC) in Verbindung gebracht. Aber nur das Zigarettenrauchen ist erwiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für PC assoziiert. Zwar stellt ein chronischer Alkoholmissbrauch einen Risikofaktor für eine chronische Pankreatitis dar, es ist bisher aber nicht sicher, ob damit auch eine vermehrte Gefahr für ein PC verbunden ist.

Die Beobachtung von familiär gehäuft auftretenden Fällen von duktales Adenokarzinomen des Pankreaskarzinoms legte nahe, dass es eine erbliche Form desselben gibt. Die erste systematische Untersuchung einer größeren Kohorte von Familien mit PC wurde 1989 publiziert. Danach wurden mehrere Register für familiäres Pankreaskarzinom (FPC) in den USA und in Europa etabliert, um diese seltenen Familien zu sammeln und zu untersuchen. Fall-Kontroll-Studien zeigten,

dass eine Familienanamnese für PC auch nach Korrektur für Umweltfaktoren und Diabetes mellitus einen bedeutsamen Risikofaktor für ein PC darstellt. Diese Studien legten zugleich nahe, dass bei 3,9–16% der PC-Patienten eine erbliche Komponente für die Entwicklung der Tumoren verantwortlich sein dürfte. 2 kürzlich in Schweden und Deutschland durchgeführte prospektive Studien zeigten einen Anteil familiärer Pankreaskarzinomfälle von 2,7% und 1,9%, wenn die Sicherung der Tumordiagnosen durch histologische oder andere ärztliche Berichte als strikte Voraussetzung für die Diagnose eines FPC galt. Das Risiko für ein Pankreaskarzinom steigt mit der Anzahl der innerhalb einer FPC-Familie betroffenen Angehörigen. Mittlerweile ist das FPC eine etablierte, aber sehr heterogene und bisher nicht ausreichend definierte hereditäre Tumorerkrankung.

Eine erbliche Prädisposition für PC findet sich in 3 unterschiedlichen, klinisch charakterisierten Konstellationen:

1. Ein erhöhtes PC-Risiko ist Bestandteil bekannter, klar umschriebener Tumörprädispositionssyndrome, bei denen andere Merkmale als das Pankreaskarzinom im Vordergrund stehen.
2. Bei der hereditären Pankreatitis besteht ein erhöhtes PC-Risiko. Das frühe Auftreten einer chronischen Pankreatitis ist Auslöser der Tumorerkrankung, sodass nur indirekt eine Verbindung mit dem genetischen Defekt besteht.
3. Beim familiären Pankreaskarzinom steht das Karzinom als primäres Merkmal der familiären Tumorerkrankung im Vordergrund. Es ist dadurch charakterisiert, dass zumindest

2 Angehörige 1. Grades einer Familie an PC erkrankt sind und die Familie nicht die Kriterien für ein anderes Tumörprädispositionssyndrom erfüllt.

## Hereditäre Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für Pankreaskarzinom

### Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)

Es ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumörprädispositionssyndrom mit einer Inzidenz von 1:25.000. Es ist durch mukokutane Pigmentierungen und multiple hamartöse intestinale Polypen charakterisiert. Das Syndrom wird durch Mutationen im Serin-Threonin-Kinase-11 (*STK11*)-Gen verursacht.

PJS-Patienten haben ein 132-fach erhöhtes relatives Risiko für PC. Das Lebenszeitrisko für PC beträgt 36%. Patienten mit PJS haben bereits im Alter von 40 Jahren ein deutlich erhöhtes PC-Risiko [5].

### FAMMM- und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom

Das FAMMM-Syndrom (familiäre atypische multiple Nävi und Melanom) ist durch 50 oder mehr z. T. dysplastische Nävi und malignes Melanom (kutan oder intraokular) bei 2 oder mehr erst- oder zweitgradigen Verwandten charakterisiert. Es ist mit dem Auftreten verschiedener extrakutaner Tumoren assoziiert. Bei 25% der FAMMM-Familien wurde das Auftreten von PC beobachtet, und bei 12% der FPC-Familien wurde ein FAMMM-Phänotyp berichtet.

