

# A familiáris hasnyálmirigy-rák

Zalatnai Attila

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Irodalmi adatok szerint a hasnyálmirigycarcinómák 5-10%-ában észlelhető családi halmozódás. A betegség epidemiológiai, genetikai háttérének vizsgálatára, a magas kockázatú rokonok szűrővizsgálatának megszervezésére, az érintettek folyamatos nyomon követésére számos országban regisztereket hoztak létre, melyek közül a legnagyobb esetszámmal a Johns Hopkins Egyetemi Kórház rendelkezik. Az adatok elemzéséből kiderült, hogy igen heterogén betegcsoportról van szó, mind egyéb daganatokkal való társulás, mind genetikai eltérések vonatkozásában. Familiáris pancreasrák megjelenhet hasnyálmirigy-rákban szenvedők közeli rokonaiban, de gyakori a más, rosszindulatú daganatokra hajlamosító szindrómákban is, felvetve a közös genetikai károsodás lehetőségét. Elsősorban FAMMM-szindrómás, familiáris emlőrákos, Peutz-Jeghers-szindrómás családokról van szó, de ritkábban más, hereditár daganatokkal való társulását is ismertették. A szóbjövő germline mutációk is változatosak, és bár önmagukban nem meghatározók, az ilyen károsodásokat viselő körében lényeges kockázatfokozóval kell számolni, miután fogékonyabbá válnak a környezeti karcinogének hatására. A magas rizikócsoportokba tartozók szűrővizsgálatának alapelvei a molekuláris genetikai tesztek (elsősorban BRCA2, STK11/LKB1, CDKN2A/p16, PRSS1 gének mutációira), kiegészítve endoszkópos ultrahangvizsgálatokkal, amely lehetővé teszi a kórfolyamat prae-neoplasticus elváltozásainak stádiumában való felismerést. Emellett alapvető fontosságú a dohányzás abbahagyása is. Magyarországon a familiáris pancreasrák előfordulási arányáról nincsenek megbízható adataink, de számuk – a hasnyálmirigy-carcinómák évi számát alapul véve – 80 és 150 között lehet évente. Tekintve a hazai igen magas (és folyamatosan emelkedő) pancreasrák-incidenciát, szükség lenne a hereditár formák szisztematikus összegyűjtésére és korai kiszűrésére. Összefoglalónkkal e feladatok fontosságára hívjuk fel a figyelmet. *Magyar Onkológia 50:163-168, 2006*

Familial clustering is estimated in 5-10% of pancreatic cancers. In different countries Familial Pancreatic Cancer Registries have been established to investigate the epidemiology, and genetic background in these families and, to organize the screening programs for high-risk relatives and for follow-up. The largest such registry is found at Johns Hopkins University Hospital. Evaluating the available data revealed that familial pancreatic cancer is heterogeneous: it may occur in kindreds of pancreatic cancer patients, but it may also be associated with various familial cancer syndromes. Such syndromes include FAMMM-syndrome, hereditary breast cancer, Peutz-Jeghers syndrome, but other associations can also be taken into account. The germline mutations are also heterogeneous, and although they are not absolutely decisive, they significantly increase the risk of the affected persons, making the organ more susceptible for environmental carcinogens. High-risk family members should be screened for gene mutations (especially for BRCA2, STK11/LKB1, CDKN2A/p16, PRSS1 genes), and by using endoscopic ultrasound. These methods are useful for identifying the preneoplastic conditions, but of equal importance is the cessation of smoking. In Hungary there are no relevant data about the epidemiology of familial pancreatic cancer, but their number is estimated to be about 80-150 annually. Considering the very high (and continuously increasing) incidence, it seems to be necessary to register and screen these families. This review emphasizes the importance of these goals. *Zalatnai A. Familial pancreatic cancer. Hungarian Oncology 50:163-168, 2006*



## Bevezetés

A hasnyálmirigy carcinómái (ami alatt gyakorlatilag a ductális eredetű adenocarcinómákat értjük) az esetek messze túlnyomó többségében sporadikusan fordulnak elő, és előidézésükben

elsősorban környezeti és (kevésbé meggyőzően) életmódbeli ártalmakat tekintenek döntőnek (45). Az irodalomban ugyanakkor megjelentek olyan családokról szóló közlemények is, ahol az egymást követő generációkban pancreasrák fordult elő, ráadásul egyre fiatalabb életkorban, ami felvetette az öröklődő háttér lehetőségét, jöllehet erre csak indirekt jelek utaltak, és nem mindig lehetett kizárni az egyéb predisponáló tényezők (pl. dohányzás) szerepét sem. A közölt esettanulmányokból azonban lassanként körvonalazódni látszott, hogy e daganatfélésegen belül is elkülöníthető egy olyan betegcsoport, akiknek közvet-

Közlésre érkezett: 2006. május 23.  
Elfogadva: 2006. május 29.

