

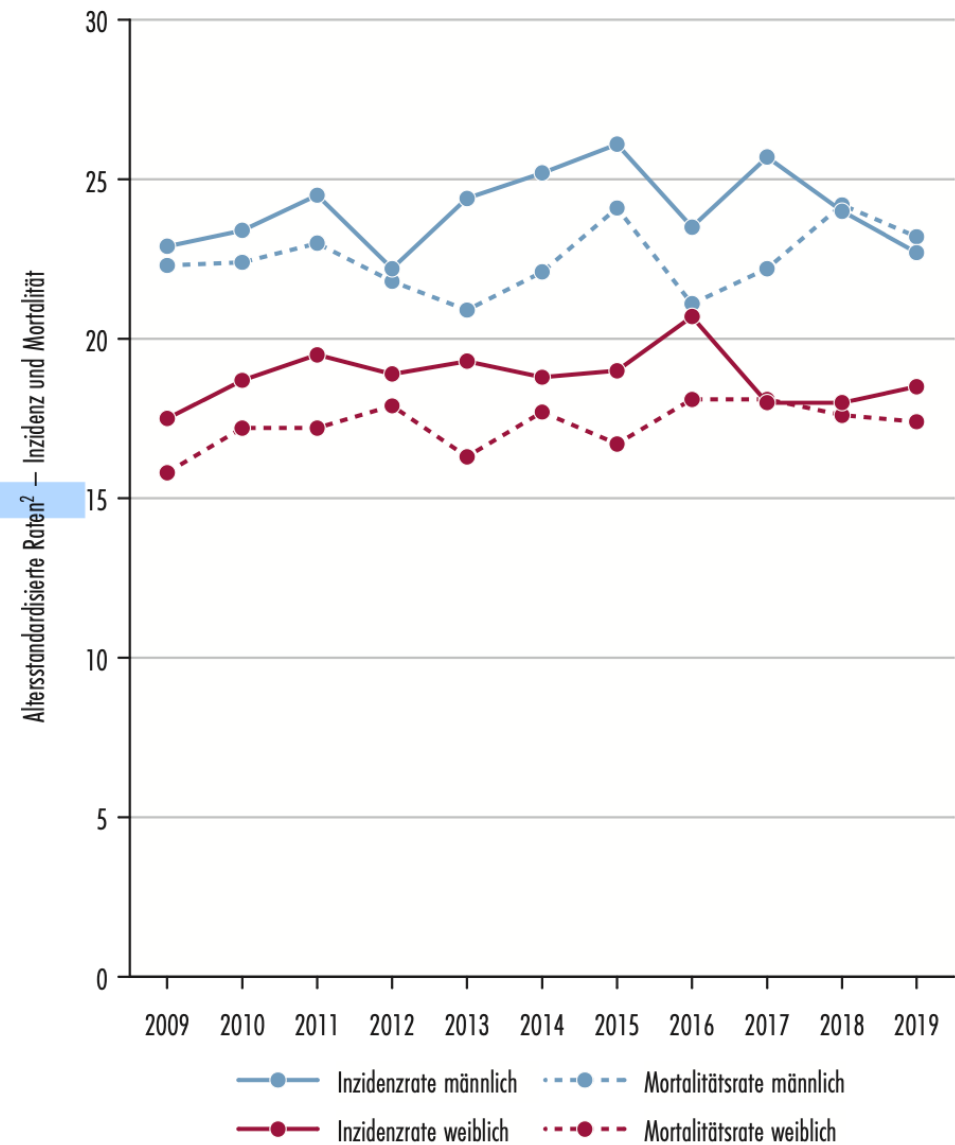
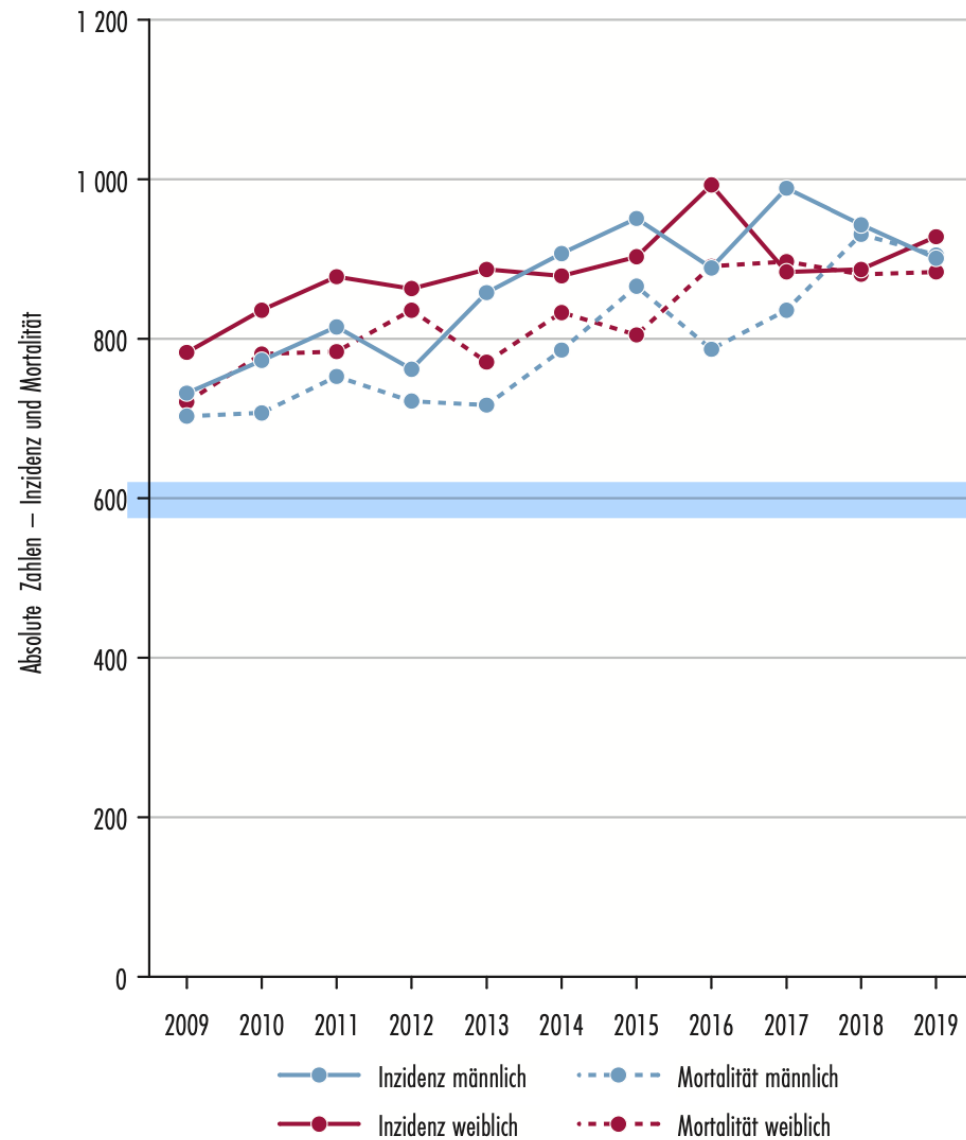
Pancreate à Io: Georgio Wirfung M.D. plurics observati