Bei der Mehrzahl der Familien mit FAMMM-Phänotyp und PC wurden Keimbahnmutationen im *CDKN2A*-Gen (*cyclin dependent kinase 2A*, Synonym: p16<sup>INK4a</sup>) gefunden. Umgekehrt wurde bisher keine FAMMM-Familie beschrieben, bei der ein PC ohne Keimbahnmutation im *CDKN2A*-Gen aufgetreten ist. Die Penetranz von *CDKN2A*-Mutationen variiert erheblich. Das metachrone Auftreten von malignem Melanom und PC bei Patienten wurde ebenso beobachtet wie malignes Melanom oder PC als alleinige Tumorform innerhalb einer Familie. Nävi können komplett fehlen oder ohne dysplastische Veränderungen sein. Träger von *CDKN2A*-Mutationen in FAMMM-Familien haben ein 13- bis 22-fach erhöhtes relatives Risiko für PC. Träger einer bestimmten *CDKN2A*-Mutation (p16 Leiden, *CDKN2A* c.225\_243del19) haben ein Lebenszeitrisiko für PC von 17%. Bei einigen Familien mit PC und malignem Melanom wurde eine *CDKN2A*-Mutation identifiziert, ohne dass sie den FAMMM-Phänotyp aufwiesen.

Das gemeinsame Auftreten von Melanom und PC in Kombination mit einer *CDKN2A*-Keimbahnmutation stellt mittlerweile ein eigenes Tumorprädispositionssyndrom dar, für das die Bezeichnung Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom geprägt wurde (MPCS; OMIM #606719) [1].

### Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Die Familienanamnese erbringt bei 30–35% der Brustkrebspatientinnen zumindest einen und bei 7–9% 3 oder mehr erst- oder zweitgradige Verwandte mit Mamma- und/oder Ovarialkarzinom. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* für die Tumorerkrankungen verantwortlich ist, steigt mit der Anzahl der betroffenen Familienangehörigen, der Häufigkeit Erkrankter jüngerer Alters und der Anzahl von Ovarialkarzinomen. Die Frequenz von *BRCA1*/*BRCA2*-Mutationen beträgt in Abhängigkeit von der Familienanamnese 3–79%. In einer isländischen Studie wurde ein erhöhtes Risiko für PC bei Angehörigen von Brustkrebsfamilien gefunden. Bei Familien mit *BRCA1*- oder

*BRCA2*-Mutationen wurde eine erhöhte Inzidenz von PC beobachtet. In Brustkrebsfamilien mit PC wurde eine *BRCA2*-Mutation 4- bis 6-mal häufiger gefunden als bei Brustkrebsfamilien ohne PC. Aus retrospektiven Studien wurde geschätzt, dass eine *BRCA2*-Mutation das Risiko für PC um den Faktor 3,5–8 erhöht. Keimbahnmutationen im *BRCA2*-Gen wurden bei 4,9–6,6% der Pankreaskarzinompatienten ohne Hinweis auf ein hereditäres Tumorsyndrom in der Familienanamnese gefunden. 2 Studien an FPC-Familien zeigten eine Häufigkeit von *BRCA2*-Mutationen von 17,2% und 19% [5, 8]. Bei 4 der 10 untersuchten Familien mit *BRCA2*-Mutation war kein Mammakarzinom aufgetreten. Somit stellen *BRCA2*-Mutationen die häufigsten prädisponierenden genetischen Veränderungen bei FPC dar.

### HNPCC

Bei Patienten mit hereditärem Kolonkarzinom ohne Polyposis [hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)] bestehen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für PC. HNPCC wird durch Keimbahnmutationen in den Mismatch-repair (*MMR*)-Genen ausgelöst, vorrangig *MSH2* und *MLH1*. Etwa 1% der Träger einer *MMR*-Gen-Mutation entwickeln ein PC [3]. Darüber hinaus zeigten einige Studien eine erhöhte Prävalenz von Kolonkarzinomen bei PC-Familien. Daher könnten einige PC-Fälle, darunter insbesondere die von Patienten mit Kolonkarzinom in der Familienanamnese, mit HNPCC assoziiert sein. Insgesamt wird das Lebenszeitrisiko für PC bei HNPCC-Patienten auf unter 5% geschätzt