Levelezési cím: Dr. Zalatnai Attila, Semmelweis Egyetem ÁOK, Budapest, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26. Tel.: 1-459-1500, Fax: 317-1074, e-mail: zalatnai@korb1.sote.hu

len családtagjai vagy leszármazottai fokozott kockázatot viselnek, de azt nem lehetett tudni, hogy ez homogén populációnak tekinthető-e genetikai károsodások szempontjából, vagy még további, különböző alcsoportokra bontható. A számtalan tisztázásra váró kérdés tanulmányozására, retrospektív és prospektív vizsgálatok céljából számos országban létrehoztak olyan adatbázisokat, ahol összegyűjtik és tovább analizálják ezeknek a családoknak a kórtörténeteit, megszerzik az érintettek molekuláris patológiai vizsgálatát a feltételezett genetikai háttér tisztázása céljából, szűrőprogramokat indítanak a családok magas kockázatú tagjai számára, és folyamatosan elemzik a kapott eredményeket (1. táblázat). Ilyen regiszterek az USA-n kívül Kanadában, Németországban, Nagy-Britanniában, Japánban, Svédországban, Spanyolországban, Hollandiában is vannak, így ma már viszonylag nagyszámú család adatai állnak rendelkezésünkre. A legnagyobb számú esetet a Johns Hopkins Egyetemi Kórházban gyűjtötték össze: 2005 november végéig a regiszterük-

1. táblázat.  
Familiáris hasnyálmirigy-rák-regiszterek internetes elérési címei

<a href="http://www.huntsmancancer.org">www.huntsmancancer.org</a>	Familial Pancreatic Cancer Registry, Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, USA
<a href="http://pathology2.jhu.edu/pancreas/nfptr.cfm">http://pathology2.jhu.edu/pancreas/nfptr.cfm</a>	The National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPT), Johns Hopkins Univ. Hosp., Baltimore, USA
<a href="http://www.liv.ac.uk/surgery/europac.html">www.liv.ac.uk/surgery/europac.html</a>	The European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC), University of Liverpool, UK
<a href="http://www.mtsinai.on.ca/familialgicancer">www.mtsinai.on.ca/familialgicancer</a>	Familial Gastrointestinal Cancer Registry, Toronto, Canada
<a href="http://www.mskcc.org/mskcc">www.mskcc.org/mskcc</a>	Familial Pancreatic Cancer Family Registry, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
<a href="http://www.enh.org/healthandwellness">www.enh.org/healthandwellness</a>	Pancreatic Cancer Family Registry, Evanson Northwestern Healthcare, Illinois, USA
<a href="http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/pacgene">http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/pacgene</a>	Pancreatic Cancer Genetic Study, Mayo Clinic, Rochester, USA
<a href="http://pccr.unmc.edu">http://pccr.unmc.edu</a>	Pancreas Cancer Family Registry, Creighton University and University of Nebraska Medical Center, Omaha, USA
<a href="http://www.dom.pitt.edu/gi/pancreas.html">www.dom.pitt.edu/gi/pancreas.html</a>	Pancreatic Adenocarcinoma Gene-Environment Risk Study and Registry (PAGER), Hillman Cancer Center University of Pittsburgh, USA
<a href="http://www.mdanderson.org/departments/pancreatic/">www.mdanderson.org/departments/pancreatic/</a>	Pancreatic Cancer Genetic Study, M.D. Anderson Cancer Center, Texas, USA
<a href="http://www.fhcr.org/about/pubs/center_news/">www.fhcr.org/about/pubs/center_news/</a>	Familial Pancreatic Cancer, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, USA
<a href="http://www.med.uni-marburg.de/fapaca">www.med.uni-marburg.de/fapaca</a>	National Collection Familial Pancreatic Cancer (FAPACA), Philipps University, Marburg, Németország

ben 1508 pancreasrákos beteg szerepel, közülük 622-ben legalább 1 közeli családtag (szülő, gyerek, testvér) szintén hasnyálmirigy-rákban szenved(ett). A Mayo Klinikán létrehoztak egy Pancreasrák Genetikai Epidemiológiai (PACGENE) Konzorciumot is, amely hét különböző központ anyagát gyűjti össze és koordinálja (33). Bár jelenleg még távolról sem tisztázottak fontos kérdések, a nagyszámú eset összegyűjtéséből már jól körvonalazható következtetéseket lehet levonni.

