Aus der Klinik für

Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Bartsch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit

mit der Klinik für Allgemeinchirurgie,

Viszeral-, Thorax-, Kinder- und Endokrine Chirurgie

des Johannes Wesling Klinikums Minden

Direktor: Prof. Dr. med. B. Gerdes

Titel der Dissertation:

Untersuchungen zur familiären und genetischen Disposition des Pankreaskarzinoms und des Zusammenhangs mit weiteren malignen Tumorerkrankungen anhand einer Selbsthilfegruppe

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hendrik Alexander Scheel, geboren 27. Dezember 1994 in Stuttgart

Marburg, 2025

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität

am 03.09.2025

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. M. Hertl

Referent: Herr Prof. Dr. B. Gerdes

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Mayr

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 9

1.1. Das Pankreaskarzinom 9

1.1.1. Epidemiologie 9

1.1.2. Risikofaktoren 10

1.1.2.1. Nicht-familiäre Risikofaktoren 10

1.1.2.2. Familiäres Risiko 11

1.1.2.3. Familiäres Pankreaskarzinom 12

1.1.2.4. Genetische Prädisposition 13

1.1.2.5. Erbkrankheiten 15

1.1.3. Prävention 19

1.1.4. Diagnostik 22

1.1.5. Therapie 24

1.2. Der Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP e.V.) 28

1.3. Zielsetzung 28

2. Material und Methoden 30

2.1. Patientenkollektiv 30

2.2. Einwilligung 30

2.3. Versuchsverlauf 31

2.4. Versuchsprotokoll 34

2.5. Statistische Analyse 34

2.6. Verfassen der Forschungsarbeit 36

3. Ergebnisse 37

3.1. Indexpatienten 37

3.1.1. Maligne Tumorerkrankungen der Indexpatienten 37

3.1.2. Arten von Zweitkarzinomen 38

3.2. Pankreaskarzinome in der Verwandtschaft 39

3.2.1. Multiple Pankreaskarzinome in der Verwandtschaft 41

3.2.2. Pankreaskarzinome in einzelnen Teilen der Verwandtschaft 42

3.3. Multiple Tumorerkrankungen bei Indexpatienten mit Pankreaskarzinom in der Verwandtscahft 45

3.4. Tumorerkrankungen der Verwandtschaft 47

3.4.1. Rolle des Verwandtschaftsgrads 47

3.4.2. Tumorquotient: Vergleich der Anzahl an Krebserkrankungen und der Größe der Verwandtschaft 49

3.4.3. Tumorerkrankungen einzelner Verwandtschaftsteile 51

3.5. Zusammenhang der Tumorerkrankungen in der Verwandtschaft und der Pankreaskarzinom-Familienanamnese 53

3.5.1. In Relation zur Größe der Verwandtschaft 54

3.6. Tumorerkrankungen in der Verwandtschaft bei multiplen Primärtumoren des Indexpatienten 56

3.6.1. Rolle der Anzahl multipler Primärtumoren des Indexpatienten 57

4. Diskussion 59

4.1. Limitationen..... 68

5. Zusammenfassung 70

6. Summary 71

7. Literatur 72

8. Anhang 80

Abkürzungs-Verzeichnis

PC	Pankreaskarzinom(e)
VWS	Verwandtschaft
AdP	Arbeitskreis der Pankreatektomierten
IP	Indexpatienten
FPC	Familiäres Pankreaskarzinom
Ca	Karzinom
PDAC	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
HBOC	Hereditärer Brust- und Eierstockkrebs
FAMMM	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom
MM	Malignes Melanom
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
HRI	High Risk Individuals
EUS	Endoskopischer Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
CT	Computertomographie
US	Ultraschall
UICC	Union international contre le cancer
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
BZK	Basalzellkarzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
CML	Chronische myeloische Leukämie

Tabellen-Verzeichnis

Tabelle 1	Erbkrankheiten mit erhöhtem Risiko für Pankreaskarzinome
Tabelle 2	Vergleich bildgebender Verfahren zur Pankreaskarzinom-Diagnostik
Tabelle 3	Anzahl weiterer Karzinome der Indexpatienten
Tabelle 4	Zweitkarzinomarten der Pankreaskarzinompatienten
Tabelle 5	Pankreaskarzinome in der Verwandtschaft
Tabelle 6	Weitere Primärtumoren unterteilt nach Pankreaskarzinom-Familienanamnese
Tabelle 7	Tumorerkrankungen der Verwandtschaftsgrade
Tabelle 8	Tumorquotient - Krebserkrankungen in der Verwandtschaft pro Anzahl an Verwandten
Tabelle 9	Tumorerkrankungen einzelner Verwandtschaftsteile
Tabelle 10	Signifikante Unterschiede des Tumorquotienten unter Verwandtschaftsteilen
Tabelle 11	Übersicht Verwandtschaftsgröße
Tabelle 12	Multiple Primärtumoren

Abbildungs-Verzeichnis

Abbildung 1	UICC-Stadien bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinom
Abbildung 2	Anteil der Pankreaskarzinom-Patienten mit Pankreaskarzinom in der Verwandtschaft
Abbildung 3	Anteil Pankreaskarzinom-Erkrankter in der Verwandtschaft
Abbildung 4	Durchschnittliche Anzahl an Karzinomen pro Verwandten (Tumorquotient)

1. Einleitung

1.1. Das Pankreaskarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Pankreaskarzinome (PC) zählen anhaltend zu den tödlichsten Krebserkrankungen weltweit. Das Statistische Bundesamt Deutschland verzeichnete im Jahr 2022 ca. 19.200 Verstorbene durch PC in Deutschland. Dabei waren beide Geschlechter nahezu gleichermaßen betroffen. [74] Während bei vielen Krebserkrankungen ein Rückgang der Todesfälle festgestellt werden konnte, stiegen die Zahlen bei Bauchspeicheldrüsenkrebs weiter an. Im Jahr 2019 wurden 23 Todesfälle auf 100.000 Einwohner in Deutschland verzeichnet. [73] Die Inzidenzrate ist im internationalen Vergleich sehr unterschiedlich. Besonders in Ländern mit höherem Human Development Index sind die Raten 3- bis 4-fach höher, wobei die Inzidenzraten in Europa, Nordamerika und Australien/Neuseeland am höchsten sind. [8] Das PC hat eine sehr schlechte Prognose mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von ca. 9 % in Deutschland. Nur Mesotheliome haben eine vergleichbar niedrige Überlebensrate. [67] Aus diesem Grund entspricht die Anzahl der Fälle von PC auch fast der Anzahl der Todesfälle. [8] In den einzelnen Ländern der Europäischen Union wurde prognostiziert, dass PC zukünftig Brustkrebs als dritthäufigste Todesursache bei Krebs übertreffen wird, da die Raten von PC, im Vergleich zu sinkenden Brustkrebsraten, relativ stabil sind. [24]

1.1.2. Risikofaktoren

1.1.2.1. Nicht-familiäre Risikofaktoren

In den letzten Jahren ließen sich einige Umweltfaktoren ausmachen, die allesamt das Risiko, an einem PC zu erkranken, signifikant erhöhen. [13] Als wichtigster nachgewiesener Risikofaktor für die Entwicklung von PC gilt das Rauchen. Dieses indiziert vor allem Genmutationen (KRAS, p53) und chronische Entzündungen, welche den Weg für Zelltransformationen bereiten. Zwischen 20% und 35% der Fälle von PC werden auf Rauchen zurückgeführt. [43] [31]

Als weiterer Risikofaktor für PC gilt missbräuchlicher Alkoholkonsum. Bei einem Alkoholkonsum von über 60g/Tag besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für PC. [59] Exzessiver Alkoholkonsum begünstigt insbesondere die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis. Diese gilt neben der akuten Pankreatitis ebenfalls als Risikofaktor für PC. [36] [66] Um das Risiko für PC zu verringern, wird deshalb empfohlen, auf übermäßigen Konsum von Alkohol zu verzichten. [19]

Darüber hinaus korreliert Adipositas mit dem Risiko für PC. So steigt das relative Risiko um 1,12 für jeden Anstieg des BMI um 5kg/m^2 bei übergewichtigen Personen. Körperliche Aktivität scheint hingegen das Risiko zu senken. [45] Ernährungsgewohnheiten können ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Ätiologie von PC spielen. So sind beispielsweiße der häufige Verzehr von Fleisch und eine fettige Ernährung als Risikofaktoren für PC zu sehen. [46] Des Weiteren zählt Diabetes

mellitus als Risikofaktor für PC. Es besteht auch noch mehr als zwei Jahrzehnte nach der Diabetesdiagnose ein um 30% erhöhtes Risiko. [57] [7]

Als signifikant hat sich ein Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Erkrankungsrisiko für PC erwiesen. Es konnte festgestellt werden, dass Personen der Blutgruppe 0 seltener an PC erkranken. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass Menschen der Blutgruppen A, AB und B ein erhöhtes Risiko für PC haben. [84] [34]

1.1.2.2. Familiäres Risiko

Wie bei vielen weiterem Krebserkrankungen konnte auch für das PC festgestellt werden, dass neben Umweltfaktoren die familiären und genetischen Hintergründe ebenso eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von PC spielen. [40] Etwa 5 – 10 % der Patienten mit PC berichten von einem nahen Verwandten, der an PC erkrankt ist und weisen somit eine positive Familienanamnese auf. Rund 3-5% der PC sind auf vererbbare genetische Syndrome zurückzuführen und zwischen 85-90% der PC gelten als sporadisch. [18] Die meisten epidemiologischen Studien bestätigen einen zwei- bis dreifachen Anstieg des Risikos für PC bei Personen mit betroffenen Verwandten ersten Grades. [14] Zum Teil wird sogar von einem 4,6-fachem Risiko bei einem erkrankten Verwandten ersten Grades ausgegangen. [39] Die Gefahr für Kinder von PC-Erkrankten, selbst in Zukunft eine maligne Neoplasie der Bauchspeicheldrüse zu entwickeln, ist erhöht. [26] Außerdem ist das Risiko für

PC in der Familie mit einem früheren Erkrankungsalter assoziiert. Das Risiko ist fast verdreifacht, wenn vor dem 60. Lebensjahr ein PC diagnostiziert wurde. [53]

Mehrere Studien berichten übereinstimmend, dass Personen mit einer starken Familienanamnese von PC ein signifikant erhöhtes Risiko haben, selbst an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. [9] Zudem korreliert dieses Risiko stark mit der Anzahl erkrankter Verwandter ersten Grades und mit jeder weiteren Erkrankung von PC in der nahen Verwandtschaft (VWS). Bei drei an PC erkrankten Familienangehörigen in der direkten VWS ersten Grades steigt das Risiko auf das 32-fache an. [39]

1.1.2.3. Familiäres Pankreaskarzinom

Bauchspeicheldrüsenkrebs scheint in einigen Familien zu aggregieren. Angehörige von Patienten mit PC haben ein erhöhtes Risiko, selbst an einem PC zu erkranken. Aus diesem Grund wurde der Begriff des Familiären Pankreaskarzinoms (FPC) eingeführt. FPC beschreibt Familien mit mindestens zwei Verwandten ersten Grades mit bestätigtem duktalen Adenokarzinom des Pankreas (PDAC), die die Kriterien anderer vererbter Tumorsyndrome mit erhöhtem Risiko für PC nicht erfüllen. [70] [48] Unter den weiteren vererbten Tumorsyndromen versteht man z.B. hereditäre Pankreatitis oder erblichen Brust- und Eierstockkrebs, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von PDAC einhergehen. FPC wird meist autosomal dominant vererbt und weist einen heterogenen Phänotyp auf, bei dem der Hauptgendefekt noch nicht identifiziert wurde. [23] [58] Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz

von FPC aufgrund der strengen Kriterien in Deutschland höchstens 3,5% beträgt. [4] Dennoch ist das FPC von großer Bedeutung, da FPC-Verwandte ein signifikant erhöhtes, 18-faches Risiko für PC haben. Sie stellen somit eine Hochrisikogruppe für PC-Erkrankungen dar. In FPC-Familien mit drei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern konnte im Vergleich zur altersbereinigten Inzidenz ein 57-faches Risiko festgestellt werden. [77] Personen dieser FPC-Hochrisikogruppe können von einer umfassenden Risikobewertung sowie sorgfältiger und detaillierter Familienanamnese profitieren. Außerdem bieten sie sich für Screening-Programme an und können auf Studien verwiesen werden. Dies sind wichtige Schritte zur Früherkennung und für größere Überlebenschancen dieser Krankheit. [62]

1.1.2.4. Genetische Prädisposition

Es konnten ca. 100 Genen entdeckt werden, die durch Mutationen für eine oder mehrere Formen von Krebs prädisponieren. Fast alle dieser Gene prädisponieren sogar für mehr als eine Art von Krebs. Folglich kann es bei Personen mit einer Gen-mutation auch zu zwei oder mehr Krebserkrankungen kommen. Hinweise auf hereditäre Krebsformen sind eine positive Familienanamnese von Krebs, ein frühes Auftreten der Erkrankungen in vergleichbar jungem Alter und der Nachweis multipler Primärtumoren bei einem Individuum. Bei entsprechendem Verdacht können genetische Tests in Betracht gezogen werden. Die Möglichkeiten auf

diesem Gebiet konnten durch Sequenzierungs- und Multigen-Panels der nächsten Generation verbessert werden. [17]

Bei PC beruht seit vielen Jahren ebenfalls ein Großteil der Hoffnung für bessere und effektivere Therapieverfahren auf einem besseren Verständnis der genetischen und molekularbiologischen Hintergründe der Erkrankung, um mehr über die Mechanismen der Entstehung sowie das Wachstum des Karzinoms (Ca) herauszufinden. [20] Jedoch wird dem PC eine große Heterogenität mit vielfältiger genetischer Anfälligkeit nachgesagt. [81] [64] Dies ist einer der Gründe, warum die genetische Grundlage für die familiäre Anhäufung von PC noch unzureichend bekannt ist. [48] Die meisten PC entstehen durch mikroskopisch kleine, nicht-invasive Epithelproliferationen in den Pankreasgänge, die als intraepitheliale Pankreas-Neoplasien bezeichnet werden. Dafür wurden vier Haupttreibergene ausfindig gemacht: KRAS, CDKN2A, TP53 und SMAD4. [32]

Bisherige Untersuchungen zeigen, dass ein Dutzend bekannter erblicher Syndrome oder Gene mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von PC verbunden sind, von denen BRCA2 und CDKN2A die bekanntesten sind. Außerdem gelten PALB2 und ATM als etablierte FPC-Gene. [63] Auch Gründermutationen in den Genen BRCA1 und CHEK2 können einen geringen Prozentsatz des familiären Pankreaskarzinomsyndroms verursachen. [48]

Zusammenfassend kann zunehmend Klarheit über die genetischen Grundlagen des PC gewonnen werden. Dies trifft sowohl bei sporadischem PC als auch bei vorlie-

gender familiärer Aggregation oder erblichen Syndromen zu. [63] Fortschritte konnten erzielt werden durch effizientere Identifizierung von Kandidaten für genetische Tests und die verbesserten Möglichkeiten der genetischen Testung. [17] So können FPC-Gene heute durch Sequenzierungstechniken der nächsten Generation häufig erfolgreich identifiziert werden. [63] Es wird gefordert, dass bei einer Prävalenz schädlicher Mutationen von ca. 12% bei Bauchspeicheldrüsenkrebs sollten auch Suszeptibilitätsgen-Tests bei PDAC-Patienten mit einer positiven Familienanamnese unabhängig von der Erfüllung der FPC-Kriterien gerechtfertigt sein sollten. [64]