### Hereditäre Pankreatitis

Sie kann sich bereits in der Kindheit durch wiederholte Attacken von Bauchschmerzen manifestieren. Diese Attacken werden durch rezidivierende akute Pankreatitiden hervorgerufen werden, die im weiteren Verlauf in eine chronische Pankreatitis übergehen. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und beruht in 70% der Fälle auf einer Mutation im kationischen Trypsinogenen (Protease Serin 1, *PRSS1*). Bei einigen wenigen Familien besteht eine Keimbahnmutation

in dem Gen für den Serinproteaseinhibitor, Kazal Typ 1 (*SPINK1*). Die Mutationen verhindern die autolytische (*PRSS1*) oder inhibitorische (*SPINK1*) Inaktivierung von Trypsin, sodass es zu einer vorzeitigen intraazinen Aktivierung der Zymogenkaskade kommt. Dies führt zu einer Autodigestion des Pankreas und Pankreatitis. Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein 100-fach erhöhtes relatives Risiko für PC. Dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von 40%. Das Risiko scheint durch eine paternale Vererbung und Zigarettenrauchen weiter erhöht zu werden [6].

### Familiäres Pankreaskarzinom (FPC)

Bislang besteht keine einheitliche Definition. Die meisten Autoren verwenden die Bezeichnung FPC für Familien, in denen zumindest 2 erstgradig verwandte Angehörige an einem histologisch gesicherten PC erkrankt sind und kein Hinweis auf ein anderes bekanntes Tumorsyndrom besteht. In einigen Studien wird FPC auch für solche Familien verwandt, in denen 3 oder mehr Angehörige jedweden Verwandtschaftsgrads an PC erkrankt sind und einer der Betroffenen bei der Diagnose jünger als 50 Jahre war. FPC-Familien scheinen sich durch ein gegenüber sporadischen PC jüngeres Erkrankungsalter und durch Antizipation auszuzeichnen. In retrospektiven epidemiologischen Studien wurde ein 2- bis 13-fach erhöhtes relatives Risiko für PC bei Angehörigen 1. Grades eines PC-Patienten aus einer FPC-Familie angegeben. In prospektiven Studien zeigte sich für Angehörige 1. Grades eines PC-Patienten aus einer FPC-Familie ein 18-fach erhöhtes Risiko für PC, wenn 2, und ein 57-fach erhöhtes Risiko wenn 3 oder mehr Familienangehörige betroffen waren.

Keimbahnmutationen im *BRCA2*-Gen sind bei etwa einem Fünftel der FPC-Familien für die Tumorerkrankung verantwortlich. In der Mehrzahl der Fälle ist bisher kein Gendefekt bekannt. In einer großen FPC-Familie, bei der das Auftreten von PC durch einen vorausgehenden Diabetes mellitus charakterisiert ist, konnte eine Keimbahnmutation im Palladin (*PLLD*)-Gen identifiziert werden. *PLLD* kodiert eine Komponente des Zy-

toskeletts, die die Form und Motilität der Zelle kontrolliert [8]. Bei europäischen FPC-Familien konnte in der Mehrzahl der Fälle keine Kopplung mit der Region 4q32, der chromosomalen Lokalisation von PLLD, nachgewiesen werden, sodass fraglich ist, ob *PLLD* bei FPC eine Hauptrolle zukommt [2]. Bei Patienten, die im Alter unter 50 Jahren an sporadischem PC erkrankten, konnten Keimbahnmutationen in den Fanconi-Anämie (FA)-Genen *FANCC* und *FANCG* nachgewiesen werden. Außer von *BRCA2/FANCD1* ist die Rolle von FA-Genen bei FPC noch ungeklärt.

### Früherkennung und Behandlung

Hochrisikopersonen für PC sollte die Teilnahme an kontrollierten jährlichen Früherkennungsprogrammen angeboten werden. Im Idealfall sollten diese in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Das Verfahren sollte nach einem Protokoll erfolgen, das von einem multidisziplinär zusammengesetzten Begutachtergremium anerkannt wurde und regelmäßig auf seine Wirksamkeit geprüft wird. Das Früherkennungsprogramm sollte in einem Alter beginnen, das nicht weniger als 5 Jahre unter dem des jüngsten erkrankten Familienmitglieds liegt, jedoch nicht später als ab einem Alter von 40 Jahren. Bisher steht kein Früherkennungsprogramm zur Verfügung, das hinsichtlich der Spezifität und der Sensitivität zur Aufdeckung früher Tumorformen des Pankreas ausreichend geprüft ist. Am ehesten sind bildgebende Verfahren in der Lage, kleine Tumoren und Tumorstadien aufzudecken. Dabei haben sich die Kombination von Endosonographie und Computertomographie mit Ergänzung durch die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) zur Abklärung auffälliger Befunde bewährt [1]. Ein besonderes Dilemma stellen in ihrer Dignität unklare Befunde aus den bildgebenden Verfahren dar. Eine Abklärung kann mitunter erst durch eine explorative Laparotomie und Pankreasteilresektion erreicht werden.