Familiáris pancreasrákról akkor beszélünk, ha egy családban legalább 2 elsőfokú hozzátartozó (szülő, gyerek, testvér) betegedik meg ductalis carcinomában. Fontos szempont az esetek értékelésénél az is, hogy szövettani megerősítés történjék, kizárjuk a pancreas endocrín tumorait, és a nem ductalis eredetű daganatokat (solid-pseudopapillaris tumor, pancreatoblastoma, acinaris sejtes carcinoma, stb.). Ezekben a családokban a daganat néhány évvel korábban lép fel, mint a sporadikus esetekben, de lényeges eltolódás a fiatalabb életkor felé nincs, és patológiai-biológiai jellegzetességei (pl. a metasztatizálás jellege, a túlélési idő) is hasonlóak (19). A számos esetismertetésből és esetkövetéses epidemiológiai tanulmányokból az látszik valószínűnek, hogy a pancreasrákok 5-10%-ában mutatható ki családi halmozódás (17, 40), azonban vannak olyan országok is, ahol ez a gyakoriság lényegesen alacsonyabb, de e különbségek háttere még ismeretlen. Németországban pl. 3,5%-os gyakoriságot említettek (2), a Svéd Familiáris Rák Adatbázis szerint viszont ott még ennél is alacsonyabb az incidencia: 1,1% (14). Hasnyálmirigy-rák a családi anamnézisben szignifikánsan nagyobb kockázatot jelent ugyanilyen daganat előfordulására (20): a betegek elsőfokú családtagjaiban 5-10%-ban jelenik meg további pancreasrák (8, 30), de még a másodfokú rokonokban is fokozott a kockázat (16). Holland vizsgálatok szerint azok, akiknek elsőfokú rokonaiban mutatták ki a daganatot, 18-szoros kockázatot viselnek az átlagpopulációval szemben, míg akiknek legalább 3 ilyen családtagjuk van, azokban a kockázat 57-szeresre nő (40). Ezekből a megfigyelésekből tehát nyilvánvalóvá vált, hogy familiaritás a pancreasrákos betegek egy részében is kimutatható.

### A familiáris pancreasrák társulása egyéb, extrapancreaticus tumorokkal

A herediter pancreasrákos családokban nemegyszer más daganatok is gyakrabban fordulnak elő. Az első ilyen megfigyelések az 1990-es évek elejéről származnak: a malignus melanomák mintegy 10%-ában manifesztálódó FAMMM-szindróma (herediter dysplasiás naevus-szindróma) betegek között 3 közeli hozzátartozóban hasnyálmirigy-carcinomát is diagnosztizáltak (23). Később más vizsgálatok is megerősítették, hogy ezekben a személyekben az elsősorban kialakuló melanoma mellett a második leggyakoribb tumorfélése a hasnyálmirigy carcinómája volt (42). Az omahai regiszterben 159 olyan familiáris pancreasrákos családot találtak, akik 12%-ában jelen voltak

a FAMMM jellegzetes bőrelváltozásai is (24). A már említett Svéd Familiáris Rák Adatbázis szerint gyakrabban találtak hasnyálmirigyrákot olyan betegekben, akik szüleiben tüdő-, rectum-, endometrium-carcinoma, vagy melanoma malignum fordult elő (14), de az máig sem ismert, hogy a tüdőrákkal való erős asszociáció háttérben genetikai okok, vagy pl. dohányzás szerepel-e. Az mindenesetre jól látható, hogy a több pancreasrákban szenvedő családok közeli rokonaiban a dohányzás az egyébként fokozott kockázatot még mintegy 4-szeresére növeli, ami duplája a dohányzás önmagában érvényesülő ilyen jellegű hatásának (38). A német regiszter adatai szerint a familiáris pancreasrákos családok 35%-ában a melanomán, emlőrákon kívül még a prostata-rák is gyakrabban fordult elő (1), de májrák vonatkozásában is nagyobb a kockázat (29). Hazánkban Szekeres és Korom ismertettek familiáris naevusos és melanomás családokat, és bár a melanomán kívül több, más jellegű malignus tumort is találtak, ezek között hasnyálmirigy-carcinoma nem fordult elő (39).