1.1.2.5. Erbkrankheiten

Mehrere Genmutationen und bekannte Erbkrankheiten können mit dem Auftreten von PC in Verbindung gebracht werden. Einer der bekanntesten Gendefekte bei der Entwicklung von PC ist die Keimbahnmutation des BRCA2-Gens. Dieser wurde in zahlreichen Studien als auslösender Gendefekt identifiziert und ist am häufigsten mit dem FPC assoziiert. [58] BRCA1 und BRCA2 werden vornehmlich mit dem Hereditären Brust- und Eierstockkrebs (HBOC) in Verbindung gebracht und sind die Hauptursache für erblichen Brustkrebs. Sie erhöhen lebenslang das Brustkrebsrisiko bei Frauen. [44] Die bösartigen Tumorerkrankungen der Genmutation können schon früh einsetzen und umfassen neben Brust- und Eierstockkrebs auch Bauchspeicheldrüsenkrebs, der insbesondere durch BRCA2-Muationen verursacht wird. Auf diesem Weg können 17-19% des erblichen PC erklärt werden. [55] Folglich gibt

es häufig einen Zusammenhang von Brustkrebs und PC-Erkrankungen. In Familien mit Mammakarzinom und zusätzlichem PC, ist die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer BRCA2-Mutation vier- bis sechsmal höher als bei Mammakarzinom-Familien ohne diagnostiziertes PC. Für BRCA2-Mutationsträger in Familien mit Mamma-Ca konnte daraufhin ein 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko für PC berechnet werden. [58]

Eine weitere erbliche Erkrankung mit erhöhtem Risiko für PC ist das Familiäre atypische multiple Muttermal und Melanom-Syndrom (FAMMM). Etwa ein Zehntel aller Malignen Melanome (MM) sind auf eine erbliche Basis zurückzuführen. [3] FAMMM zeichnet sich durch eine Keimbahnmutation des CDKN2A-Tumorsuppressorgens (cyclin dependent kinase 2A, Synonyme: p16ink4a, MTS1) aus. Die klinischen Kriterien für die Erkrankung sind erfüllt, wenn in der VWS ersten Grades bei zwei Verwandten ein MM nachgewiesen wurde bzw. in der gesamten VWS mindestens drei Personen, unabhängig vom Grad der VWS, ein MM haben. [3] Vom FAMMM betroffene Menschen haben ein erhöhtes Risiko für PC. Schätzungen zufolge steigt das relative Risiko für ein PC bei FAMMM auf das 13- bis 22-fache. [72] So beträgt das kumulative Risiko für Betroffenen der CDKN2A-Genmutation rund 17% an PC zu erkranken noch bevor sie 70 Jahre alt sind [58]. Demgemäß treten bei 25% der Familien mit bekanntem FAMMM zusätzlich PC auf. Bei Familien, die die Kriterien eines FPC erfüllen, lässt sich in 12% der Fälle zusätzlich das FAMMM-Syndrom nachweisen. [58] Aus diesem Grund empfehlen sich regelmäßig durchgeführte Ultraschallkontrollen für PC-gefährdeten Personen mit FAMMM [3]. Beim Nachweis ei-

ner CDKN2A-Mutation und gehäuftem Auftreten von MM gemeinsam mit familiärem PC spricht man auch vom familiären atypischen multiplen Muttermal und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom (FAMMMPC) oder dem Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom (PCMS). Diese gelten als eigenes Tumorprädispositionssyndrom. [58]

Eine weitere erbliche Erkrankung, die mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines PC einhergeht, ist das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS), das durch eine Mutation der STK/LKB1-Gene entsteht. Bei etwa 94% der PJS-Patienten lässt sich eine Mutation des STK11-Gens nachweisen. Diese wird autosomal-dominant vererbt und manifestiert sich bei ca. 90% der Familienmitglieder, die diese geerbt haben. [30]. Neben einem erhöhten Risiko für weitere Krebserkrankungen steigt auch das relative Risiko für PC auf das 132-fache. Das kumulative Lebenszeitrisiko für ein PC beträgt etwa 36%. [58]

Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen dem hereditären nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC), das auch als Lynch-Syndrom bekannt ist, und PC nachgewiesen werden. Personen mit HNPCC sind aufgrund der Mikrosatelliteninstabilität (MSH2-, MSH6-, MLH1-, PMS2- und EPCAM-Gene) für früh einsetzenden Darmkrebs und andere Krebsarten prädisponiert. Zu den möglichen bösartigen Neoplasien gehört auch PC (RR = 8,6). [33]

Einige Autoren fanden zudem ein hohes relatives Risiko (RR = 69) für PC bei Patienten mit Hereditärer Pankreatitis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. [65] In Zu-

sammenhang mit dieser Erkrankung schätzt man das kumulative Lebenszeitrisiko (bis 70 Jahre) für PC auf 40%. Wurde die hereditäre Pankreatitis paternal vererbt, so geht man sogar von einem kumulativen Lebenszeitrisiko von 75% aus. In Kombination mit dem Risikofaktor Rauchen treten die PC bei hereditärer Pankreatitis zudem häufig früher auf. [58]

Das Risiko für PC bei Mukoviszidose ist etwa fünf- bis sechsmal höher als in der Allgemeinbevölkerung. [51] Es ist davon auszugehen, dass noch weitere Tumorprädispositionssyndrome mit einem erhöhten Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs einhergehen. So gehen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) sowie das Louis-Bar-Syndrom (Ataxia Teleangiectatica) mit einem leicht erhöhten relativen Risiko zwischen 1,5 und 4,5 für PC einher. [58]

Tabelle 1: Erbkrankheiten mit erhöhtem Risiko für Pankreaskarzinome

Erbkrankheit	Betroffene Gene	Relatives Risiko für PC [1]
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs (HBOC)	BRCA2 (BRCA1)	3,5 [58]
Familiäre atypische multiple Muttermal und Melanom-Syndrom (FAMMM)	CDKN2A/p16	13-22 [72]
Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	STK11/LKB1	132 [58]
Hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) / Lynch-Syndrom	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM	8,6 [33]
Hereditäre Pankreatitis	PRSS1	69 [65]
Mukoviszidose / Zystische Fibrose (CF)	CFTR	5 – 6 [51]
Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)	APC	(1,5 – 4,5) [58]
Louis-Bar-Syndrom / Ataxia Teleangiectatica	ATM	(1,5 – 4,5) [58]

[1] In der Literatur angegebenes Relatives Risiko für PC im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

1.1.3. Prävention

Bislang wird aufgrund der vergleichsweisen geringen Inzidenz von einem bevölkerungsbasierten Screening auf PC in der asymptomatischen Allgemeinbevölkerung abgeraten. [61] Um dennoch die Sterblichkeit von PC, speziell in besonders stark von PC betroffenen Familien, senken zu können, versucht man Hochrisikopersonen (High Risk Individuals, HRI) zu identifizieren. Dies soll helfen, PC schon in früheren Stadien zu entdecken. Man erhofft sich, gezieltere Screening Programme zu

entwickeln und bessere präventive Interventionsmöglichkeiten schaffen zu können. [85] [83] [38]

Als HRIs gelten Individuen mit einem mindestens zehnfach erhöhten Risiko für PC. Dazu zählen Personen mit mindestens zwei PC-Erkrankungen in der VWS ersten Grades oder drei gesicherten PC in der gesamten direkten VWS. Zudem spielt auch die Veranlagung von Erbkrankheiten in Kombination mit einem PC in der VWS eine Rolle. So gehören BRCA2-Mutationsträger mit einem PC in der VWS ersten oder zweiten Grades und CDKN2A-Mutationsträger, die aus Familien mit bekanntem Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom stammen, genauso zu den Risikopatienten wie Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom oder Hereditärer Pankreatitis. [58]

Bei Personen mit sehr hohem Risiko für die Entwicklung eines PC stellt zunächst die Reduzierung von Risikofaktoren, darunter insbesondere der Nikotinabusus, eine entscheidende präventive Maßnahme dar. [58] Bislang gibt es auch für Patienten mit hohem PC-Risiko kein Standardprogramm für das Screening, da es sich nicht rechtfertigen lässt, für sie Früherkennungsprogramme zu etablieren. [32]

HRI aus FPC-Familien können jährliche Früherkennungsprogramme mit einem multidisziplinären Ansatz als Teil einer kontrollierten Studie, die wissenschaftlich begleitet wird, angeboten werden. Hierfür infrage kommen Verwandte ersten Grades von einem PC-Erkrankten, die bereits mindestens 40 bzw. 45 Jahre alt sind oder zehn Jahre jünger als das jüngste Erkrankungsalter eines Verwandten. Vor dem Früherkennungsprogramm gilt es, Risiken und potenziellen Nutzen der Untersu-

chungen abzuwägen. Die anschließende Vorsorge besteht aus einer jährlichen Anamnese, einer Laboruntersuchung, bei der das Blut auf CA 19-9 untersucht wird, und einer körperlichen Untersuchung. Außerdem erfolgen eine endosonographische Untersuchung (EUS) des Pankreas, eine Magnetresonanztomographie (MRT) und ggf. eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). [79] [58] [23] Dabei weisen EUS und MRT in Vergleichen ähnliche Ergebnisse auf. Teilweise konnte bei 3.3% der HRI eine Pankreasläsion detektiert werden. [71] In weiteren Studien ist nur bei jedem 135. HRI eine auffällige Pankreasläsion aufgefallen. [16] Dennoch ist das PC-Screening bei familiären HRI mit einer höheren Erkennungsrate und einem längeren Überleben verbunden, da PC häufig früher erkannt werden und damit auch die kurative Resektionsrate steigt. Jedoch kann das vermehrte Screening auch zu psychischen Belastungen führen, da HRI das vermehrte Risiko für PC verstärkt wahrnehmen und die Angst zunehmen kann. Zudem bringt das vermehrte Screening auch wirtschaftliche Folgen mit sich. [49] Durch die Überwachung von z.B. CDNK2A-Mutationsträgern konnte die Resektionsrate auf 75% erhöht werden. Viele PDAC wurden bereits in einem respektablen Stadium erkannt und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug anschließend 24%. [80]

Ebenso scheint es sinnvoll, im Alter von 50 Jahren mit dem Screening auf PC bei Risikopersonen von Nicht-CDKN2a-FPC-Familien zu beginnen. Dafür reicht ein MRT-basiertes Screening, das durch EUS ergänzt wird. [5]

Jedoch lassen sich in der Literatur Angaben zu unbefriedigenden Ergebnissen beim HRI-Screening finden. Deshalb wird die stetige Verbesserung der genetischen Medizin sowie der Screenings- und Behandlungsmethoden gefordert, um die Früherkennung von PC und damit die Therapiechancen zu verbessern. [52]

Außerdem spielen die frühzeitige Erkennung sowie der verbesserte Umgang von Vorläuferläsionen eine entscheidende Rolle. Durch die Entwicklung evidenzbasierter Strategien zum Management prämaligner Läsionen, soll zukünftig besser interveniert werden können. [83] Dafür ist es erforderlich, genaue Marker für präinvasive Pankreas-Neoplasien zu finden. Dadurch soll das Krebsrisiko früher vorhersagbar werden und die Diagnose der Krankheit bereits in einem früheren Stadium erleichtert werden. [27] Ebenso wird eine verbesserte Zugänglichkeit der Genomsequenzierung eine genauere Identifizierung von Hochrisiko-Genen und neuen gezielten Gentherapien ermöglichen. [83] Zudem wäre es von großem Vorteil einen genauen und kostengünstigen Screening-Test zu entwickeln, der im klinischen Alltag PDAC bereits in einem frühen Stadium erkennen kann. [27]

1.1.4. Diagnostik

Die Symptome des PC sind meist unspezifisch. Häufig sind neu aufgetretene Oberbauch- oder Rückenschmerzen z.T. mit Schwächegefühl und Inappetenz erste Anzeichen einer Erkrankung. Ebenso kann ein schmerzloser Ikterus oder eine akute Pankreatitis durch ein PC bedingt sein. Bei klinischem Verdacht auf ein PC ist daher

eine körperliche Untersuchung, eine Abdomensonographie (US) und eine Laborkontrolle des Tumormarkers CA 19-9 zunächst unumgänglich. [19] [79] Zudem bieten sich mit der Computertomographie (CT), der MRT, dem EUS und der MRCP weitere bildgebende Verfahren an. Das PET-CT zeigte in der Diagnostik des PC ein signifikant schlechteres Ergebnis. [78] [12]

Tabelle 2: Vergleich bildgebender Verfahren zur Pankreaskarzinom-Diagnostik [78]

	MRT	**CT**	**PET/CT**	**EUS**	**US**
Sensitivität	93%	90%	89%	91%	88%
Spezifität	89%	87%	70%	86%	94%
Diagnostische Genauigkeit	90%	89%	84%	89%	91%

Die Einteilung der PC erfolgt über die TNM-Kriterien anhand von der Ausdehnung des Tumors, dem Lymphknotenbefall sowie der Detektion von Fernmetastasen. Mittels dieser Klassifizierung kann das PC einem festgelegten UICC-Stadium (Union international contre le cancer) zugeteilt werden. Wichtiger für die Festlegung eines therapeutischen Konzepts ist jedoch die Einteilung anhand der Operabilität. Dabei differenziert man in primär resektable PC, borderline-resektable Befunde und fortgeschrittene und damit nicht mehr resektable bzw. metastasierte Tumoren. [21]

Menschen, die an PC erkranken, zeigen meist sehr spät erste Symptome der Erkrankung. Daraus resultierend wird die Erkrankung häufig spät in einem bereits fortgeschritten Stadium diagnostiziert (s. Abb.1). [41]

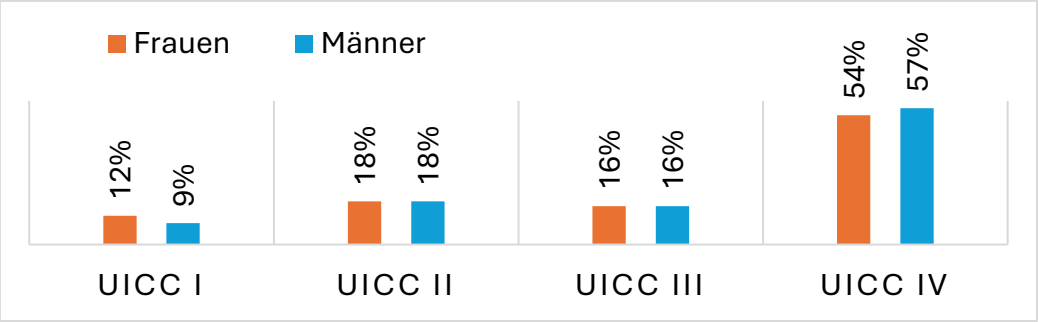

Abbildung 1: UICC-Stadien bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms [41]

1.1.5. Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten des PC hängen vom Ausmaß der Erkrankung ab. Sie werden unterteilt in resektabel, grenzwertig-resektabel und lokal-fortgeschritten. Die Unterscheidung erfolgt anhand anatomischer, biologischer und konditionaler Kriterien. Zu den anatomischen Kriterien zählt das Verhältnis zu den Gefäßen (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior oder A. hepatica communis, V. mesenterica superior oder der V. portae), das anhand der zuvor erfolgten Diagnostik beurteilt werden kann. Zu den biologischen Kriterien zählen der regionäre Lymphknotenbefall und der CA 19-9 Wert (>500 IU/ml). Zudem spielen konditionale Kriterien in Form des ECOG-Performance Status (>2) eine Rolle. [19]

Ist bei Patienten mit PC aufgrund von fortgeschrittenem, metastasiertem Befund von einer Irresektabilität des Karzinoms auszugehen, besteht bei geeignetem Risikoprofil die Standardtherapie aus einer palliativen Chemotherapie. [47] In der palliativen Behandlung war in den letzten Jahren der hauptsächliche Fortschritt die

Kombination mehrerer Chemotherapeutika. [32] Der Standard ist eine palliative Chemotherapie mit FOLFIRINOX und Gemcitabin und nabPaclitaxel. [19]