Sobald eine dysplastische oder neoplastische Läsion des Pankreas diagnostiziert wurde, wird gegenwärtig die totale Pankreatektomie als Therapie der Wahl angesehen,

denn in der Regel liegen bei FPC-Angehörigen multifokale Tumoren im Pankreas vor, sodass nur eine vollständige Entfernung des Pankreas eine Reduktion des PC-Risikos gewährleisten kann. Eine prophylaktische Pankreatektomie ohne Nachweis von neoplastischen Veränderungen kann wegen der erheblichen Morbidität der Operation und der unbekanntem Penetranz des PC bei Risikopersonen derzeit nicht empfohlen werden [9].

### Identifizierung und Beratung von Hochrisikopersonen

Die korrekte Einordnung einer Familie in das entsprechende, für PC prädisponierende Tumorsyndrom ist die entscheidende Voraussetzung für eine realistische Einschätzung des PC-Risikos der Familienmitglieder und für die daraus resultierenden Konsequenzen für die weitere medizinische Betreuung. Die Heterogenität der Tumorsyndrome mit einem erhöhten Risiko für PC erfordert eine sorgfältige Analyse des Familienstammbaums über 3 Generationen und eine Bestätigung der anamnestischen Angaben über die Tumorerkrankungen in der Familie durch ärztliche Dokumente. Auf der Basis der Diagnose einer erblichen Erkrankung kann eine Bestimmung des PC-Risikos einzelner Individuen näherungsweise erfolgen. Erstgradig Verwandte eines PC-Patienten aus einer FPC-Familie und Träger einer prädisponierenden Keimbahnmutation in den Genen *CDKN2A*, *PRSS1*, *STK11* oder *BRCA2* sind als Hochrisikopersonen für PC anzusehen. In Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorsyndrom sollten andere Tumorrisiken in die Bewertung mit einbezogen werden.

Den Risikopersonen sollten der natürliche Verlauf des erblichen Tumorsyndroms erklärt und die sich aus dem Verlauf der Erkrankung ergebenden Möglichkeiten der Überwachung und Behandlung diskutiert werden. Die Patienten müssen die Grenzen der verfügbaren Früherkennungsverfahren verstehen. Hochrisikopersonen sollte dringend nahe gelegt werden, nicht zu rauchen, da Raucher in FPC-Familien etwa eine Dekade früher an PC erkranken als Nichtraucher. Aufgrund der erheblichen medizinischen, psychischen und mitunter sozialen Auswirkungen ei-

medgen 2007 · 19:225–228  
DOI 10.1007/s11825-007-0020-8  
© Springer Medizin Verlag 2007

H. Rieder

### Erbliches Pankreaskarzinom

#### Zusammenfassung

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas hat eine äußerst ungünstige Prognose, weil es meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert wird. Das familiäre Pankreaskarzinom ist ein etabliertes Tumorprädispositionssyndrom, das bei etwa 3% der Pankreaskarzinompatienten beobachtet wird. Die Familienanamnese bei Pankreaskarzinompatienten ist ein wertvolles Instrument, um Personen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom zu identifizieren. Dies ist über die Kombination von Familienanamnese, Mutationssuche in Tumorprädispositionsgenen und die Analyse exogener Risikofaktoren möglich. Bei Hochrisikopersonen könnten invasive Methoden zur Erkennung von Frühstadien eingesetzt und somit eine kurative Pankreatektomie ermöglicht werden. In aktuell laufenden prospektiven Studien wird geprüft, ob auf der Basis klinisch-genetischer Kriterien definierte Hochrisikopatienten von einer Früherkennung des Pankreaskarzinoms profitieren.