Már az 1990-es években leírták, hogy emlőrákos betegek közeli rokonaiban nemcsak az emlőrák gyakorisága magasabb, de a prostata-, ovarium- és pancreascarcinomák kialakulásának kockázatát is fokozottnak találták (41). Azokban a családokban, ahol 2 emlőrákos eset fordult elő 50 éves kor alatt, szintén fokozott kockázatot észleltek pancreasrák, prostatarák és ovarium carcinoma vonatkozásában, tovább erősítve a közös genetikai háttér lehetőségét (4). A Peutz-Jeghers hamartomatosus polyposis is látótérbe került, bár a pancreasrákkal való társulása jóval lazább az előzőeknél, tekintve, hogy ebben a betegségben nemcsak a pancreas, de az emlő, a petefészek, here, és méhnyak rákja is nagyobb kockázati valószínűséggel jelenik meg az élet során (44). Ugyancsak a svéd adatbázis anyagában találtak statisztikai kapcsolatot a jobb oldali coloncarcinomában szenvedők és az utódokban jelentkező pancreasrák között, de emellett még egyéb daganat (bőrlaphámrák, Hodgkin-kór, pajzsmirigy-rák) is gyakrabban fordult elő, tehát elég laza a korreláció (15). Hasonló eredményre jutottak a Johns Hopkins Regiszter elemzése során is, melyben a familiáris adenomatosus polyposis kapcsolatot vizsgálták más tumorokkal, és azt találták, hogy bár fokozott ezekben a családokban a pancreasrák későbbi kialakulásának kockázata is, de ez olyan alacsony, hogy erre nem érdemes a szűrővizsgálatokat kiterjeszteni. (9). Kanadai szerzők 16%-ban találtak anyagukban hereditér non-polyposus vastagbélrákot familiáris pancreasrákos betegek családjában, de elsősorban a hereditér emlő-ovariumrák-szindrómások fordultak elő nagyobb arányban (22).

Az epidemiológiai adatok tehát felvetették, hogy a hasnyálmirigy-carcinomák és bizonyos más daganatok közeli rokonokban való társult előfordulása olyan germline mutációk eredménye, amik önmagukban ugyan még nem meghatározó értékűek, de fogékonyabbá teszik a szervezetet a környezeti karcinogén hatásokra. A további-

akban a szóbjövő ilyen genetikai eltéréseket tárgyaljuk.

### Genetikai eltérések familiáris hasnyálmirigyrákban

A FAMMM-szindróma autosomalis dominánsan öröklődő betegség, változó fokú penetranciával, melyet számos dysplasticus naevus megjelenése jellemez, és belőlük nagy gyakorisággal alakul ki malignus melanoma. Ezekben a betegekben kb. 40%-ban mutatható ki mutáns CDKN2A szuppresszor gén, ami a p16 (INK4a) fehérjét kódolja, míg familiáris melanomás betegek rokonaiban ezt a génmutációt kb. 20%-ban találták (5, 11). Korábban ismertettük, hogy a FAMMM-szindrómás betegekben a melanoma mellett fokozott a kockázat pancreasrákra is, de különbségek vannak a csak melanomás és a melanoma + pancreasrák együttes előfordulását mutató családokban. Több vizsgálat eredménye utal arra, hogy a p16 germline mutációja hajlamosító tényező hasnyálmirigy-carcinomára ezekben a betegekben. Egy vizsgálat szerint 52 familiáris melanomás családból 12-ben találtak CDKN2A-mutációt, ami az esetek döntő többségében arginin inszerciója volt a 113-as pozícióban (113insArg). Ezt a típusú mutációt hordozó családokban nemcsak multiplex melanomákra fokozott a kockázat, hanem a hasnyálmirigy és az emlő carcinomájára is (5). Ugyancsak a két betegségben észlelhető közös genetikai eltérésre utal az a megfigyelés is, hogy 5 olyan családban, ahol melanoma és pancreasrák együttesen fordult elő, 2 esetben tudták kimutatni a gén mutációját, míg 18 familiáris pancreasrákos családban (melanoma nélkül) egy esetben sem (1). A p14 mutációt viszont a 23 család egyikeben sem tudták kimutatni. A CDKN2A gén esetében egyébként több, mint 60 különféle mutációt írtak le, melyek közül leggyakoribbnak (56%) a missense mutáció bizonyult, de érdekes módon ennek gyakorisága azonos volt a pancreasrákkal társult és a nem társult csoportban (11). Holland vizsgálatok szerint egy másik mutáció, a 2. exonon észlelt 19 bázispár-deléció (p16-Leiden) is jelentős kockázatot jelent, míg ezt a mutációt nem hordozó FAMMM-szindrómás családokban nem alakult ki ilyen daganat (42).