Bei resektablen Tumoren kommen abhängig von der Lokalisation verschiedene Operationen in Frage. Bei Karzinom des Pankreaskopfes kann zwischen einer klassischen Whipple-Operation, einer Duodenopankreatektomie mit Pylorusresektion, oder einer pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie (pyloruserhaltender Whipple) entschieden werden. Zwischen diesen beiden Operationen gibt es bisher keinen Hinweis auf relevante Unterschiede in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Überleben. [22] Für Karzinome des Pankreaskorpus oder des Pankreasschwanz kommen ggf. auch (subtotale) Pankreaslinksresektionen in Betracht. [19]

Neben den klassischen Operationen werden heute auch laparoskopische Pankreatikoduodenektomien oder robotergestützte Pankreatikoduodenektomien durchgeführt. [60] Diese gelten unabhängig vom Alter als sichere Alternative mit geringerem Blutverlust und weniger postoperativen Komplikationen bei vergleichbarer Mortalität. [15] [87] [69]

Resektable Tumore wurden bisher traditionell zuerst operiert. Eine alleinige Operation ist heute jedoch auch bei primär resektablen Tumoren obsolet. Eine optimale Behandlung von PC sollte über einen multidisziplinären Ansatz erfolgen. Daher wird aktuell meist mit einer neoadjuvante Chemotherapie begonnen. [42] Durch ein neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel kann eine verbessertes Gesamtüberleben und eine verlängerte rezidivfreie bzw.

metastasenfreie Zeit erzielt werden. Ebenso bessert sich die Resektionsrate bei lokal fortgeschrittenem PC. Patienten ohne Progress des PC nach Induktionschemotherapie weisen durch eine Konversionsoperation eine bessere Überlebensrate auf. [50] [76] Damit erweist sich auch bei borderline-resektablen PC eine neoadjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel als eine sichere und wirksame Behandlungsstrategie. Diese verbessert potenziell die Prognose der Patienten und erleichtert chirurgische Eingriffe, ohne dass das operative Zeitfenster verpasst wird. Durch Konversionschemotherapie können zum Teil zunächst nicht-resektable Karzinome in einen resektablen Zustand gebracht werden. [54] [35] Dafür ist es wichtig, geeignete Patienten für eine Konversionstherapie ausfindig zu machen. [82] Als Faktoren der Überlebensprognose für Resektionen nach neoadjuvanter Therapie bei zunächst nicht-resektablem PC eignen sich die präoperativen CA 19-9 Werte, die Lymphknotenbeteiligung, die Metastasierungskategorie und die Gefäßbeteiligung. [37]

Neben neoadjuvanter Therapie können die Heilungschancen auch durch eine Kombination aus vollständiger Resektion und adjuvanter Therapie mittels systemischer Multi-Wirkstoff-Chemotherapie erhöht werden. Dadurch kann die tatsächliche 5-Jahresüberlebensrate auf 18,8% gesteigert werden. [75]

Ein weiterer Therapieansatz zur Behandlung des PC ist die personalisierte Therapie. Bereits bestehende Therapiemöglichkeiten, wie z.B. neoadjuvante Therapien, können durch moderne Methoden des Stagings, molekulares Profiling und eine

intensive Überwachung des Therapieansprechens personalisiert und damit verbessert werden. [25] Außerdem wird an personalisierten Krebsimpfstoffen (z.B. mRNA-Impfstoffen) geforscht. Diese haben eine präzise und personalisierte Behandlung als Ziel, um die Heterogenität des PC in den Griff zu bekommen. [28] Ebenso wird an der Herstellung von Organoiden geforscht. Hierfür werden bioptisch oder postoperativ gewonnene Tumorzellen benötigt, um eine personalisierte Therapie zu ermöglichen. [6]

Wie bei vielen weiteren Krebserkrankungen erhofft man sich auch beim PC zukünftig signifikante Vorteile durch Immuntherapien. Bisher können durch Tumorgenom- und Immunsignaturanalysen PC besser verstanden werden. [56] Es gibt einige Untergruppen von PC-Patienten, die von den immunonkologischen Erkenntnissen profitieren werden. Dazu zählen Menschen mit KRAS- mit BRCA1-, BRCA2- und PALB2-Mutationen, seltenen Fusionen (NRG1, NTRK) und Mismatch-Reparatur-Mangel. In diesen Fällen ist das Potential groß, zukünftig durch gezielte Therapie zu profitieren. [10] [29] Insgesamt haben die bisherigen Studien mit Immunonkologischen-Therapien, insbesondere mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, Tumorimpfstoffen, chimären Antigen-Rezeptor T-Zellen oder auch in Kombinationen mit konventioneller Radiochemotherapie jedoch nur minimale Verbesserungen bei den Therapieergebnissen gezeigt. Zu den größten Hürden zählen dabei die immunsuppressive Mikroumgebung des Tumors, die begrenzte Immunogenität und die inhärente Heterogenität von PC. [86] [56]

1.2. Der Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP e.V.)

Der Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP) wurde 1976 unter dem Motto „Hilfe zur Selbsthilfe“ gegründet. Der Verein fungiert als Selbsthilfegruppe für Menschen, die eine Bauchspeicheldrüsenerkrankung haben bzw. hatten. Bei den meisten Mitgliedern erfolgte die operative Entfernung des Organs. Mittlerweile sind ca. 1.550 entsprechende Erkrankte dem AdP e.V. als Mitglied beigetreten. Ziel ist es, neben Erfahrungsaustausch und gegenseitiger Unterstützung eine enge Zusammenarbeit zwischen Medizinern und Patienten zu schaffen. Dadurch soll neben der Aufklärungsarbeit den Patienten gegenüber auch die Vermittlung von fundiertem Wissen und aktueller Informationen verbessert werden. [1] Der AdP e.V. bietet die Möglichkeit, in Deutschland Studien über die Bauchspeicheldrüse in großem Umfang durchzuführen und mehr über die entsprechenden Krankheitsbilder herauszufinden. Durch die Vielzahl an Mitgliedern bietet der Verein einen großen und diversen Patientenpool. Viele der Mitglieder haben sich dazu bereit erklärt, die Forschung zu unterstützen, indem sie Informationen teilen und auch für weiter Kontaktaufnahmen zur Verfügung stehen. Mehr als 600 Betroffene sind Teil aktueller Studien.

1.3. Zielsetzung

Das Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, anhand einer detaillierten Familienanamnese von PC-Patienten, die nicht abschließend geklärten familiären Zusammenhänge bei PC und die Verbindungen mit weiteren Krebserkrankungen weiter zu

untersuchen. Es soll geklärt werden, wie häufig sich eine positive Familienanamnese in der VWS von PC-Patienten finden lässt und damit ggf. auf eine familiäre Genese oder einen erblichen Hintergrund zu schließen ist. Zur genaueren Differenzierung werden die exakten VWS-Beziehungen festgehalten, um mögliche besonders betroffene VWS-Gruppen zu identifizieren.

Die Untersuchungen sollen zeigen, wie häufig PC-Erkrankte von weiteren malignen Tumorerkrankungen betroffen sind. Neben der Anzahl wird auch die Art der weiteren Primärtumoren erfasst, um auf etwaige signifikante Zusammenhänge mit PC schließen zu können.

Außerdem werden eventuelle Zusammenhänge zwischen malignen Tumorerkrankungen in der VWS und vermehrten Primärtumoren der PC-Patienten untersucht. Es soll geklärt werden, in welchem Maß PC mit Tumorerkrankungen in der Familie einhergehen und inwieweit das Auftreten von PC einen negativen Effekt auf die Krebsanamnese der Familie hat.

Darüber hinaus wird geprüft, ob multiple Tumorerkrankungen eines PC-Patienten mit einer erhöhten Inzidenz von Tumorerkrankungen in der Familie einhergehen und dies ggf. einen negativen Effekt für Krebs-Prognosen der Familie hat.

Zusätzlich gilt es zu diskutieren, bei welchen Personen PC-Vorsorgeuntersuchungen Sinn ergeben und inwieweit eine Anpassung der bisherigen primären Prävention erfolgen sollte. Abschließend soll erörtert werden, inwiefern das Patientenkollektiv des AdP auch für weitere Studien geeignet ist.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Durch den AdP und seinen ca. 1.550 Mitgliedern steht ein großer und diverser Patientenpool für Studien bzgl. Bauchspeicheldrüsenerkrankungen zur Verfügung. 2017 wurde begonnen, im Rahmen einer Studie eine pseudonymisierte Datenbank der Mitglieder des AdP mit zahlreichen Informationen zu erstellen. Zum Zeitpunkt dieser Forschungsarbeit waren Daten von 723 Mitgliedern erfasst. Anhand der Datenbank war es möglich, Patienten des AdP, die an einem Adenokarzinom des exokrinen Pankreas erkrankt waren bzw. erkrankt sind, herauszufiltern. Diese Personen konnten damit gezielt erneut kontaktiert werden, um die Angaben bezüglich weiterer Primärtumoren sowie malignen Erkrankungen in der VWS zu konkretisieren.

2.2. Einwilligung

Die Teilnehmer der Studie sind alle Mitglieder des AdP, die im Voraus schriftlich zugesichert hatten, mit einer erneuten Kontaktaufnahme einverstanden zu sein. Die Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der Studie informiert und die Datensätze pseudonymisiert. Eine Entscheidung zu einer Nichtteilnahme führte zu keinerlei negativen Konsequenzen für die Patienten.

Der Studie wurde ein positives Ethikvotum durch die zuständige Ethikkommission am 02.01.2019 erteilt (AZ-2018-430; Ethik-Kommissions-Nr. Z14.06-A-1871-60588/98 der Ruhr-Universität Bochum, Sitz Bad Oeynhausen, s. Anlage).

2.3. Versuchsverlauf

Aus der bereits bestehenden Datenbank wurden die entsprechenden Patienten mit Karzinom des exokrinen Pankreas herausgefiltert. Anschließend konnte begonnen werden, diese erneut zu kontaktieren. Die telefonische Kontaktaufnahme erwies sich hierfür als geeignetste Methode. Die entsprechenden Daten konnten auf diesem Wege sehr schnell und präzise eingeholt werden. Im Telefonat konnten Missverständnisse besser vermieden werden, die Mitarbeit der Patienten und deren Verständnis für das Anliegen wurden verbessert und der Zeitaufwand für die Patienten auf ein Minimum beschränkt. [68]

Im Gespräch wurden die Patienten zunächst über das Projekt aufgeklärt. In diesem Zusammenhang wurden sie erneut auf die Anonymität der Studie hingewiesen und nochmals mündlich gefragt, ob sie mit der Kontaktierung sowie der pseudonymisierten Teilnahme an dieser Studie einverstanden sind.

Bei der Befragung musste zunächst eine sichere Patientenidentifikation erfolgen. Der vollständige Name sowie das Geburtsdatum konnten mit den Angaben des

Patientenverzeichnis verglichen werden. Außerdem musste das jeweilige Krankheitsbild auch dem der Datenbank entsprechen.

Im Anschluss an die Identitätskontrollen begann das standardisierte telefonische Interview mit Fragebogen (s. Anlage 2: Musterprotokoll). Zu Beginn bezog sich dieses auf PC in der VWS. Es sollte konkret geklärt werden, welches Familienmitglied in der direkten VWS des Patienten ebenfalls ein solches Krankheitsbild aufweist bzw. in der Vergangenheit aufgewiesen hatte. Damit die befragten Teilnehmer der Studie keinen Verwandten mit PC ausließen, wurden alle Verwandten entlang der VWS-Grade systematisch abgefragt. Dabei wurde die gängige Unterteilung in VWS-Grade angewandt: Eigene Kinder und Eltern zählen zur VWS ersten Grades. Geschwister, Großeltern und Enkelkinder der Indexpatienten (IP) sind Teil der VWS zweiten Grades. Zur VWS dritten Grades zählen neben Onkeln und Tanten auch Neffen und Nichten sowie Urgroßeltern und Urgroßenkel. [11] Bei der systematischen Befragung durch die Familienteile war es möglich, sich einen Überblick über die Größe der VWS zu verschaffen. Bei einer positiven Familienanamnese in Bezug auf PC wurden erkrankte Verwandte direkt mit der jeweiligen VWS-Beziehung zum IP und dem VWS-Grad notiert. Zur Veranschaulichung und besseren Verständnis in der Zukunft erwies sich in diesem Schritt die Skizzierung eines Stammbaums als hilfreich (s. Anlage 3: Stammbaum). Negative Familienanamnesen wurden ebenfalls vermerkt. Sollten sich die Befragten bei einzelnen Verwandten bzw. einem ganzen VWS-Teil unschlüssig sein,

da einige Befragte nicht alle ihre Verwandten kennen bzw. zu einigen keinen Kontakt haben, wurde dies ebenfalls dokumentiert.

Anschließend wurden die IP nach eigenen weiteren primären Tumorerkrankungen, abgesehen von der Erkrankung des Pankreas, gefragt. Es bestätigte sich als förderlich in diesem Schritt, systematisch Körperregionen und Organsysteme anzusprechen sowie nach etwaigen vorausgegangenen Operationen zu fragen, um keine Tumorerkrankung auszulassen. Es wurde notiert, ob weitere maligne Tumorerkrankungen in der Anamnese des Patienten auftraten und die Anzahl und Arten der Primärtumoren wurden festgehalten. Außerdem wurde die Erstmanifestation in zeitliche Relation zum PC gesetzt.

Der letzte Punkt der Patientenbefragung bezog sich auf maligne Tumorerkrankungen in der direkten VWS. Analog zum ersten Teil der Befragung wurden die Patienten möglichst systematisch abgefragt. Ergo wurde jedes Familienmitglied aller Generationen, von Großeltern bis Enkelkinder, Verwandten sowohl auf mütterlicher als auch auf väterlicher Seite, einzeln durchgesprochen. Die Erkrankungen der Familienangehörigen wurden notiert. Für einen besseren Überblick wurde ein Stammbaum des jeweiligen IP erstellt. Dadurch konnte zum einen die VWS-Beziehung gut erfasst werden und die erhaltenen Informationen waren im Nachhinein nachvollziehbar. Zum anderen war es dadurch auch möglich, sich einen Überblick über die Größe der Familie zu verschaffen, da nicht-krebserkrankte Verwandte ebenso Teil des Stammbaums wurden.

2.4. Versuchsprotokoll

Die Antworten und Auskünfte des Indexpatienten wurden während der telefonischen Befragung handschriftlich auf einzelnen Protokollen dokumentiert. Für jeden einzelnen Patienten gibt es somit einen Erhebungsbogen mit den Antworten auf die jeweiligen Fragen sowie einen Stammbaum, die nach Indexnummer verwaltet werden (s. Anlage 2: Musterprotokoll).

Die Angaben aller kontaktierten Patienten konnten daraufhin anhand der Protokolle in einer Excel-Tabelle festgehalten werden. Diese führte folglich alle sich aus den Patientengesprächen ergebenden Daten zusammen und formierte damit den ersten elementaren Bestandteil der statistischen Auswertung.

Zur Wahrung des Datenschutzes wurden ausschließlich pseudonymisierte Daten auf einem passwortgeschützten Computer gespeichert.

2.5. Statistische Analyse

Die infolge der Dokumentation entstandene Excel-Tabelle bildete den Grundbaustein der statistischen Auswertung. Anhand dieser konnte ein Überblick über die erhaltenen Daten des Patientenkollektivs gewonnen werden. Fortan konnten die Indexpatienten anhand von Merkmalen kategorisiert werden. Die Unterteilung anhand von Merkmalen wie beispielsweise das Auftreten eines PC in der direkten VWS oder das Vorliegen einer weiteren malignen Tumorerkrankung war

nunmehr möglich. Diese Unterteilungen der angesammelten Informationen ermöglichten einen konkreten Überblick über die an der Studie partizipierenden Patienten. Ebenso waren nun auch Kombinationen mehrerer Eigenschaften möglich, um umfassendere Fragestellungen ebenfalls angehen und lösen zu können.