#### Schlüsselwörter

Familiäres Pankreaskarzinom · Früherkennungsprogramm · *BRCA2* · *CDKN2A* · Genetische Beratung

### Hereditary pancreas cancer

#### Abstract

The dismal prognosis for ductal pancreatic adenocarcinoma is mainly attributable to advanced tumor stages at the time of diagnosis. Familial pancreatic cancer is an established hereditary tumor syndrome that is responsible for about 3% of pancreatic cancer cases. Therefore, analysis of family history may help to identify individuals at increased risk for the development of pancreatic cancer. In addition to family history, such high risk individuals can be identified by screening for mutations in tumor predisposition genes and/or analyses of exogenous risk factors. Invasive screening methods for the identification of early pancreatic cancer could also be applied to provide the option of a timely curative pancreatectomy. The benefit of a clinical, genetically based screening approach for individuals at high risk is currently being investigated in prospective studies.

#### Keywords

Familial pancreatic cancer · Surveillance · *BRCA2* · *CDKN2A* · Genetic counselling

ner erblichen Veranlagung für PC sollten Patienten und Hochrisikopersonen in einem interdisziplinär zusammengesetzten Team betreut werden, das zumindest die Fachgebiete Gastroenterologie, Viszeralchirurgie und Humangenetik sowie die Psychoonkologie umfasst.

Die unzureichende Datenlage über die Penetranz von *CDKN2A*- und *BRCA2*-Mutationen sowie über die Effizienz der Früherkennungsverfahren verbietet, bei FPC-Familien Mutationsanalysen zur Aufdeckung von Hochrisikopersonen für PC außerhalb von Studien einzusetzen.

Bei Mitgliedern von Familien, die ein klar umschriebenes hereditäres Tumorsyndrom aufweisen, für das anerkannte Vorsorgemaßnahmen für die Haupttumoren bestehen, und bei denen PC zum Tumorspektrum gehört, ist die Frage zur Notwendigkeit von Früherkennungsmaßnahmen für PC momentan nicht abschließend zu beantworten. Darunter zählen zurzeit FAMMM, hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom und HNPCC. Früherkennungsmaßnahmen können dann in Erwägung gezogen werden, wenn in einer solchen Familie PC aufgetreten ist, die für das Tumorsyndrom verantwortliche Keimbahnmutation bei der von PC betroffenen Person nachgewiesen wurde und die gesunde Person Träger der Mutation ist. Als Anhaltspunkt für den Beginn solcher Früherkennungsmaßnahmen kann die Empfehlung für Angehörige von FPC-Familien dienen. Die Untersuchungen sollten jedoch innerhalb einer Studie erfolgen, die die Anwendbarkeit und Wirksamkeit des Früherkennungsprogramms prüft.

### Fazit

**Die Identifizierung von Personen mit einem hohen Risiko für ein PC anhand klinisch-genetischer Kriterien zusammen mit der Entwicklung von wirkungsvollen Früherkennungsverfahren für Hochrisikopersonen bietet einen viel versprechenden Ansatz, die Mortalität dieser Erkrankung bei hereditären Formen des Pankreaskarzinoms zu senken. Wegen der zahlreichen offenen Fragen bezüglich der Aussagekraft der verfügbaren Früherkennungsverfahren und dem möglichen Lebenszeitgewinn der**

**betroffenen Personen sollte die Betreuung ausschließlich im Rahmen von Studien erfolgen.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H. Rieder**

Institut für Humangenetik und Anthropologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf  
harald.rieder@uni-duesseldorf.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

### Literatur

1. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S et al. (2002) CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg* 236: 730–737
2. Canto MI, Goggins M, Hruban RH et al. (2006) Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 766–781
3. Earl J, Yan L, Vitone LJ et al. (2006) Evaluation of the 4q32–34 locus in European familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1948–1955
4. Goecke T, Schulmann K, Engel C et al. (2006) Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 24: 4285–4292
5. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I et al. (2003) BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 214–221
6. Hearle N, Schumacher V, Menko FH et al. (2006) Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 12: 3209–3215
7. Le MC, Masson E, Chen JM et al. (2006) Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus. *Nat Genet* 38: 1372–1374
8. Murphy KM, Brune KA, Griffin C et al. (2002) Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 62: 3789–3793
9. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP et al. (2006) Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Med* 3: e516
10. Rieder H, Bartsch DK (2004) Familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 3: 69–74