Az emlőrák és pancreasrák gyakori együttes előfordulása a BRCA -génekre irányította a figyelmet. E szuppresszorhatású stabilitásgénnek mutációi elsősorban emlő- és ovariumcarcinomára hajlamosítanak, és e daganatokkal kapcsolatban a Kelet-közép-európai Rákgenetikai Hálózat nemzetközi vizsgálatairól részletesen Oláh E. számolt be 2005-ben (32). A BRCA1/BRCA2 által kódolt fehérjék részt vesznek a DNS-repairben, a sejtciklus-ellenőrző pontok megfelelő működtetésében, a fehérjék ubiquitinálódásában, fontosak a kromoszómák stabilitásának megőrzésében, de hogy a mutációk miért vezetnek daganatok képződéséhez, az még nem teljesen világos (47). A BRCA1 gén esetleges érintettségéről egyelőre kevés adatunk van, csak néhány tanulmány mutatott ki mutációt olyan familiáris emlőrákos családokban,

akikben pancreasrákot is diagnosztizáltak, és bár kisszámú esetről van szó, felveti a két betegség közötti kapcsolatot lehetőségét (21, 26). Lényegesen többet vizsgálták a BRCA2 szerepét. Az emlőrák és a hasnyálmirigy-carcinoma asszociációja a familiáris pancreasrákok kb. 1/3-ában szól a BRCA2 gén különböző mutációinak predisponáló szerepe mellett (1, 35). Sporadikus pancreasrákos betegekben is 27%-ban tudtak kimutatni allélvesztést, hasonló gyakorisággal, mint emlő- vagy petefészekrákban (10). Familiáris hasnyálmirigy-carcinomas családok 19%-ában találták meg a gén különböző jellegű germline mutációit, de ebben a német anyagban nem szerepelt hereditár emlőrák, vagy ovariumrák (13). A gén K3326X régiójának polimorfizmusa szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult familiáris pancreasrákban (5,6%), mint a kontroll populációban (1,2%) (27). És bár a vizsgálatok ráirányították a figyelmet a germline-BRCA2-mutációk és a fokozott pancreasrák-kockázat közötti kapcsolatra, nincs minden esetben konzekvens genetikai eltérés, az egyes mutációk jellege esetenként igen különböző lehet (31), így egyelőre még ebben a vonatkozásban is további adatgyűjtésre van szükség.

A Peutz-Jeghers-szindrómás betegekben az LKB1/STK11 gén (19p13.3) germline mutációja észlelhető, ami egy multifunkcionális serin-threoninkináz kódol. Ezek a betegek erősen fokozott (kb. 100-szoros) kockázatot mutatnak a későbbiekben kialakuló pancreasrákra (12), azonban ez az asszociáció nem kizárólagos, mivel egyéb gastrointestinalis daganatok, valamint az emlő, ovarium, méhnyak, here tumorai is gyakrabban fordulnak elő bennük (44). Familiáris pancreasrákos családokban azonban 39 esetből egyben sem tudtak kimutatni a gén kódoló régiójában bekövetkezett mutációt, így etiológiai szerepe a hamartómás polipokkal nem rendelkező betegekben nem igazolható (12).