Für die weiterführende, statistische Analyse wurde SPSS Statistics® (Version 26.0 für Windows, IBM, Armonk, NY, USA) als Statistikprogramm angewandt. Nach entsprechender Definition der Variablen konnten mit der Statistik- und Analysesoftware von SPSS fortan auch kompliziertere Zusammenhänge zwischen diversen Variablen verständlich zusammengefasst werden. Darüber hinaus konnten Auffälligkeiten und augenscheinliche Differenzen der vorausgegangenen Analysen und Berechnungen exakter untersucht werden.

Im Falle einer Normalverteilung der Werte kamen T-Tests zum Einsatz. Bei nicht-normalverteilten Werten und unabhängigen Stichproben erfolgten die Berechnungen hauptsächlich mit dem Mann-Whitney-U-Test und gegebenenfalls dem Kruskal-Wallis-Test, falls mehr als zwei unabhängigen Stichproben vorlagen. Die weiteren eingesetzten nicht-perimetrischen Tests für abhängige Werte waren der Vorzeichentest, der Wilcoxon-Test sowie der Friedmann-Test. Darüber hinaus bot sich der Chi-Quadrat-Test für eventuelle Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen an.

Ziel dieser Testverfahren war es, durch die Berechnung der Signifikanz statistisch signifikante Unterschiede von statistisch nicht signifikanten Unterschieden abzugrenzen. Als Grenze für statistische Signifikanz wurde ein p-Wert < 0,05 angenommen. In der statistischen Auswertung wurde in einigen Fällen ein Konfidenzintervall von 95% berechnet (95%-KI).

2.6. Verfassen der Forschungsarbeit

Für die Literaturrecherche der Forschungsarbeit wurden Pubmed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) und Google Scholar (https://scholar.google.de/) verwendet. Dabei wurde eine gezielte Stichwortsuche angewandt. Für aktuelle epidemiologische Daten bzgl. PC, erfolgte eine Abfrage beim Statistischen Bundesamt (www.destatis.de). Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Citavi 6.5. (Version 6.5.0.0 für Windows, Swiss Academic Software GmbH) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Indexpatienten

Insgesamt hatten 226 erfasste Mitglieder des AdP angegeben, an einem Karzinom des exokrinen Pankreas erkrankt zu sein. Nach Abzug der Mittglieder, die einer erneuten Kontaktaufnahme nicht zugestimmt hatten (n=10), die aus dem AdP ausgeschiedenen waren (n=3) oder kürzlich verstorbenen Patienten (n=30) sowie Mitgliedern, die aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr in der Lage für ein Anamnesegespräch waren (n=3) oder bei denen eine Kontaktaufnahme stets erfolglos blieb (n=24), gelang es letztendlich 156 Patienten des AdP zu kontaktieren. Sie konnten erfolgreich befragt werden und wurden Teil der Studie. Unter den 156 Studienteilnehmern waren 90 Männer (57,69%) und 66 Frauen (42,31%), die zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 41 und 85 Jahren alt waren. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung 70,17 Jahre und war bei Frauen (70,15 Jahre) und Männern (70,19 Jahre) nahezu identisch.

3.1.1. Maligne Tumorerkrankungen der Indexpatienten

Insgesamt gaben die Indexpatienten 110 weitere diagnostizierte, maligne Tumorerkrankungen an. Damit entspricht die Prävalenz einer durchschnittlichen Anzahl von 0,705 Zweittumoren pro IP (95%-KI: 0,529-0,89). 63 Patienten (40,38%) haben bzw. hatten mindestens ein zusätzliches Karzinom. 22 Patienten (14,1%)

gaben an, dass bereits mindestens zwei weitere maligne Tumorerkrankungen diagnostiziert wurden. 93 Patienten (59,62%) waren bislang nicht an einer weiteren malignen Tumorerkrankung erkrankt (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Anzahl weiterer Karzinome der Indexpatienten

Anzahl weiterer Karzinome	0	1	2	3	4	5
Anzahl der Indexpatienten	93	41	6	10	3	3

In Bezug auf das Geschlecht ließ sich kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der weiteren Tumorerkrankungen feststellen ($p > 0,05$). Ebenso war das Alter der IP bei den beiden Geschlechtern bei gleicher Anzahl von Zweittumoren nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

3.1.2. Arten von Zweitkarzinomen

Die größte Prävalenz zusätzlicher Tumorerkrankung der PC-Patienten haben das Basalzellkarzinom (BZK) und weitere nicht-melanozytäre Hautkrebsformen (NMSC). 26 Patienten (16,67%) berichteten in diesem Zusammenhang von mindestens einem NMSC. Die zweitgrößte Prävalenz unter den weiteren malignen Primärtumoren weist mit dem malignen Melanom (MM) ebenfalls eine Form des Hautkrebses auf. Dieses trat insgesamt 18-mal auf und betraf 13 Indexpatienten.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den Geschlechtern bei Hautkrebserkrankungen (Hautkrebserkrankungen bei Männern:

24,44%, davon 40,91% MM und 59,09% NMSC; Hautkrebserkrankungen bei Frauen: 25,76%, davon 23,53% MM und 76.47% NMSC). Auf die beiden Arten von Hautkrebs folgen das Prostata-Ca, das Mamma-Ca und das Nierenzell-Ca.

Tabelle 4: Zweitkarzinomarten der Pankreaskarzinompatienten

	Anzahl der Erkrankungen	**Anzahl betroffener Patienten**	**Anteil betroffener Patienten**
Insgesamt	110	63	40,38%
NMSC/BZK	38	26	16,67%
Malignes Melanom	18	13	8,33%
Prostatakarzinom*	10	10	6,41% (M: 11,11%)
Mammakarzinom*	8	8	5,13% (F: 12,12%)
Nierenzellkarzinom	6	6	3,85%
Blasenkarzinom	3	3	1,92%
Harnröhrenkarzinom	1	1	0,64%
Bronchialkarzinom	2	2	1,28%
Magenkarzinom	1	1	0,64%
Darmkrebs	5	2	1,28%
Analkarzinom	2	2	1,28%
Meningeom	2	2	1,28%
Glioblastom	1	1	0,64%
Neuroendokriner Tumor (NET)	1	1	0,64%
Ovarialkarzinom*	2	2	1,28% (F: ?
Uteruskarzinom*	4	4	2,56% (F: 6,06%)
Hodenkarzinom*	2	2	1,28% (M: 2,22%)
Parotiskarzinom	1	1	0,64%
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	1	1	0,64%
Multiples Myelom	1	1	0,64%
Chronische myeloische Leukämie (CML)	1	1	0,64%

*Karzinome, die nur ein Geschlecht betreffen (Ausnahme: Mammakarzinom betraf im Rahmen der Studie nur weibliche IP); M: Anteil der männlichen Indexpatienten; F: Anteil der weiblichen Indexpatientinnen

3.2. Pankreaskarzinome in der Verwandtschaft

Unter allen 156 Indexpatienten fand sich zum Zeitpunkt der Befragung in 24 Fällen mindestens eine gesicherte Diagnose eines PC in der VWS (15,4%). Diese wussten zum Zeitpunkt der Befragung von mindestens einem Verwandten, der ebenfalls an einem PC erkrankt ist. Da sich in einigen Fällen auch mehrere PC in der VWS finden ließen, konnten bei den 24 betroffenen IP insgesamt 31 gesicherte PC in der VWS dokumentiert werden. Damit lassen sich bei teilnehmenden Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs durchschnittlich etwa 0,2 Pankreaskarzinome in der VWS finden (0,199; 95%-KI: 0,112-0,286).

In sechs weiteren Fällen hatten die IP einen sehr starken und begründeten Verdacht auf ein weiteres PC in der VWS. Diese konnten jeweils nicht abschließend geklärt werden, da den Familien keine histologischen Ergebnisse vorliegen. Inklusive der Verdachtsfälle ist bei 30 der PC-Patienten (19,23%) ein weiteres PC in der VWS. Damit sind 40 PC in der gesamten VWS aller Indexpatienten. Die PC-Patienten haben dadurch in ihrer VWS durchschnittlich über 0,25 weitere bekannte PC-Erkrankungen (0,256; 95%-KI: 0,158-0,355).

Die IP mit positiver Familienanamnese unterschieden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich ihres Alters (Durchschnittsalter bei positiver Familienanamnese: 71,2 Jahre und bei negativer Familienanamnese: 66,5 Jahre; $p > 0,05$) oder bezüglich

ihres Geschlechts (Anteil der IP mit positiver Familienanamnese: männlich 15,56%, weiblich 15,15%; $p > 0,05$).

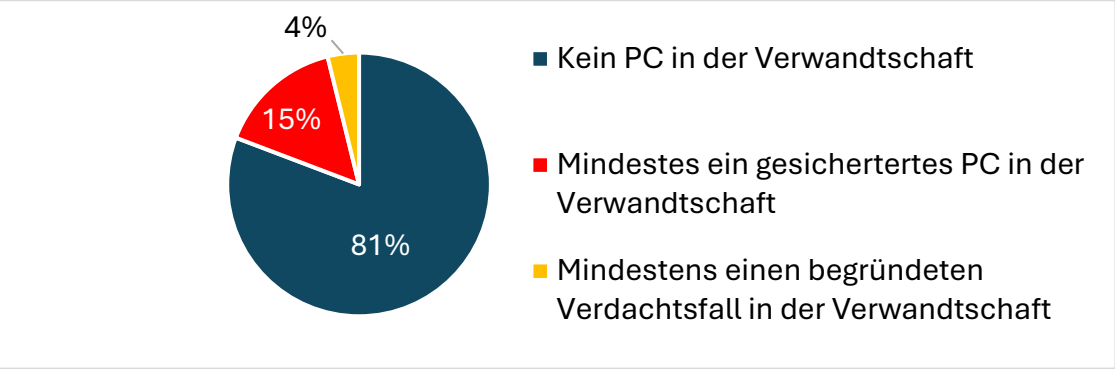

Abbildung 2: Anteil der Pankreaskarzinom-Patienten mit PC in der Verwandtschaft

3.2.1. Multiple Pankreaskarzinome in der Verwandtschaft

Vier Indexpatienten (2,57%) gaben an, dass mehrere ihrer Verwandten definitiv ebenfalls an einem PC erkrankt waren. Darunter waren drei weibliche (3,03%) und einer der männlichen Studienteilnehmer (1,11%). Die Anzahl der gesicherten PC-Erkrankungen in der VWS variiert in diesem Zusammenhang von zwei bis vier. Von den elf PC dieser Familien mit insgesamt mindestens drei bekannten PC-Erkrankungen entfällt eines auf die VWS ersten Grades (1x Mutter), fünf auf die VWS zweiten Grades (4x Schwestern, 1x Bruder) und die restlichen fünf PC verteilten sich auf die VWS dritten und vierten Grades.

Zusätzlich gaben zwei weitere Indexpatientinnen an, inklusive begründeter Verdachtsfälle multiple PC in der VWS zu haben. Insgesamt gehen damit sechs

Indexpatienten (3,85%) von mehreren Fällen von PC in ihrer VWS aus. Dazu zählen 7,58% der weiblichen und 1,11% der männlichen PC-Patienten.

3.2.2. Pankreaskarzinome in einzelnen Teilen der Verwandtschaft

31 gesicherte PC sind bislang in der VWS der 156 Indexpatienten aufgetreten. In Relation zur Anzahl der Verwandten haben damit bislang 1,145% der gesamten VWS aller IP eine gesicherte PC-Erkrankung.

Sechs (19,36%) der gesicherten 31 PC in der VWS aller IP entfallen auf die VWS ersten Grades. 14 PC (45,16%) ließen sich in der VWS zweiten Grades nachweisen. Elf PC (35,48%) sind in der entfernteren VWS dritten und vierten Grades aufgetreten. Der prozentual größte Teil der erkrankten Verwandten entfällt damit auf die VWS zweiten Grades (1,15%). Es folgen die VWS ersten Grades (1,14%) und die VWS dritten und vierten Grades (0,89%). Bezieht man die neun begründeten Verdachtsfälle von PC in der VWS mit ein, wurden neun PC (22,5%) in der der VWS ersten Grades, 19 PC (47,5%) in der VWS zweiten Grades und zwölf PC (30,0%) in der VWS dritten und vierten Grades angegeben. In diesem Fall ist der größte Anteil an PC-Erkrankten in der VWS zweiten Grades (2,02%) gestiegen. Erneut gefolgt von der VWS ersten Grades (1,71%). Das Auftreten von PC in der VWS ersten / zweiten / dritten und vierten Grades unterscheidet sich dabei jeweils nicht signifikant im Vergleich zur jeweilig restlichen VWS (jeweils $p > 0,05$).

Bei Betrachtung der einzelnen VWS-Gruppen zeigt sich, dass die meisten PC der VWS ersten Grades auf die Eltern entfallen (83,33%). Bei den Kindern der IP war zum Zeitpunkt der Befragung erst eine bösartige Erkrankung der Bauchspeicheldrüse aufgetreten. In der Verwandtschaft zweiten Grades wurden zwölf der 14 PC und damit die meisten PC bei den Geschwistern der PC-Patienten angegeben. Weniger PC wurden bei den Großeltern verzeichnet (14,29%). In der jungen Gruppe der Enkelkinder wurden bislang keine PC festgestellt. In der entfernteren VWS dritten und vierten Grades sind den IP insgesamt elf PC bekannt, darunter vor allem in der Gruppe der Cousins und Cousinen. Sowohl die Eltern, Kinder, Großeltern und Enkelkinder der PC-Patienten als auch alle Teile der VWS dritten und vierten Grades sind nicht signifikant häufiger oder signifikant seltener von PC betroffen als die jeweilige restliche VWS (jeweils $p > 0,05$).

In Relation zur VWS-Größe zeigte sich, dass bei den Schwestern (5,6%) und Brüdern (3,11%) der IP der größte Anteil an PC unter allen VWS-Teilen vorliegt. Bereits 4,20% der Geschwister der 156 IP erhielten ebenfalls die gesicherte Diagnose eines PC. Die Gruppe der Geschwister von PC-Patienten weist damit signifikant häufiger ein PC auf als die gesamte restliche VWS ($p < 0,01$).