**Liquid Biopsy, Proteinmarker, EUS -
können wir endlich das Pankreaskarzinom
rechtzeitig diagnostizieren ?**

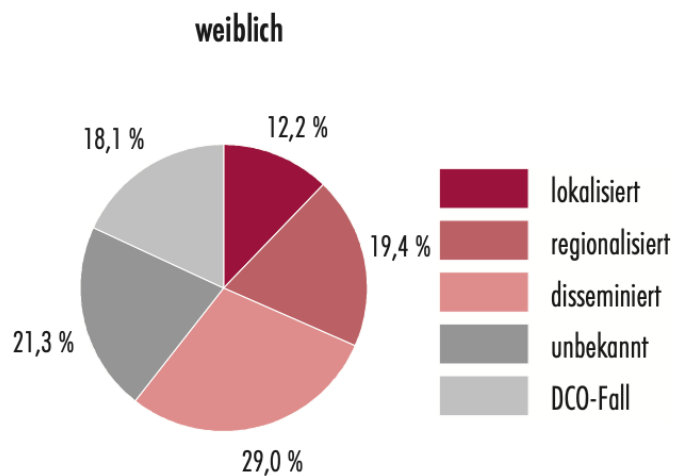
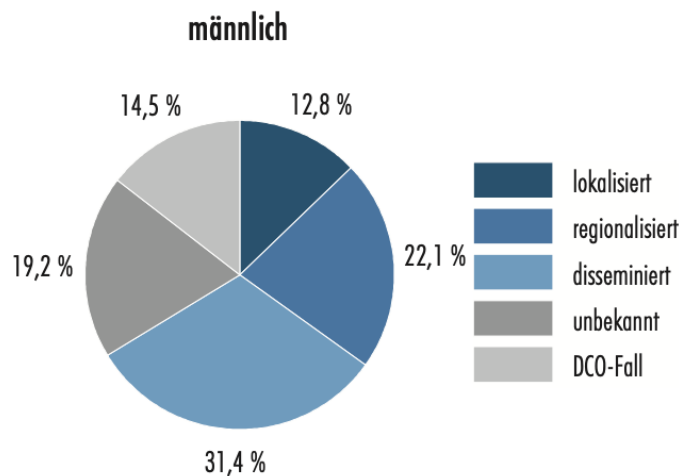
Rainer Schöfl

Postgraduiertenkurs 2023

Entwicklung der bösartigen Neubildungen der Bauchspeicheldrüse¹, Österreich ab 2009