A hereditár pancreatitis ritka betegség (az összes pancreatitis kb. 1%-a), melyben az exokrin enzimszécrációs folyamatokban szerepet játszó gének (PRSS1, SPINK1) defektusai nagy gyakorisággal mutathatók ki, bár PRSS1-mutáció nem minden esetben van jelen. A már gyermekkorban kialakuló pancreatitis az élet folyamán gyakran krónikus hasnyálmirigy-gyulladásba progrediál. Ezekben a betegekben (70 éves korukig követve) 40%-os a pancreasrák kialakulási kockázata (43), ezért a mutáns gének kimutatása alkalmas módszernek látszik a daganat korai felismerésére, kombinálva érzékeny képalkotó eljárásokkal. Hereditár pancreatitissal nem szövődött familiáris pancreasrákos betegekben ellenben nem tudtak kimutatni SPINK1 N34S polimorfizmust, míg krónikus pancreatitisben és sporadikus pancreasrákban ennek aránya 2,9, ill. 2% volt (28). Ugyancsak ez a szerzőcsoport számolt be arról, hogy a CFTR gén leggyakoribb (5T) polimorfizmusa kimutatható hereditár pancreasrákos betegekben, de csak kis százalékban (11,6%), így arra a következtetésre jutottak, hogy a fenti polimorfizmusok nem hajlamosítanak hasnyálmirigy-carcinoma kialakulására.

Néhány tanulmány egyéb, gének esetleges részvételét is vizsgálta. A TGF- $\beta$  szignál-transzdukciójában kulcsfontosságú SMAD4/DPC4 szuppresszor génről pl. ismert, hogy a sporadikus hasnyálmirigy-carcinómák kb. 50%-ában mutációt vagy deléciót mutat, azonban a familiáris formákban a kódoló szekvenciákban nem tudtak mutációt kimutatni (30). Nem találtak eltérést a MAP2K4, MADH4, ACVR1B szuppresszor génekben sem (31). A ribonukleáz L-et kódoló RNASEL gén egyaránt alacsony százalékos arányban mutatott germline mutációt sporadikus és familiáris pancreasrákos betegekben (1,3 ill. 2,8%) (3). Felmerült néhány egyéb kórképpel való társulás esetén is a genetikai háttér esetleges szerepe, pl. a Fanconi-anaemiában. Ebben a betegségben a csontvelő-elégtelenség mellett magas a különböző malignus daganatokra való hajlam is, bár ez nem korlátozódik hasnyálmirigyrákra. Úgy tűnik, hogy a Fanconi-anaemiában szerepet játszó FANCC és FANCG gének germline és szomatikus mutációja talán összefüggést mutat pancreasrák kialakulásával, azonban ez egyaránt észlelhető a sporadikus és a familiáris formákban (36).

Hazánkban az 1990-es évek elejétől az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztálya kiemelten foglalkozik a familiáris rákszindrómákban szereplő gének mutációinak vizsgálatával, de elsősorban emlő- és petefészekrákos családok kapcsán; familiáris pancreasrákra vonatkozó vizsgálati kérelmek csak elvétve fordulnak elő (Oláh E., szóbeli közlés).

### Preventív és terápiás stratégiák familiáris pancreasrákos családokban

Jelenleg még nincsenek standardizált protokollok, de abban általános az egyetértés, hogy a családi halmozódást mutató hasnyálmirigyrákos betegek hozzátartozóit szűrni szükséges specializált központokban a daganat korai stádiumban való felismerése céljából, még annak tudatában is, hogy egyelőre nem rendelkezünk kellő szenzitivitású és specifikitású szűrőprogrammal (6, 17, 18, 25, 37). A szűrés célja, hogy még a praeneoplasticus (PanIN) stádiumban kerüljenek felismerésre a betegek. Elsősorban a BRCA2, STK11/LKB1, CDKN2A/p16, PRSS1 gének germline mutációjának kimutatását tartják fontosnak, és ha ezek közül valamelyik eltérést mutat, erőteljesen szorgalmazzák a dohányzás abbahagyását és étrendi módosításokat. Gondosan szelektált betegekben (még ha tünetmentesek is) endoszkópos ultrahang- (EUS) és CT-vizsgálat javasolt. Akikben gócos elváltozás mutatható ki a pancreasban, azokon megfontolandónak tartják a sebészi reszekciót (18).