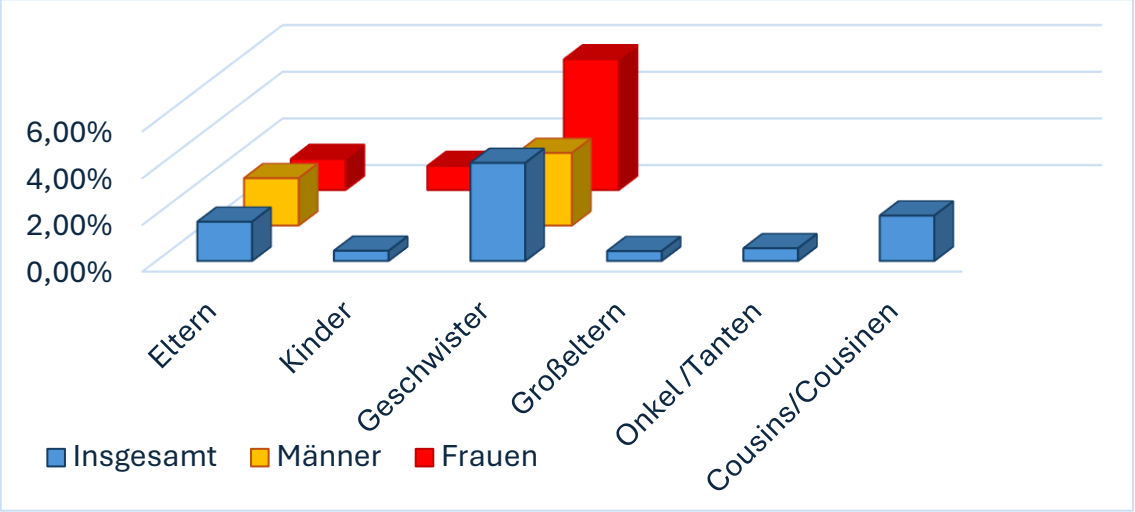

Abbildung 3: Anteil PC-Erkrankter in der Verwandtschaft

Tabelle 5: Pankreaskarzinome in der Verwandtschaft

	Gesamte Anzahl Verwandter	PC-Erkrankte (Anzahl)	PC-Erkrankte (Anteil)
Gesamte Verwandtschaft	2708	31	1,145%
Verwandtschaft 1. Grades	528	6	1,136%
Eltern gesamt	298	5	1,678%
Väter	148	3	2,027%
Mütter	150	2	1,333%
Kinder gesamt	230	1	0,435%
Söhne	126	-	-
Töchter	97	1	1,031%
Verwandtschaft 2. Grades	941	14	1,488%
Geschwister gesamt	286	12	4,196%
Brüder	161	5	3,106%
Schwestern	125	7	5,6%
Großeltern gesamt	475	2	0,421%
Opas väterlich	117	-	-
Omas väterlich	119	-	-
Opas mütterlich	117	1	0,855%
Omas mütterlich	122	1	0,82%
Enkelkinder gesamt	180	-	-
Verwandtschaft 3./4. Grades	1239	11	0,888%
Onkel und Tanten	554	3	0,542%
Cousins und Cousinen	412	8	1,942%
Neffen und Nichten	273	-	-

3.3. Multiple Tumorerkrankungen bei Indexpatienten mit Pankreaskarzinom in der Verwandtschaft

Die 156 PC-Patienten gaben insgesamt 110 weitere Krebserkrankungen an. Die IP mit negativer Familienanamnese bzgl. PC haben durchschnittlich 0,67 weitere Krebserkrankungen. 39,39% dieser Patienten sind von mindestens einer weiteren Krebserkrankung betroffen und weisen durchschnittlich 1,71 Krebserkrankungen auf. Die IP mit positiver Familienanamnese bzgl. PC haben durchschnittlich 0,88 weitere Krebserkrankungen. 50% von ihnen gaben mehr als eine weitere Malignität an. Im Schnitt waren sie von 1,91 Krebserkrankungen betroffen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Auftretens multipler Tumorerkrankungen bei IP mit und ohne PC in der VWS ausgemacht werden. ($p > 0,05$). Ebenso war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der weiteren Tumorerkrankungen der IP in Abhängigkeit von weiteren PC in der VWS festzustellen ($p > 0,05$).

Hautkrebs wurde am häufigsten als zusätzlicher Tumor angegeben. Durchschnittlich hat jeder PC-Erkrankte 0,359 Tumoren der Haut (95%-KI: 0,242-0,477). Die PC-Patienten mit positiver PC-Familienanamnese gaben anteilsmäßig etwas häufiger NMSC an, darunter meist BZK. Der Anteil an MM war etwas geringer. Es zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Hautkrebserkrankungen bei PC-Patienten mit und ohne zusätzlicher PC-Erkrankung in der VWS. Dies betrifft Hautkrebs im Gesamten als auch das MM und NMSC im Einzelnen betrachtet (jeweils $p > 0,05$).

Tabelle 6: Weitere Primärtumoren unterteilt nach PC-Familienanamnese

	Patienten mit gesichertem PC in der Verwandtschaft (24) Frauen: 10, Männer: 14			**Patienten ohne gesichertes PC in der Verwandtschaft** (132) Frauen: 56, Männer: 76		
Karzinomart/ Lokalisation	**Erkran-kungen (Anzahl)**	**Betroffene Patienten (Anzahl)**	**Betroffene Patienten (Anteil)**	**Erkran-kungen (Anzahl)**	**Betroffene Patienten (Anzahl)**	**Betroffene Patienten (Anteil)**
NMSC (BZK)	12	6	25%	26	20	15,15%
MM	3	1	4,17%	15	12	9,09%
Prostata	1	1	4,17% (M: 7,14%)	9	9	6,82% (M:11,84%)
Mamma	2	2	8,33% (F: 20%)	6	6	4,55% (F:10,71%)
Niere	2	2	8,33%	4	4	3,03%
Blase				3	3	2,27%
Harnröhre				1	1	0,76%
Lunge				2	2	1,52%
Magen				1	1	0,76%
Darm				2	2	1,52%
Analregion				2	2	1,52%
Meningeom	1	1	4,17%	1	1	0,76%
Glioblastom				1	1	0,76%
NET				1	1	0,76%
Ovarien				2	2	1,52%, (F: 3,57%)
Uterus				4	4	3,03%, (F: 7,14%)
Hoden				2	2	1,52%, (F: 2,63%)
Gl. Parotis				1	1	0,76%
HCC				1	1	0,76%
Multiples Myelom				1	1	0,76%
CML				1	1	0,76%

M: Anteil der männlichen Indexpatienten; F: Anteil der weiblichen Indexpatientinnen

3.4. Tumorerkrankungen der Verwandtschaft

Insgesamt gaben 22 Indexpatienten (14,1%) bei der Befragung an, dass sie in der gesamten erfragten VWS (bis 3./4. Grad) von keiner bösartigen Krebserkrankung wissen.

134 der PC-Patienten (85,9%) haben mindestens eine bekannte Krebserkrankung in ihrer VWS. Von diesen versicherten 90 IP (57,69%), in ihrer VWS ersten Grades von mindestens einer bösartigen Krebserkrankung zu wissen. 29 IP (18,59%) haben frühestens in der VWS zweiten Grades eine Tumorerkrankung. 15 Studienteilnehmer (9,62%) können ausschließlich auf mindestens eine Krebserkrankung in der VWS dritten oder vierten Grades verweisen.

Insgesamt wurden 356 Krebserkrankungen in den VWS der 156 IP dokumentiert. 129 (36,24%) der Tumoren entfallen auf die VWS ersten Grades und 120 (33,71%) sind in der VWS zweiten Grades zu verzeichnen. Den geringsten Anteil machen die 107 (30,06%) Krebserkrankungen der VWS dritten und vierten Grades aus.

3.4.1. Rolle des Verwandtschaftsgrads

In der VWS der Indexpatienten lassen sich durchschnittlich 0,827 Krebserkrankungen der VWS ersten Grades zuordnen (95%-KI: 0,686-0,967). 0,769 Krebserkrankungen sind im Durchschnitt in der VWS zweiten Grades zu finden (95%-KI: 0,605-0,934). Auf die VWS dritten und vierten Grades entfallen 0,686

Krebserkrankungen (95%-KI: 0,485-0,887). Auf die Anzahl der Krebserkrankungen bezogen, kommen damit signifikant mehr Tumorerkrankungen in der VWS ersten Grades als in der VWS dritten und vierten Grades der PC-Patienten vor ($p < 0,01$).

Zwischen der VWS ersten Grades und der VWS zweiten Grades sowie zwischen der VWS zweiten Grades und der VWS dritten und vierten Grades unterscheiden sich die Anzahl der Tumorerkrankungen statistisch jeweils nicht signifikant (jeweils $p > 0,05$).

Die meisten Krebserkrankten gehören der VWS ersten Grades an (n=113; 34,66%) gefolgt von der VWS zweiten Grades (n=109; 33,44%) und der VWS dritten und vierten Grades (n=104; 31,9%). Die Größen der einzelnen VWS-Grade variieren jedoch stark. Setzt man die Anzahl der Krebserkrankungen in Relation zur Anzahl der Verwandten, sind 21,4% der 528 erfassten Verwandten ersten Grades an Krebs erkrankt. Bei den Verwandten zweiten Grades sind 11,58% bislang an Krebs erkrankt und 8,39% der VWS dritten und vierten Grades hatte bislang eine Krebsdiagnose.

Tabelle 7: Tumorerkrankungen der Verwandtschaftsgrade

	Verwandtschaft			
	ersten Grades	**zweiten Grades**	**dritten/vierten Grades**	**gesamt**
Anzahl Verwandter	528	941	1239	2708
Anteil Verwandter	19,5%	34,75%	45,75%	-
Anzahl Krebserkrankungen	129	120	107	356
Anteil der Krebserkrankungen	36,24%	33,71%	30,06%	-
Ø Anzahl Verwandter pro Krebserkrankung	4,093	7,842	11,579	7,607
Anzahl Krebserkrankter	113	109	104	326
Anteil der Krebserkrankten	34,66%	33,44%	31,9%	-
Anteil des VWS-Grades an Krebs erkrankt	21,4%	11,58%	8,39%	12,04%

3.4.2. Tumorquotient: Vergleich der Anzahl an Krebserkrankungen und der Größe der Verwandtschaft

Zur besseren Beurteilung wurde die Anzahl der Krebserkrankungen der VWS ins Verhältnis zur Größe der VWS gesetzt. Die Aussagekraft der absoluten Anzahl der Tumorerkrankungen ist eingeschränkt, da die Anzahl der Verwandten stark variiert (s. Tab. 11). Dieser „Tumorquotient“ setzt die Anzahl bekannter Krebserkrankungen in der VWS mit der Anzahl der Verwandten in Relation. Diese Verhältnisangabe wurde für jeden einzelnen Indexpatienten und für jeden Grad der VWS errechnet.

Tabelle 8: Tumorquotient - Krebserkrankungen in der Verwandtschaft pro Anzahl an Verwandten

		Alle IP (156)	**IP mit PC in der VWS** (24)	**IP ohne PC in der VWS** (132)
Alle Verwandten	Ø Anzahl Verwandter	17,357	22,208	16,477
	Ø Krebserkrankungen	2,282	3,875	1,992
	Ø Ca/Verwandtem	0,131	0,174	0,121
Verwandtschaft ersten Grades	Ø Anzahl Verwandter	3,385	3,542	3,356
	Ø Krebserkrankungen	0,827	1,25	0,75
	Ø Ca/Verwandtem	0,244	0,353	0,223
Verwandtschaft zweiten Grades	Ø Anzahl Verwandter	6,032	7,292	5,803
	Ø Krebserkrankungen	0,769	1,292	0,674
	Ø Ca/Verwandtem	0,127	0,177	0,116
Verwandtschaft dritten und vierten Grades	Ø Anzahl Verwandter	7,942	11,375	7,318
	Ø Krebserkrankungen	0,686	1,333	0,568
	Ø Ca/Verwandtem	0,086	0,117	0,078

Ø = durchschnittlich(e)

Das Verhältnis der Anzahl an Krebserkrankungen zur Anzahl der Verwandten nimmt mit zunehmender Entfernung der VWS ab (s. Tab. 8). Bei PC-Patienten lassen sich in der VWS ersten Grades in Relation zur Anzahl der Verwandten signifikant mehr Tumorerkrankungen finden als in der VWS zweiten Grades ($p < 0{,}01$) und auch der VWS dritten und vierten Grades ($p < 0{,}01$). Ebenso unterscheidet sich der Tumorquotient zwischen der VWS zweiten Grades und der VWS dritten und vierten Grades signifikant ($p = 0{,}01$).

3.4.3. Tumorerkrankungen einzelner Verwandtschaftsteile

Die Eltern der Indexpatienten sind der VWS-Teil, bei denen die Studienteilnehmer die meisten bösartigen Krebserkrankungen angegeben hatten (N=105; 35,23% der Eltern). Die Mütter der IP (37,33%) sind etwas häufiger betroffen als die Väter (33,11%). Zum Befragungszeitpunkt waren kaum Kinder (3,48%) und keine Enkelkinder der PC-Patienten an Krebs erkrankt. Bei der Gruppe der Großeltern bleiben 149 Fälle unklar, von den restlichen Großeltern hatten 10,11% bislang eine Krebsdiagnose. In der VWS dritten und vierten Grades ist mit 8,39% der geringste Anteil an Krebserkrankten zu verzeichnen (s. Tab. 9).

In der VWS ersten Grades von PC-Patienten treten signifikant mehr Krebserkrankungen im Verhältnis zur Anzahl der Verwandten auf als in der gesamten restlichen VWS ($p < 0,01$), der VWS zweiten Grades ($p < 0,01$), und der VWS dritten und vierten Grades ($p < 0,01$). Ebenso treten in der VWS zweiten Grades signifikant mehr Tumorerkrankungen im Verhältnis zur Anzahl der Verwandten auf als bei der restlichen VWS ($p < 0,02$). Bei den Gruppen der Eltern und der Geschwister konnten jeweils vergleichsweise signifikant mehr Tumorerkrankungen festgestellt werden als bei der restlichen VWS (jeweils $p < 0,01$). Bei den Kindern fiel das Verhältnis signifikant geringer aus ($p < 0,01$).

Tabelle 9: Tumorerkrankungen einzelner Verwandtschaftsteile

	Verwandte (Anzahl)	**An Krebs erkrankt** (Anzahl)	**An Krebs erkrankt** (Anteil)	**Nicht an Krebs erkrankt** (Anzahl)
Alle Verwandten	2708	326	12,04%	2382
Verwandtschaft ersten Grades	528	113	21,4%	415
Eltern gesamt	298	105	35,23%	293
Väter	148	49	33,11%	99
Mütter	150	56	37,33%	96
Kinder gesamt	230	8	3,48%	222
Söhne	126	3	2,38%	123
Töchter	97	5	5,15%	92
Verwandtschaft zweiten Grades	941	109	11,58%	832
Geschwister gesamt	286	61	21,33%	225
Brüder	161	32	19,88%	129
Schwestern	125	28	22,4%	97
Großeltern gesamt	475	48	10,11%	427
Opas väterlich	117	10	8,55%	107
Omas väterlich	119	11	9,24%	108
Opas mütterlich	117	13	11,11%	114
Omas mütterlich	122	14	11,48%	108
Enkelkinder gesamt	180	0	0%	180
Verwandtschaft dritten und vierten Grades	1239	104	8,39%	1135
Onkel und Tanten	554	58	10,47%	496
Cousins und Cousinen	412	40	9,71%	372
Neffen und Nichten	273	6	2,2%	267

Tabelle 10: Signifikante Unterschiede des Tumorquotienten unter Verwandtschaftsteilen

Teil der VWS	Im Vergleich zu	Signifikanz	P-Wert
1. Grad	Restliche VWS	signifikant	< 0,01
2. Grad	Restliche VWS	Nicht signifikant	> 0,05
3./4. Grad	Restliche VWS	Signifikant weniger	< 0,01
1. Grad	2. Grad	signifikant	< 0,01
1. Grad	3./4. Grad	signifikant	< 0,01
2. Grad	3./4. Grad	signifikant	< 0,02
Eltern	Restliche VWS	signifikant	< 0,01
Kinder	Restliche VWS	signifikant weniger	< 0,01
Geschwister	Restliche VWS	signifikant	< 0,01
Großeltern	Restliche VWS	Nicht signifikant	> 0,05

3.5. Zusammenhang der Tumorerkrankungen in der Verwandtschaft und der Pankreaskarzinom-Familienanamnese

Neben dem unterschiedlichen Auftreten von Krebserkrankungen in der VWS von PC-Patienten abhängig vom VWS-Grad oder einzelnen VWS-Gruppen spielt auch das Kriterium eines weiteren PC in der VWS eine Rolle. Bei den 24 Indexpatienten mit einer positiven Familienanamnese in Bezug auf PC ließen sich durchschnittlich mehr Krebserkrankungen in der VWS finden (Ø 3,875) als bei IP ohne gesichertes PC in ihrer VWS (Ø 1,992). Dieser Unterschied konnte nicht nur in der gesamten VWS feststellen, sondern zieht sich durch alle VWS-Grade (s. Tab. 8).

Die Berechnungen ergaben, dass Patienten mit positiver PC-Familienanamnese signifikant mehr Krebserkrankungen in ihrer VWS haben als PC-Patienten ohne weiteren Fall von PC in ihrer VWS ($p < 0,01$). Dieser statistisch signifikante Unterschied trifft auf die gesamte VWS ($p < 0,01$), die VWS ersten Grades ($p < 0,01$), die VWS zweiten Grades ($p < 0,01$) sowie die VWS dritten/vierten Grades ($p < 0,01$) jeweils einzeln betrachtet zu.