Más munkacsoportok is az EUS-vizsgálatot tartják a „gold standard”-nak (25), ERCP-t csak tüneteket mutató betegekben, vagy azokon végeztetnek el, ahol az ultrahang kóros eredményt adott (37). Ez utóbbival a pancreasnedv molekuláris patológiai vizsgálata mellett kefecitológiai mintavétel is lehetővé válik (34, 46). PanIN-3 (= in situ carcinoma) esetén megfontolandó a pancreatectomia, és mivel a PanIN elváltozások multifokálisak és a szervben

kiterjedten észlelhetők, a totális pancreatectomiát preferálják a parciális eltávolítás helyett (6). Ilyen megfontolások alapján Rulyak és mtsai 12 familiáris pancreasrákos beteg hozzátartozói esetében indikálták a teljes pancreaseltávolítást, és a szövettani feldolgozás igazolta a beavatkozás helyességét: egyetlen esetben sem találtak normális hasnyálmirigyet, de carcinomát sem, ellenben valamennyi esetben változó fokú dysplasiás ductusok mutatkoztak (37).

### Következtetések

Bár a hasnyálmirigy carcinomái az esetek túlnyomó többségében sporadikusan észlelhetők, és kialakulásukban elsősorban környezeti tényezők játszanak döntő szerepet (45), mintegy 5-10%-ban adják meg a familiáris formák előfordulásának arányát, melyben a genetikai eltéréseket, germline mutációkat hordozók fokozott kockázattal bírnak a daganat képződésére. (A hazai pancreasrák-incidenciát kivéve ez évi kb. 80-160 esetben felelhet meg, bár erre vonatkozó megbízható adataink nincsenek.) Patológiai-biológiai jellegzetességeik ugyanakkor lényegesen nem különböznek a nem hereditár alapon képződő tumorokétól, más szempontból azonban igen heterogén csoportot képeznek, amiben egyetlen közös vonás a családi halmozódás, de nem kapcsolhatók egy specifikus gén defektusához (13). Vannak olyan családok, amelyekben csak a pancreasrák megjelenése észlelhető a közeli hozzátartozókban vagy a leszármazottakban, míg más esetben egyéb daganatra hajlamosító szindrómákban, esetleg más malignus tumorról társultan észlelhetők. Természetesen ezekben az esetekben a genetikai háttér is különböző. Általánosságban az figyelhető meg, hogy bizonyos germline mutációk hajlamosítanak többféle tumorra, köztük hasnyálmirigy-carcinomára is, de nem kizárólagosan. Ilyen pl. a CDKN2A gén (FAMMM-szindróma és pancreasrák), BRCA2 (emlőrák és pancreasrák), vagy az LKB1/STK11 gén (Peutz-Jeghers-polipok és pancreasrák), azonban ezekben az esetekben csak kockázatfokozódásról beszélhetünk, ami az érintetteknek csak egy részében vezet hasnyálmirigyrák kialakulásához. Hogy a betegség tényleges manifesztációjában mennyi szerepe van további káros környezeti hatásoknak, az egylőre még nem világos, az azonban bizonyosnak látszik, hogy a dohányzás (ami a sporadikus pancreasrákok esetében is fontos etiológiai tényező) jelentősen növeli a génmutációt hordozókban a daganat előfordulását. A familiáris pancreasrákos családokban a molekuláris szintű szűrővizsgálatok és a képalkotó eljárások (elsősorban az endoszkópos ultrahang) együttes alkalmazásával már a rákelőző állapotok stádiuma felismerhető, és ilyenkor egyetlen lehetőségnek a totális pancreatectomia mutatkozik, mivel a már kialakult daganat esetén a túlélés igen rossz. Tekintve a magyarországi magas (és egyre emelkedő) hasnyálmirigyrák-gyakoriságot, fontosnak tartjuk a familiáris formákra is felhívni a figyelmet.

### Irodalom

1. Bartsch DK, Sina-Frey M, Ziegler A, et al. Update of familial pancreatic cancer in Germany. *Pancreatology* 1:510-516, 2001
2. Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, et al. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 110:902-906, 2004
3. Bartsch DK, Fendrich V, Slater EP, et al. RNASEL germline variants are associated with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 117:718-722, 2005
4. Bermejo LJ, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. *Ann Oncol* 15:1834-1841, 2004
5. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinoma in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst* 92:1260-1266, 2000
6. Brentnall TA. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 6:437-445, 2005
7. Friedman JM, Fialkow PJ. Familial carcinoma of the pancreas. *Clin Genet* 9:463-469, 1976
8. Ghadirian P, Liu G, Gallinger S, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 97:807-810, 2002
9. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 34:1394-1396, 1993
10. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 56:5360-5364, 1996
11. Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat* 23:630, 2004
12. Grutzmann R, McFaul C, Bartsch DK, et al. No evidence for germline mutations of the LKB1/STK11 gene in familial pancreatic carcinoma. *Cancer Lett* 214:63-68, 2004
13. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:214-221, 2003
14. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 103:525-530, 2003
15. Hemminki K, Chen B. Familial association of colorectal adenocarcinoma with cancers at other sites. *Eur J Cancer* 40:2480-2487, 2004
16. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, et al. Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol* 10(Suppl 4):69-73, 1999
17. Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis* 19:76-84, 2001
18. Hruban RH, Canto MI, Griffin C, et al. Treatment of familial pancreatic cancer and its precursors. *Curr Treat Options Gastroenterol* 8:365-375, 2005
19. James TA, Sheldon DG, Rajput A, et al. Risk factors associated with earlier age of onset in familial pancreatic carcinoma. *Cancer* 101:2722-2726, 2004
20. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 64:2634-2638, 2004
21. Lal G, Liu G, Schmocker B, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. *Cancer Res* 60:409-416, 2000
22. Lilley M, Gischrist D. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience. *Can J Gastroenterol* 18:17-21, 2004
23. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 6:127-131, 1991
24. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic cancer syndrome. *Cancer* 94:84-96, 2002
25. Lynch HT, Deters CA, Lynch JF, Brand RE. Familial pancreatic carcinoma in Jews. *Fam Cancer* 3:233-240, 2004

26. Lynch HT, Deters CA, Snyder CL, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet* 158:119-125, 2005
27. Martin ST, Matsubayashi H, Rogers CD, et al. Increased prevalence of the BRCA2 polymorphic stop codon K3326X among individuals with familial pancreatic cancer. *Oncogene* 24:3652-3656, 2005
28. Matsubayashi H, Fukushima N, Sato N, et al. Polymorphism of SPINK1 N34S and CFTR in patients with sporadic and familial pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2:652-655, 2003
29. McWilliams RR, Rabe KG, Olszowid C, et al. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 104:388-394, 2005
30. Moskaluk CA, Hruban RH, Schutte M, et al. Genomic sequencing of DPC4 in the analysis of familial pancreatic carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 6:85-90, 1997
31. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 62:3789-3793, 2002
32. Oláh E. A BRCA1 és BRCA2 gének. *Magy Tud* 50:989-1000, 2005
33. Petersen GM, de Andrade M, Goggins M, et al. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:704-710, 2006
34. Pugliese V, Pujic N, Saccomanno S, et al. Pancreatic intraductal sampling during ERCP in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: cytologic studies and k-ras-2 codon 12 molecular analysis in 47 cases. *Gastrointest Endosc* 54:595-599, 2001
35. Rieder H, Sina-Frey M, Ziegler A, et al. German national case collection of familial pancreatic cancer – clinical-genetic analysis of the first 21 families. *Onkologie* 25:262-266, 2002
36. Rogers CD, van der Heijden MS, Brune K, et al. The genetics of FANCC and FANCG in familial pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 3:167-169, 2004
37. Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatology* 1:477-485, 2001
38. Schenk M, Schwartz AG, O'Neil E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:640-644, 2001
39. Szekeres L, Korom I. Családvizsgálatok többszörös festékes anyajegyek, familiáris bőrmelanoma és egyéb malignus tumorok előfordulására vonatkozóan. *Orvosi Hetilap* 132:2153-2156, 1991
40. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 7:738-744, 2001
41. Tulinius H, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, et al. Neoplastic diseases in families of breast cancer patients. *J Med Genet* 31:618-621, 1994
42. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 87:809-811, 2000
43. Vitone LJ, Greenhalf W, Howes NR, Neoptolemos JP. Hereditary pancreatitis and secondary screening for early pancreatic cancer. *Rocz Akad Med Bialymst* 50:73-84, 2005
44. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 8:319-327, 2001
45. Zalatnai A. Pancreatic cancer – a continuing challenge in oncology. *Pathol Oncol Res* 9:252-263, 2003
46. Yoshida K, Ueno S, Iwao T, et al. Screening of genes specifically activated in the pancreatic juice ductal cells from the patients with pancreatic ductal carcinoma. *Cancer Sci* 94:263-270, 2003
47. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 95:866-871, 2004