3.5.1. In Relation zur Größe der Verwandtschaft

Auch in Relation zur Anzahl der Verwandten bestätigte sich der Unterschied der Krebserkrankungen in der VWS abhängig von der PC-Familienanamnese. Sowohl in der gesamten VWS ($p < 0,01$), als auch in der VWS ersten Grades ($p < 0,03$), der VWS zweiten Grades ($p < 0,01$) und der VWS dritten/vierten Grades ($p < 0,02$) im Einzelnen betrachtet, treten signifikant mehr Krebserkrankungen in Relation zur VWS-Größe bei einer positiver PC-Familienanamnese auf.

Tabelle 11: Übersicht der Verwandtschaftsgröße

	Verwandte aller IP	**Verwandte der IP mit PC in der VWS**	**Verwandte der IP ohne PC in der VWS**
Gesamte VWS	2708 (17,359/Patient)	533 (22,208/Patient)	2175 (16,477/Patient)
VWS 1. Grades	528 (3,385/Patient)	85 (3,542/Patient)	443 (3,356/Patient)
VWS 2. Grades	941 (6,032/Patient)	175 (7,292/Patient)	766 (5,803/Patient)
VWS 3. und 4. Grades	1239 (7,942/Patient)	273 (11,375/Patient)	966 (7,318/Patient)

Ergänzend wurden auch die Krebserkrankungen in der VWS zwischen Familien mit positiver und negativer Familienanamnese verglichen, ohne die PC der VWS selbst miteinzubeziehen, da diese bereits als Karzinomerkrankung mit gewertet wurden. Nach Abzug der PC zeigte sich, dass nur in der VWS ersten Grades weiterhin signifikant mehr Krebserkrankungen auftreten, wenn mehrere PC in der VWS bekannt sind ($p < 0{,}03$). Bei der VWS im Gesamten, der VWS zweiten Grades und der VWS dritten/vierten Grades ist der Unterschied nicht mehr signifikant, wenn die PC bei den Tumorerkrankungen des VWS ausgeschlossen werden (jeweils $p > 0{,}05$).

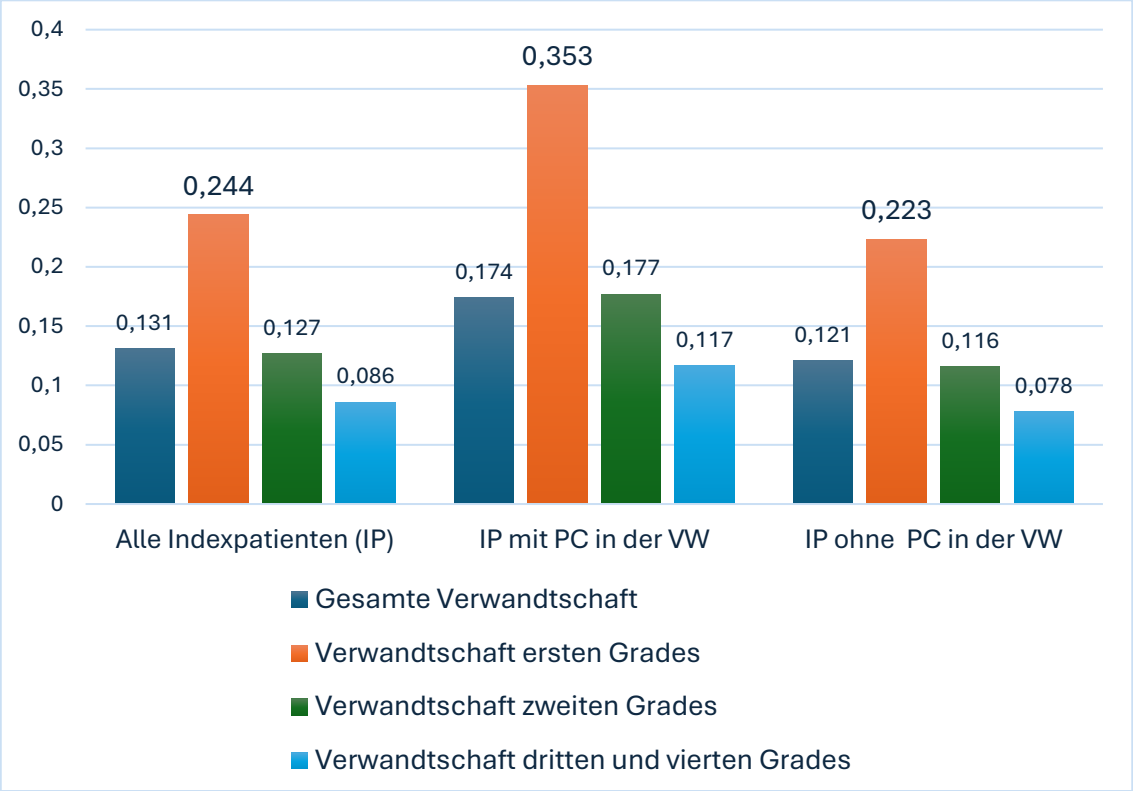

Abbildung 4: Durchschnittliche Anzahl an Karzinomen pro Verwandten (Tumorquotient)

3.6. Tumorerkrankungen in der Verwandtschaft bei multiplen Primärtumoren des Indexpatienten

63 Indexpatienten (40,38%) gaben mindestens einen weiteren bösartiger Primärtumor an. Von diesen gaben 57 Patienten (90,48%) mindestens eine bösartige Krebserkrankung in ihrer VWS an. 77 (82,8%) der 93 IP ohne weiteren Primärtumor wussten von mindestens einer Krebserkrankung in ihrer VWS.

Bei PC-Patienten mit multiplen Primärtumoren tritt nicht signifikant häufiger mindestens eine Tumorerkrankung in der VWS auf als bei PC-Patienten ohne weiteren Primärtumor. Dies ist sowohl bei der gesamten VWS und auch im Vergleich einzelnen VWS-Grade der Fall (jeweils $p > 0,05$). Ebenso konnte auch im Verhältnis zur Anzahl der Verwandten (Tumorquotient) kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen der VWS und weiteren Primärtumors des IP gefunden werden ($p > 0,05$). Es ist davon auszugehen, dass Verwandte eines PC-Patienten mit mindestens einer weiteren malignen Tumorerkrankung demzufolge kein signifikant erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen haben im Vergleich zu Verwandten eines PC-Erkrankten ohne weitere Krebserkrankung.

3.6.1. Rolle der Anzahl multipler Primärtumoren des Indexpatienten

22 Indexpatienten weisen neben dem PC mehrere weitere Primärtumoren in ihrer Krankengeschichte auf. Die maximale Anzahl an registrierten zusätzlichen Krebserkrankungen waren fünf Zweitkarzinome.

Tabelle 12: Multiple Primärtumoren

	Insgesamt	Tumor-erkrankung(en) in der VWS	Keine Tumor-erkrankungen in der VWS
IP ohne Zweitkarzinom	93	77 (82,8%)	16 (17,2%)
IP mit Zweitkarzinom(en)	63	57 (90,48%)	6 (9,52%)
IP mit multiplen Zweitkarzinomen	22	21 (95,45%)	1 (4,55%)
Ein Zweitkarzinom	41	36 (87,8%)	5 (12,2%)
Zwei Zweitkarzinome	6	6 (100%)	0 (0%)
Drei Zweitkarzinome	10	9 (90%)	1 (10%)
Vier Zweitkarzinome	3	3 (100%)	0 (0%)
Fünf Zweitkarzinome	3	3 (100%)	0 (0%)
Alle Patienten (156)	156	134 (85,9%)	22 (14,1%)

In der statistischen Auswertung zeigten sich für die VWS zweiten Grades signifikante Unterschiede bzgl. des Auftretens von Krebserkrankungen abhängig von der Anzahl der Primärtumoren der IP ($p = 0,01$). Im paarweisen Vergleich konnte dies weiter konkretisiert werden. Die Anzahl an Krebserkrankungen unterscheidet sich in der VWS zweiten Grades bei IP mit drei weiteren Primärtumoren und

Patienten ohne weiteren Primärtumor signifikant ($p < 0,03$) sowie zwischen IP mit drei und Patienten mit einem weiteren Primärtumor ($p < 0,03$). Ebenso konnte für den Tumorquotienten (Krebserkrankungen/Verwandte) in der VWS zweiten Grades ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Tumorerkrankungen des IP ausgemacht werden ($p < 0,04$). Verwandte zweiten Grades von PC-Patienten mit drei Zweitkarzinomen haben signifikant mehr Tumorerkrankungen in Relation zur Größe der VWS als Verwandte von IP ohne weitere Tumorerkrankung ($p < 0,01$) bzw. IP mit einem weiteren Primärtumor ($p < 0,01$).

4. Diskussion

In dieser Studie gelang es, eine detaillierte Krebs- und Familienanamnese von 156 PC-Patienten zu erheben. Als Studienteilnehmer fungierten Mitglieder des AdP, die alle aufgrund eines Adenokarzinoms des exokrinen Pankreas pankreatektomiert wurden. Sie wurden einzeln in einem standardisierten, telefonischen Interview befragt. Die vergleichsweiße kurze Überlebenszeit nach der Diagnose eines PC erschwert bislang umfangreiche Studien über Bauchspeicheldrüsenkrebs. Der AdP bietet mit seiner großen Anzahl an Mitgliedern gute Voraussetzungen für Studien über PC. Trotz der hohen Letalität und der kurzen 5-Jahres-Überlebensrate bei PC konnte eine große Anzahl an geeigneten Studienteilnehmern erreicht werden. Die Partizipanten erwiesen sich als vielseitiges Patientenklientel mit Vertretung beider Geschlechter aus diversen Teilen Deutschlands. Zudem waren verschiedene Altersgruppen vertreten. Es zeigte sich eine Häufung im höheren Alter bedingt durch das hohe durchschnittliche Erkrankungsalter bei PC.

Anhand der durchgeführten Familienanamnese der 156 PC-Patienten konnten wir herausfinden, wie häufig sich in der VWS weitere PC finden lassen. Die meisten Indexpatienten hatten sich bereits in Vorfeld selbstständig mit der Frage nach PC in ihrer Familie auseinandergesetzt und wussten z.T. von einzelnen Betroffenen oder konnten dies mit Sicherheit ausschließen. Dennoch gab es einzelne Verdachtsfälle, bei denen die IP nicht sicher angeben konnten, ob es sich bei der Krebserkrankung um ein PC handelte. Anhand einer möglichst detaillierten

Befragung konnte abgewogen werden, ob es sich tatsächlich um ein PC handeln könnte. Nur bei einem sehr starken und begründeten Verdacht auf ein PC wurde dies als solches in Teile der Studien miteinbezogen. Herausfordernd stellten sich in diesem Zusammenhang die älteren und häufig bereits lange verstorbenen Generationen der Eltern und Großeltern der IP dar. Zu Lebzeiten der Großeltern der IP wurden Krebserkrankungen ungenauer differenziert und eine in Erinnerung gebliebenen Diagnose eines „unklaren Bauchtumors“ hätte u.U. auch ein PC sein können. Außerdem versicherten einige IP, dass Krebserkrankungen in der Familie früher weniger offen kommuniziert wurden und eine exakte Diagnose häufig nicht mitgeteilt wurde. Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl an PC in den älteren Generationen tendenziell höher ist als die Anzahl gesicherter PC der Studie.

Wir konnten bei 15,4% der Studienteilnehmer eine positive Familienanamnese in Bezug auf PC feststellen. Unter Mitberücksichtigung der starken Verdachtsfälle ist sogar bei 19,2% der Befragten mindestens ein weiteres PC in der Verwandtschaft zu finden. In der Literatur lassen sich Angaben finden, die von einer positiven Familienanamnese bei 5 - 10 % der PC-Patienten ausgehen. [18] [53] Damit konnten wir in unserer Studie bei mehr PC-Patienten eine familiäre Aggregation erfassen, als bislang in der Literatur angenommen wird.

Durch die exakte Differenzierung der VWS-Grade sowie der einzelnen Verwandtschaftsteile fanden wir heraus, dass Geschwister von PC-Erkrankten

signifikant häufiger ebenfalls an einem PC erkrankt sind. 12 von 186 erfassten Geschwistern (4,2%) hatten bis zum Zeitpunkt der Studie ein diagnostiziertes PC. Der Anteil erkrankter Geschwister ist damit mehr als zweimal so groß wie das Lebenszeitrisiko für ein PC in der Normalbevölkerung geschätzt wird. Das Erkrankungsrisiko auf Lebenszeit betrug 2020 bei beiden Geschlechtern 1,9% [41]. Im Gegensatz zu den Eltern und anderen älteren VWS-Teilen, bei denen ein Großteil vermutlich bereits verstorben ist, kann bei den jüngeren VWS-Gruppen noch mit weiteren PC-Erkrankungen gerechnet werden. Der Altersdurchschnitt der Geschwister sollte etwa dem der IP entsprechen (70,17 Jahre) und liegt damit noch unter dem durchschnittliche Erkrankungsalter für PC. Dieses beträgt 76 Jahre bei Frauen und 72 Jahre bei Männern [41]. Schlussfolgernd können noch weitere PC bei den Geschwistern von PC-Patienten erwartet werden. Bis zum Lebensende werden mehr als 4,2% der Geschwister ebenfalls von einem PC betroffen sein, da selbst in der Allgemeinbevölkerung das Erkrankungsrisiko für ein PC mit 75 Jahren 1,3% bei Frauen und 1,4% bei Männern beträgt. [41]. Bislang liegt bei der PC-Familienanamnese der Fokus bei der VWS ersten Grades. Das Hauptkriterium für FPC ist bislang eine PC-Erkrankung bei zwei Verwandten ersten Grades [48]. Für sie können Screening-Programme sinnvoll sein. [62] Verwandte zweiten Grades, darunter die Geschwister von PC-Patienten, werden beim FPC bislang nicht berücksichtigt. In unserer Studie zeigte sich jedoch, dass gerade bei Geschwistern Vorsorgeuntersuchungen in Betracht gezogen werden sollten.

In unseren Auswertungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von PC zwischen den einzelnen VWS-Graden feststellen. Es ist davon auszugehen, dass die Aussagekraft abhängig vom VWS-Grad variiert und die IP tendenziell über weniger Kenntnis bezüglich der Krankheiten in der entfernteren VWS verfügen. Dennoch schienen die meisten IP über die VWS ersten und zweiten Grades ähnlich gut informiert zu sein.

Ein exakter Vergleich von VWS-Teilen ist zum aktuellen Zeitpunkt durch stark variierendes Alter erschwert. Es ist davon auszugehen, dass einige Verwandte, darunter vermehrt die Nachkommen der IP und weitere vergleichsweise junge VWS-Gruppen, zukünftig erst an PC erkranken werden. Für einen noch aussagekräftigeren Vergleich müsste der Beobachtungszeitraum der Familien deutlich verlängert sein und über mehrere Generationen reichen.

In einigen Fällen fanden sich mehrere Verwandte eines PC-Patienten, die an PC erkrankt waren. Insgesamt konnte dies bei 2,57% festgestellt werden. Dabei zeigten sich vermehrt weibliche Betroffene. Diese Familien sind äußerst interessant für weitere Fragestellungen. Sie erlauben jedoch aufgrund der kleinen Anzahl im Rahmen unserer Studie keine repräsentativen Rückschlüsse.

Es gelang uns, durch die detaillierte Anamneseerhebung herauszufinden, wie häufig weitere Krebserkrankungen bei PC-Patienten auftreten. Zudem konnte erfasst werden, welche Arten von Krebserkrankungen bis zum Studienzeitpunkt bei den PC-Patienten als Zweikarzinom auftraten.

Wir fanden heraus, dass 40,4% der PC-Patienten mindestens eine weitere Tumorerkrankung haben. Bei den Arten der weiteren Primärtumoren stachen in der Studie besonders die Karzinome der Haut hervor. Diese machten mit 50,9% aller Karzinome den größten Teil der weiteren Krebserkrankungen aus. Ein Viertel der Patienten mit PC gab an, bereits mindestens einmal an einem malignen Karzinom der Haut erkrankt zu sein. Zwei Drittel des Hautkrebses der PC-Patienten zählt zum NMSC und überwog in diesem Zusammenhang bei den IP.

Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Malignen Melanoms (MM) in der Allgemeinbevölkerung bei 2,4% für Männer und bei 2,1% für Frauen liegt [41]. Bei den IP waren hingegen bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits 8,3% an einem MM erkrankt. Auch in der Normalbevölkerung sind NMSC deutlich häufiger. Man schätzt die Inzidenz etwa 18-20x so hoch. Jedoch sind genaue epidemiologische Erfassungen bei NMSC schwierig und das geschätzte Lebenszeitrisiko variiert stark. [2] Daher ist auch ein Vergleich mit den NMSC-Erkrankungen der PC-Patienten eingeschränkt möglich. Zum Befragungszeitpunkt waren bereits 25% der IP an Hautkrebs erkrankt. Das mittlere Erkrankungsalter von NMSC in der Normalbevölkerung liegt bei 74-75 Jahren und damit noch über dem der IP. Damit kann noch mit weiteren Hautkrebserkrankungen zukünftig gerechnet werden. In der Literatur wird ebenfalls auf ein erhöhtes Auftreten von Hautkrebserkrankungen bei PC hingewiesen. Speziell in Kombination mit dem FAMMM, dann häufig als atypisches multiples

Muttermal und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom (FAMMMPC) bezeichnet, sind MM keine Seltenheit bei PC [58].

Durch die ausführliche Familienanamnese der 156 PC-Patienten konnten wir erfolgreich die weiteren Krebserkrankungen in der VWS der PC-Patienten festhalten. Wir konnten feststellen, dass sich die Anzahl der Krebserkrankungen abhängig vom VWS-Grad unterscheidet. Es zeigte sich, dass in der VWS ersten Grades numerisch signifikant mehr Krebserkrankungen vorkommen als in der VWS dritten und vierten Grades. Unter Berücksichtigung der VWS-Größe verstärkten sich die Unterschiede zwischen den VWS-Graden. Mit zunehmender Entfernung der VWS sind signifikant weniger Tumorerkrankungen bekannt. Die Befragten wurden im Rahmen der Anamneseerhebung mehrfach darauf hingewiesen, nur direkte Verwandte anzugeben, mit denen sie in ausreichend gutem Kontakt stehen bzw. standen, sodass sie über deren Krebserkrankungen informiert seien. Teilweise wurden aus diesem Grund ganze Familienteile ausgelassen, da keine Aussagen über diese Verwandten getroffen werden konnten. Die Größe der VWS der IP variiert deshalb zwischen einem direkten Verwandten und 44 angegebenen Verwandten.

Es ließ sich feststellen, dass einzelne Gruppen von Verwandten im Vergleich zur restlichen VWS deutlich mehr Krebserkrankung aufweisen. Zum Erfassungszeitpunkt waren die Eltern und Geschwister der PC-Patienten signifikant häufiger an Krebs erkrankt als die jeweilig restliche VWS. Speziell bei den Eltern ist der Anteil der an Krebs Erkrankten deutlich höher. Im Gegensatz zu jüngeren VWS-

Teilen ist bei den Eltern der IP jedoch kaum noch mit weiteren Krebserkrankungen zu rechnen. Sie waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung vermutlich größtenteils verstorben, da sie das mittlere Alter Studienteilnehmer von 70,17 Jahren übertreffen.

Im Gegensatz dazu konnten wir feststellen, dass die Kinder der PC-Patienten signifikant seltener an Krebs erkrankt waren als die restliche VWS. Bei ihnen muss davon ausgegangen werden, dass zukünftig noch weitere Krebserkrankungen diagnostiziert werden. Ebenso bei den weiteren vergleichbar jungen VWS-Teilen der Enkelkinder, Neffen oder Nichten. Bei ihnen sind bislang in Relation wenige Krebserkrankungen bekannt.

In der VWS dritten und vierten Grades ist mit 8,39% der geringste Anteil an Krebserkrankten zu verzeichnen. Obwohl Onkel und Tanten derselbe Altersgeneration wie die Eltern der IP angehören, sind bei ihnen mit 10,47% deutlich weniger Personen an Krebs erkrankt als bei den Müttern und Vätern (insgesamt 35,23%). Cousins und Cousinen (VWS vierten Grades) entsprechen etwa dem Alter der IP und deren Geschwister. Bei ihnen wurden deutlich weniger Krebserkrankungen angegeben (9,71%) als bei Geschwistern (21,33%). Bei den Neffen und Nichten ist der prozentuale Anteil, der an Krebserkrankten (2,2%) geringer als bei den eigenen Kindern (3,48%), die ca. dem Alter entsprechen dürften. Durch den Vergleich ähnlicher Altersklassen der VWS lässt sich folglich ableiten, dass den IP tendenziell mehr Krebserkrankungen bekannt sind, je näher der Grad

der VWS ist. Es bleibt ungewiss, ob dies auf die nähere VWS-Beziehung oder einen besseren Kontakt zurückzuführen ist.

Durch unseren Vergleich der Tumorerkrankungen in der VWS unter dem Kriterium der Familienanamnese bzgl. eines PC ergaben sich ebenfalls statistisch relevante Unterschiede. Im Falle einer positiven PC-Familienanamnese konnten signifikant mehr Tumorerkrankungen in der VWS der IP festgestellt werden. Dies ließ sich für die gesamte VWS und alle VWS-Grade im Einzelnen ableiten. Neben der absoluten Anzahl an Krebserkrankungen konnte dies auch unter Mitberücksichtigung der Größe der VWS für alle VWS-Grade bestätigt werden. Da die PC in der VWS selbst nicht nur als Kriterium, sondern auch als Karzinome mitgewertet wurden, war es möglich, dass diese die Statistik verzerren. Daher war es sinnvoll, die Krebserkrankungen der Verwandten bei Familien mit und ohne multiple PC erneut zu vergleichen und die PC der VWS nicht in die Rechnung miteinzubeziehen. In diesem Fall konnte wir feststellen, dass in der VWS ersten Grades weiterhin signifikant mehr Krebserkrankungen auftreten, sobald mehr als ein PC bekannt ist. Für die gesamte VWS, die VWS zweiten sowie dritten und vierten Grades ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Es kann somit festgehalten werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine beliebige maligne Krebserkrankung bei Verwandten von einer Person mit PC auch vom Grad der VWS anhängig ist. Das Auftreten eines weiteren PC in der VWS spielt eine bedeutende Rolle für die VWS ersten Grades, in der mehr Krebserkrankungen auftreten.

Es kann abschließend festgehalten werden, dass die Frage nach dem Auftreten von PC in der VWS von PC-Patienten des AdP geklärt werden konnte. Ebenso gelang es zwischen den VWS-Graden zu differenzieren. Bislang kommen Vorsorgeprogramme höchstens bei Verwandten ersten Grades mit hohem Risiko für PC in Betracht. [48] [62] In unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den VWS-Graden. Auch in der VWS zweiten Grades von PC-Erkrankten ließen sich einige PC finden. Es kann empfohlen werden, insbesondere auch auf Geschwister von Personen mit PC verstärkt zu achten. Bei diesen ließ sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem PC feststellen. Es bietet sich daher an, auch bei Geschwistern die Möglichkeit eines frühzeitigen Screenings zu erwägen. Auch die Definition des FPC, bei dem ausschließlich auf die VWS ersten Grades geachtet wird [48], sollte ggf. reevaluiert werden. Für die VWS ersten Grades gilt es zu beobachten, wie viele Kinder in Zukunft ebenfalls an einem PC erkranken werden. Auch bei den Eltern ließ sich kein signifikanter Unterschied zur restlichen VWS feststellen. In dieser Gruppe werden wir zukünftig ebenfalls noch aussagekräftigere Ergebnisse bekommen, da bei den Eltern der IP Karzinome noch nicht nach heutigem Standard differenziert wurden.

Außerdem gelang es, die weiteren Tumorerkrankungen der IP zu erfassen und ebenso die Tumorerkrankungen ihrer Verwandten zu notieren. Wir konnten feststellen, dass Verwandte von Personen mit PC ein höheres Risiko für Krebserkrankungen haben, je näher sie mit der Person verwandt sind. Daher könnte es von Bedeutung sein, bei nahen Verwandten eines PC-Erkrankten frühzeitig an

maligne Tumorerkrankungen zu denken und diese in Screening Programme miteinzubeziehen. Außerdem spielt das Auftreten mehrerer PC eine Rolle bei der Wahrscheinlichkeit für Krebserkrankungen in der VWS. Das Auftreten multipler PC in der VWS sollte daher ebenfalls bei der Evaluierung des Krebsrisikos berücksichtigt werden.

4.1. Limitationen

Die Studie basiert zu großen Teilen auf Angaben der befragten Studienteilnehmer. Es ist davon auszugehen, dass viele Mitglieder des AdP engagierte und interessierte PC-Erkrankte sind, die sich über ihre genaue Krebshistorie im Klaren sind. Insbesondere die Pankreatektomierten, die darüber hinaus freiwillig für Forschungszwecke zur Verfügung stehen, können daher als vertrauenswürdig eingeschätzt werden. Überdies erweckten die PC-Patienten im telefonischen Gespräch in den meisten Fällen einen kooperativen und wissbegierigen Eindruck. Die telefonische Befragung ging nicht nur mit einer Zeitersparnis für die Studienteilnehmer einher, sondern etwaige Missverständnisse konnten leicht vermieden werden und komplexere Fragestellungen konnten in Ruhe durchgesprochen werden. Bei Unsicherheiten oder diskreten Antworten konnte im Gespräch sofort nachgehakt werden. Dadurch wurden möglichst korrekte Angaben erzielt. Dennoch lag uns zu keinem Zeitpunkt ein histologischer Nachweis der Pankreaserkrankung vor. Ebenso müssen wir bezüglich der weiteren

Primärtumoren der IP sowie den Krebserkrankungen der VWS auf die Angaben der IP vertrauen. Es wurde versucht, nur Verwandte der IP in die Studie mitaufzunehmen, zu denen die Studienteilnehmer ausreichend Kontakt hatten und von einer evtl. Krebserkrankung wüssten. Guter Kontakt zu Verwandten ist dennoch subjektiv und konnte von unserer Seite nicht kontrolliert werden. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Studienteilnehmer tendenziell über Krebserkrankungen ihrer Eltern und Kinder sehr gut informiert sind und dies jedoch mit zunehmendem Abstand der VWS abnimmt. Speziell Krebserkrankungen mit geringerer Letalität oder eine vermeintlich harmlose weitere Krebserkrankung könnte bei entfernteren Verwandten eher in Vergessenheit geraten sein als bei nahestehenden Verwandten. Es wurde versucht, damit bestmöglich zu umgehen und Verwandte mir schlechtem Kontakt nicht in die Studie miteinzubeziehen. Dennoch musste erneut den Angaben den Partizipanten vertraut werden, da es in dieser Studie nicht möglich war, Nachweise über sämtliche Tumorerkrankungen der Verwandtschaft zu erhalten.

Die Studienteilnehmer konnten aufgrund der Resektabilität ihrer Erkrankung pankreatektomiert werden. Aus diesem Grund kann von tendenziell guten Überlebenschancen der teilnehmenden PC-Patienten ausgegangen werden und viele der Indexpatienten sind Langzeitüberlebende. Es bleibt unklar, inwiefern dies eine Rolle spielt und ggf. die Ergebnisse der Studie beeinflusst.

5. Zusammenfassung

Pankreaskarzinome (PC) zählen zu den tödlichsten Krebserkrankungen mit einer geringen 5-Jahres-Überlebensrate und limitierten Therapiemöglichkeiten. Ein Standard-Screening gibt es bislang nicht, daher gewinnt die Identifizierung von Hochrisikopatienten (HRI) an Bedeutung.

In dieser Studie wurde eine ausführliche Krebs- und Familienanamnese bei 156 PC-Patienten (IP) des AdP e.V. durchgeführt. Bei 15,4% der IP war mindestens ein gesichertes PC in der Verwandtschaft (VWS) bekannt. Dies übertrifft die bisher in der Literatur angenommenen Werte. Die Geschwister der IP sind signifikant häufiger an einem PC erkrankt (4,2%) als die restliche VWS ($p < 0,01$). Es sind noch weitere PC bei ihnen zu erwarten. Geschwister werden bislang nicht für Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen multiplen Krebserkrankung der PC-Patienten und positiver PC-Familienanamnese oder einem vermehrten Vorkommen von Krebserkrankungen in der VWS festgestellt werden (jeweils $p > 0,05$). Bei Familien mit multiplen PC lassen sich signifikant mehr Krebserkrankungen in der VWS feststellen ($p < 0,01$). Zur Evaluierung des Krebsrisikos spielen daher auch multiple PC in der VWS eine Rolle.

Zudem sind in der VWS ersten Grades der PC-Patienten in Relation zu Anzahl der Verwandten signifikant mehr Angehörige an Krebs erkrankt als in den weiteren VWS-Graden ($p < 0,01$). Zukünftig sollte neben Verwandten ersten Grades auch verstärkt auf Geschwister von Personen mit PC geachtet werden. PC der jüngeren VWS-Generationen bleiben zukünftig spannend zu beobachten.

6. Summary

Pancreatic cancer (PC) is one of the deadliest cancers with a low 5-year survival rate, poor prognosis and limited treatment options. Standard screening does not yet exist, so the identification of high-risk individuals (HRI) is becoming increasingly important.

In this study, a detailed cancer and family history was taken from 156 PC-patients (IP) of the AdP e.V. In 15.4% of the IP, at least one confirmed PC was known in the family. This exceeds the values previously assumed in the literature. The siblings of the IP are significantly more likely to have PC (4.2%) than the rest of the family ($p < 0.01$). Further PC is to be expected in them. Siblings have not yet been taken into account for preventive examinations. No correlation was found between multiple cancers in PC patients and a positive family history of PC or an increased incidence of cancer in the VWS ($p > 0.05$ in each case). In families with multiple PC, significantly more cancers were found in the family ($p < 0.01$). Multiple PC in the family therefore also play a role in the evaluation of cancer risk.

In addition, significantly more relatives in the first-degree family of PC patients have cancer than in other family-degrees ($p < 0.01$).

In future, in addition to first-degree relatives, more attention should also be paid to siblings of people with PC. PC in the younger generations of the family will remain interesting to observe in the future.

7. Literatur

1. AdP e.V. Der AdP e.V. | ADP e.V. | Arbeitskreis der Pankreatektomierten | Bonn. https://www.bauchspeicheldruese-pankreas-selbsthilfe.de/der-adp/. Zugriff am 30.3.2024
2. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E et al. (2017) Epidemiological trends in skin cancer. Dermatol Pract Concept 7(2): 1–6
3. ÄrzteZeitung (20.12.2013) FAMMM-Syndrom: Wann Pigmentnävi das Melanomrisiko anzeigen. https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/haut-krankheiten/article/852522/fammm-syndrom-wann-pigmentnaevi-melanomrisiko-anzeigen.html. Zugriff am 26.5.2019
4. Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M et al. (2004) Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. Int J Cancer 110(6): 902–906
5. Bartsch DK, Slater EP, Carrato A et al. (2016) Refinement of screening for familial pancreatic cancer. Gut: 1314–1321
6. Bengtsson A, Andersson R, Rahm J et al. (2021) Organoid technology for personalized pancreatic cancer therapy. Cell Oncol (Dordr) 44(2): 251–260
7. Bosetti C, Rosato V, Li D et al. (2014) Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann Oncol 25(10): 2065–2072
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 68(6): 394–424
9. Brune KA, Lau B, Palmisano E et al. (2010) Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. J Natl Cancer Inst: 119–126
10. Buckley CW, O'Reilly EM (2024) Next-generation therapies for pancreatic cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 18(1-3): 55–72
11. Bürgerliches Gesetzbuch §1589 Verwandtschaft Absatz 1. https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/__1589.html

12. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. (2013) International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 62(3): 339–347
13. Capasso M, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI et al. (2018) Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. Acta Biomed 89(9-S): 141–146
14. Chen F, Roberts NJ, Klein AP (2017) Inherited pancreatic cancer. Chin Clin Oncol 6(6): 58
15. Chen S, Zhan Q, Jin J-B et al. (2017) Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial. Surg Endosc 31(2): 962–971
16. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL et al. (2019) Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. Clin Gastroenterol Hepatol 17(1): 41–53
17. Cybulski C, Nazarali S, Narod SA (2014) Multiple primary cancers as a guide to heritability. Int J Cancer 135(8): 1756–1763
18. Del Nero L, Dabizzi E, Ceglie A de et al. (2023) Familial pancreatic cancer. Clin Res Hepatol Gastroenterol 47(3): 102079
19. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021,
20. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD (2002) Das familiäre Pankreaskarzinom: Klinische Manifestation, genetische Grundlagen und Möglichkeiten der Früherkennung. https://www.aerzteblatt.de/archiv/32999/Das-familiaere-Pankreaskarzinom-Klinische-Manifestation-genetische-Grundlagen-und-Moeglichkeiten-der-Frueherkennung. Zugriff am 13.5.2019
21. D'Haese JG, Werner J (2016) Resektabilität des Pankreaskarzinoms : Neue Kriterien. Radiologe 56(4): 318–324
22. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G et al. (2014) Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 11: CD006053
23. Fendrich V, Langer P, Bartsch DK (2014) Familial pancreatic cancer--status quo. Int J Colorectal Dis 29(2): 139–145

24. Ferlay J, Partensky C, Bray F (2016) More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta Oncol 55(9-10): 1158–1160
25. Hamad A, Brown ZJ, Ejaz AM et al. (2021) Neoadjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Opportunities for personalized cancer care. World J Gastroenterol 27(27): 4383–4394
26. Hemminki K, Li X (2003) Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. Int J Cancer 103(4): 525–530
27. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J et al. (2015) Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. Pancreatology 15(1): 8–18
28. Huang X, Zhang G, Tang T-Y et al. (2022) Personalized pancreatic cancer therapy: from the perspective of mRNA vaccine. Mil Med Res 9(1): 53
29. Hu ZI, O'Reilly EM (2024) Therapeutic developments in pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 21(1): 7–24
30. Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) — Humangenetik Bonn. https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/erbliche-tumorerkrankungen/krankheitsbilder/peutz-jeghers-syndrom/peutz-jeghers-syndrom. Zugriff am 26.5.2019
31. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P et al. (2008) Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 393(4): 535–545
32. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T et al. (2016) Pancreatic cancer. The Lancet 388(10039): 73–85
33. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N et al. (2009) Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. JAMA 302(16): 1790–1795
34. Kim J, Yuan C, Amundadottir LT et al. (2023) Relationship between ABO Blood Group Alleles and Pancreatic Cancer Is Modulated by Secretor (FUT2) Genotype, but Not Lewis Antigen (FUT3) Genotype. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 32(9): 1242–1248
35. Kim RY, Christians KK, Aldakkak M et al. (2021) Total Neoadjuvant Therapy for Operable Pancreatic Cancer. Ann Surg Oncol 28(4): 2246–2256
36. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U et al. (2018) Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. Gastroenterology 154(6): 1729–1736

37. Klaiber U, Schnaidt ES, Hinz U et al. (2021) Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer. Annals of surgery 273(1): 154–162
38. Klein AP, Hruban RH, Brune KA et al. (2001) Familial pancreatic cancer. Cancer J 7(4): 266–273
39. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. (2004) Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 64(7): 2634–2638
40. Klein AP (2021) Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 18(7): 493–502
41. Koch-Institut, Robert (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut
42. Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP et al. (2023) Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. J Invest Surg 36(1): 2129884
43. Koyanagi YN, Ito H, Matsuo K et al. (2019) Smoking and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of 10 Population-Based Cohort Studies in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 28(8): 1370–1378
44. Kwong A, Shin VY, Ho JCW et al. (2016) Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. J Med Genet 53(1): 15–23
45. Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2007) Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer 120(9): 1993–1998
46. Larsson SC, Wolk A (2012) Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer 106(3): 603–607
47. Lee S-H, Chang P-H, Chen P-T et al. (2019) Association of time interval between cancer diagnosis and initiation of palliative chemotherapy with overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer. Cancer Med
48. Lener MR, Kashyap A, Kluźniak W et al. (2017) The Prevalence of Founder Mutations among Individuals from Families with Familial Pancreatic Cancer Syndrome. Cancer Res Treat 49(2): 430–436
49. Lu C, Xu C-F, Wan X-Y et al. (2015) Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. World J Gastroenterol 21(28): 8678–8686

50. Macedo FI, Ryon E, Maithel SK et al. (2019) Survival Outcomes Associated With Clinical and Pathological Response Following Neoadjuvant FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer. Annals of surgery 270(3): 400–413
51. Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB (2007) Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. Gut 56(9): 1327–1328
52. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C et al. (2017) Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. World J Gastroenterol 23(6): 935–948
53. McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C et al. (2005) Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. Cancer 104(2): 388–394
54. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R et al. (2019) Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Borderline Resectable Pancreatic Cancer Potentially Improves Survival and Facilitates Surgery. Ann Surg Oncol 26(5): 1528–1534
55. Moran A, O'Hara C, Khan S et al. (2012) Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Fam Cancer 11(2): 235–242
56. Mukherji R, Debnath D, Hartley ML et al. (2022) The Role of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. Curr Oncol 29(10): 6864–6892
57. Munigala S, Singh A, Gelrud A et al. (2015) Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. Clin Transl Gastroenterol 6(10): e118
58. Nationalen Fallsammlung Familiäres Pankreaskarzinom FaPaCa-Info-Ärzte
59. Naudin S, Li K, Jaouen T et al. (2018) Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. Int J Cancer 143(4): 801–812
60. Onkologie H:L S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom
61. Owens DK, Davidson KW, Krist AH et al. (2019) Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. JAMA 322(5): 438–444
62. Permuth-Wey J, Egan KM (2009) Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Fam Cancer 8(2): 109–117

63. Petersen GM (2016) Familial pancreatic cancer. Semin Oncol 43(5): 548–553
64. Petersen GM, Chaffee KG, McWilliams RR et al. (2016) Genetic heterogeneity and survival among pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients with positive family history. JCO 34(15_suppl): 4108
65. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM et al. (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best practice & research. Clinical gastroenterology 24(3): 349–358
66. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM et al. (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best practice & research. Clinical gastroenterology 24(3): 349–358
67. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Berlin, 2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe
68. Sabine Pokorny JR, Konrad Adenauer Stiftung e.V. (Berlin, November 2020) Die Eignung von Umfragemethoden
69. Sahakyan MA, Edwin B, Kazaryan AM et al. (2017) Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci 24(1): 42–48
70. Seifert L, Weitz J (2023) Das familiäre Pankreaskarzinomsyndrom. Chirurgie (Heidelb) 94(5): 406–411
71. Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G et al. (2018) Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J 6(4): 489–499
72. Snoo FA de, Bishop DT, Bergman W et al. (2008) Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. Clin Cancer Res 14(21): 7151–7157
73. Statistisches Bundesamt (03.02.2021) Krebs war 2019 für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/02/PD21_N010_231.html. Zugriff am 3.3.2024
74. (NaN) Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 23211-0002. https://www-

genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb. Zugriff am 3.3.2024

75. Strobel O, Lorenz P, Hinz U et al. (2022) Actual Five-year Survival After Upfront Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Who Beats the Odds? Annals of surgery 275(5): 962–971
76. Su Y-Y, Ting Y-L, Wang C-J et al. (2022) Improved survival with induction chemotherapy and conversion surgery in locally advanced unresectable pancreatic cancer: a single institution experience. Am J Cancer Res 12(5): 2189–2202
77. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ et al. (2001) Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. Clin Cancer Res 7(3): 738–744
78. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM et al. (2017) Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. Eur J Radiol 92: 17–23
79. UKGM Gießen_Marburg - Familiäres Pankreaskarzinom
80. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG et al. (2016) Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. J Clin Oncol: 2010–2019
81. Waddell N, Pajic M, Patch A-M et al. (2015) Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 518(7540): 495–501
82. Wang M, Zhu P, Chen Z et al. (2022) Conversion therapy, palliative chemotherapy and surgery, which of these is the best treatment for locally advanced and advanced pancreatic cancer? Anticancer Drugs 33(1): e686-e691
83. Welinsky S, Lucas AL (2017) Familial Pancreatic Cancer and the Future of Directed Screening. Gut Liver 11(6): 761–770
84. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P et al. (2009) ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 101(6): 424–431
85. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM et al. (2022) Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterology 163(2): 386-402.e1
86. Ye X, Yu Y, Zheng X et al. (2024) Clinical immunotherapy in pancreatic cancer. Cancer Immunol Immunother 73(4): 64

87. Zureikat AH, Postlewait LM, Liu Y et al. (2016) A Multi-institutional Comparison of Perioperative Outcomes of Robotic and Open Pancreaticoduodenectomy. Annals of surgery 264(4): 640–649

8. Anhang

Anlage 1: Ethikvotum

HDZ NRW

UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Ethikkommission
der Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum
Sitz Bad Oeynhausen

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Wolfgang Burchert

Postfach 10 03 61
32503 Bad Oeynhausen

Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen

Phone: + 49 - (0) 57 31 - 97 28 77
Fax: + 49 - (0) 57 31 - 97 28 76

E-Mail: ethikkommission@hdz-nrw.de
Web: www.hdz-nrw.de

Herz- und Diabeteszentrum NRW · Georgstr. 11 · 32545 Bad Oeynhausen
www.hdz-nrw.de

Herren
Ioannis Dimopoulos
Prof. Dr. med. Berthold Gerdes
Klinik für Allgemeinchirurgie, Viszeral-, Thorax- und Endokrine Chirurgie
Johannes Wesling Klinikum Minden
Hans-Nolte-Str. 1

32429 Minden

Datum: 02. Januar 2019
Bearbeitet von: Carola Thamar
Unser AZ: 2018-430

Bewertung einer klinischen Studie gemäß § 15 der Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe vom 28.11.2015

Ioannis Dimopoulos / Prof. Dr. med. Berthold Gerdes

Familienanamnese von Pankreaskarzinompatienten in der Selbsthilfegruppe AdP

Eingang der Unterlagen am 03.12.2018

- **Antrag an die Ethikkommission vom 26.11.2018**

Sehr geehrte Herren,

der Vorsitzende hat im Auftrag der Ethikkommission die eingereichten Unterlagen zu dem von Ihnen geplanten Forschungsprojekt geprüft.

Es bestehen hinsichtlich der Ziele und der Durchführung der Studie keine ethischen Bedenken seitens der Kommission.

Die Ethikkommission stimmt damit dem beantragten Forschungsvorhaben zu.

Hinweis: Die ethische und wissenschaftliche Verantwortung verbleibt beim Leiter der Studie. Bei der Studiendurchführung sind die in Deutschland gültigen Regel- und Gesetzeswerke zu beachten.

Die Ethikkommission ist gem. § 17 Abs. 7 MPG im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte registriert (Z14.06-A-1871-60588/98).

Krankenhausbetriebsgesellschaft Bad Oeynhausen mbH
HRB 1004 Amtsgericht Bad Oeynhausen
Geschäftsführerin: Dr. Karin Overlack
Stellv. Geschäftsführer: Dipl.-Kfm. (FH) Thomas Fehnker
Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Staatssekretär Dr. Edmund Heller

Bank für Sozialwirtschaft
IBAN: DE14 3702 0500 0007 2322 00, BIC: BFSWDE33XXX
Stadtsparkasse Bad Oeynhausen
IBAN: DE78 4905 1285 0000 1344 45, BIC: WELADED1OEH
Volksbank Bad Oeynhausen-Herford eG
IBAN: DE25 4949 0070 0322 1001 00, BIC: GENODEM1HFV

Seite 2 Bescheid an: **Ioannis Dimopoulos** 02.01.2019
Prof. Dr. med. Berthold Gerdes
Unser AZ: **2018-430**

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch überprüft. Dieses Votum ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Aufgrund eines Beschlusses der Ethikkommission möchte ich Sie bitten, die Publikation der Studienresultate der Ethikkommission zur Information vorzulegen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. W. Burchert
Vorsitzender

Anlage 2: Musterprotokoll

Patientennummer: Gespräch am:
Verstorben/gekündigt/Kontaktaufnahme nicht erwünscht

Musterprotokoll

1) Überprüfung der Angaben (Name, Geburtsdatum) und Aufklärung

2) Haben bzw. hatten Sie ein Pankreaskarzinom? Wann ist dieses aufgetreten?

3) Wer in Ihrer direkten Verwandtschaft hat/hatte ebenfalls Bauchspeicheldrüsenkrebs?
   - Konkrete Abfrage der Familienzweige
   - Wie sicher ist Ihre Angabe?

4) Welche weiteren Tumorerkrankungen außer dem Pankreaskarzinom sind bei Ihnen bekannt?
   - Wann sind diese aufgetreten?
   - Vor oder nach der Bauchspeicheldrüsenerkrankung?

5) Welche bösartigen Tumorerkrankungen sind in ihrer Familie bekannt?
   - Welcher Familienangehöriger?
   - Welche Tumorerkrankung?

6) Wie viele Familienmitglieder haben Sie?
   - Anzahl Söhne, Töchter, Brüder, Schwestern, Halbgeschwister, Enkelkinder, Tanten/Onkel mütterlich/väterlich, Cousins/Cousinen mütterlich/väterlich, Neffen, Nichten
   - Aussagekraft überprüfen: Bei wem wüssten Sie von einer Krebserkrankung? Zu wem besteht Kontakt? Haben Sie alle Großeltern kennengelernt?

Skizzierung des Stammbaums mit Markierungen für Pankreaskarzinome sowie weitere Tumorerkrankungen:

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Univ. Prof. Dr. Attila Felinger (Universität Pécs, Ungarn)

Univ. Prof. Dr. Ferenc Gallyas (Universität Pécs, Ungarn)

Univ. Prof. Dr. István Kiss (Universität Pécs, Ungarn)

Univ. Prof. Dr. Gábor Kumánovics (Universität Pécs, Ungarn)

Univ. Prof. Dr. András Lukács (Universität Pécs, Ungarn)

Univ. Prof. Dr. med Dóra Reglődi (Universität Pécs, Ungarn)

Univ. Prof. Dóra Zelena (Universität Pécs, Ungarn)

Prof. Dr. med. Ralf Benndorf (Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. med. Sören Gatermann (Ruhr-Universität Bochum)

PD Dr. med. Jürgen Hölzer (Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. med. Peter Reusch (Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel (Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. Nina Timmesfeld (Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. med. Horst Christian Vollmar (Ruhr-Universität Bochum)

Prof. Dr. med. Ulrich Cirkel (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Bernhard Erdlenbruch (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. sc. Ulrich Klaus Fetzner (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Carsten Gartung (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Martin Griesshammer (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Dietrich Henzler (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

PD Dr. med. Hans-Joachim Hettlich (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Ulrich J. Knappe (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Heinz-Jürgen Lakomek (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Hansjürgen Piechota (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Jörg Radermacher (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Reinbold (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

PD Dr. med. Dr. med. dent. Martin Scheer (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Peter Schellinger (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Udo Schneider (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Martin Schrader (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Rudolf Stadler (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Dr. med. Heinrich Walter (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Marcus Wiemer (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Günther Winde (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Prof. Dr. med. Johannes Zeichen (Ruhr-Universität Bochum, OWL)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die zu der Erstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Berthold Gerdes, meinem Doktorvater, der die Idee zu dieser Arbeit hatte und dies ermöglicht hat. Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Prof. Dr. Ulrich Klaus Fetzner und Ioannis Dimopoulos, die mich durch ihre wissenschaftliche Erfahrung angeleitet haben.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt meinen Eltern. Sie haben diesen Weg ermöglicht und mich bis hierher stets begleitet und unterstützt.