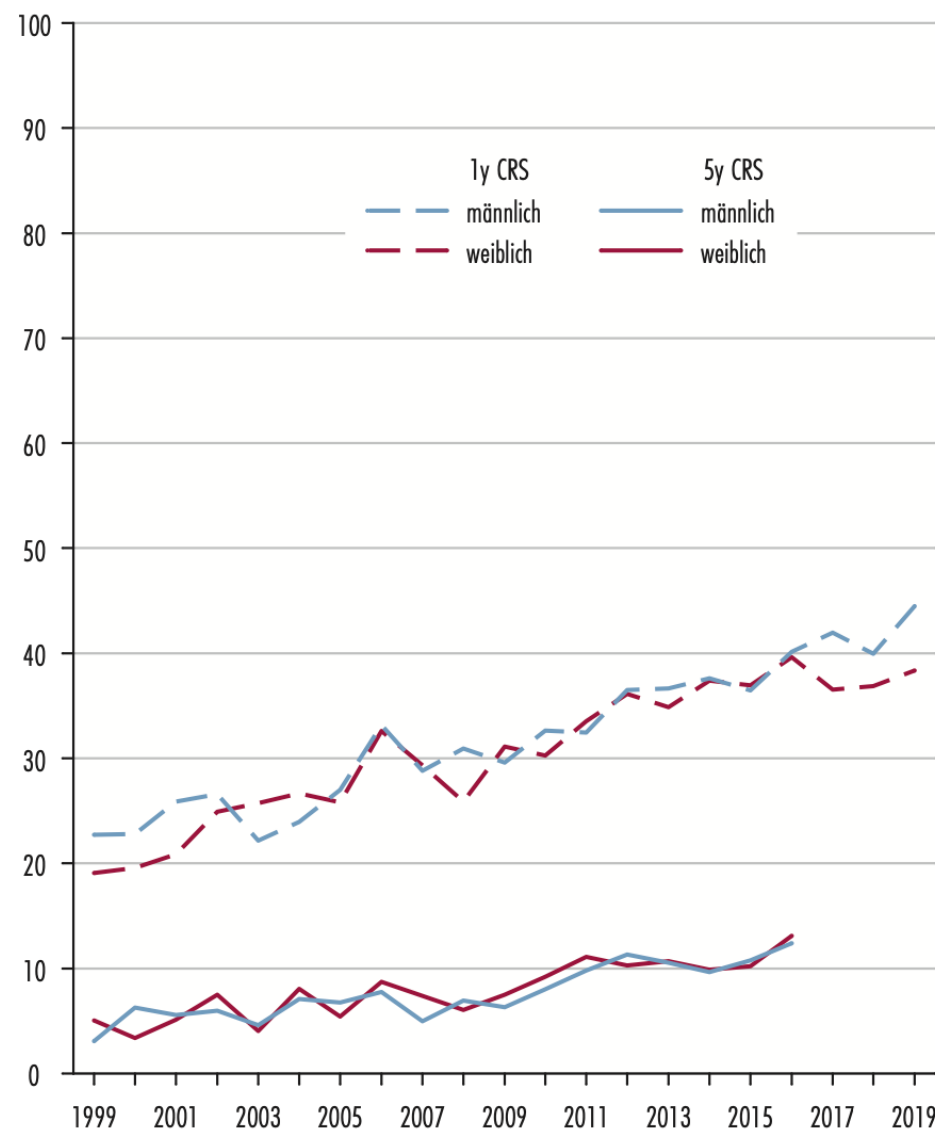
Tumorstadium, Bauchspeicheldrüse¹, 2017–2019



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 19.01.2022) und Todesursachenstatistik. – 1) ICD-10: C25.

Entwicklung des relativen Überlebens¹ (CRS), Bauchspeicheldrüse²

nach Geschlecht, in Prozent



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 19.01.2022) und Todesursachenstatistik. – 1) Ende des Follow-up 31.12.2020. – 2) ICD-10: C25.

Eur J Radiol 2017; 92: 17-23

Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy

James Toft, William J Hadden, Jerome M Laurence et al.

52 Studien	Sensitivität	Spezifität
MRI	93%	89%
EUS	91%	86%

eigene Daten	Sensitivität	Spezifität
EUS + FNB	89%	100%

Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection

Johannes F Fahrman, Max Schmidt, Xiangying Mao et al. (USA)

- 175 Pat. bis zu 5a vor Diagnose eines Pankreaskarzinoms und 875 gematchte Kontrollen
- 129 mit resektablem Pankreaskarzinom, 275 Kontrollen (100 Gesunde, 50 CP, 125 Zysten)

CA19-9 0-6mo vor Dx	Sensitivität	Spezifität
alle	60%	99%
frühe Stadien	50%	99%

resezierbare Paca	Sensitivität	Spezifität
gesund	64%	99%
chronische Pankreatitis	46%	99%
Pankreaszysten	30%	99%

Gut 2018; 67(1): 128–137.

Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis

Julia Mayerle, Holger Kalthoff, Regina Reszka et al. and Markus M Lerch

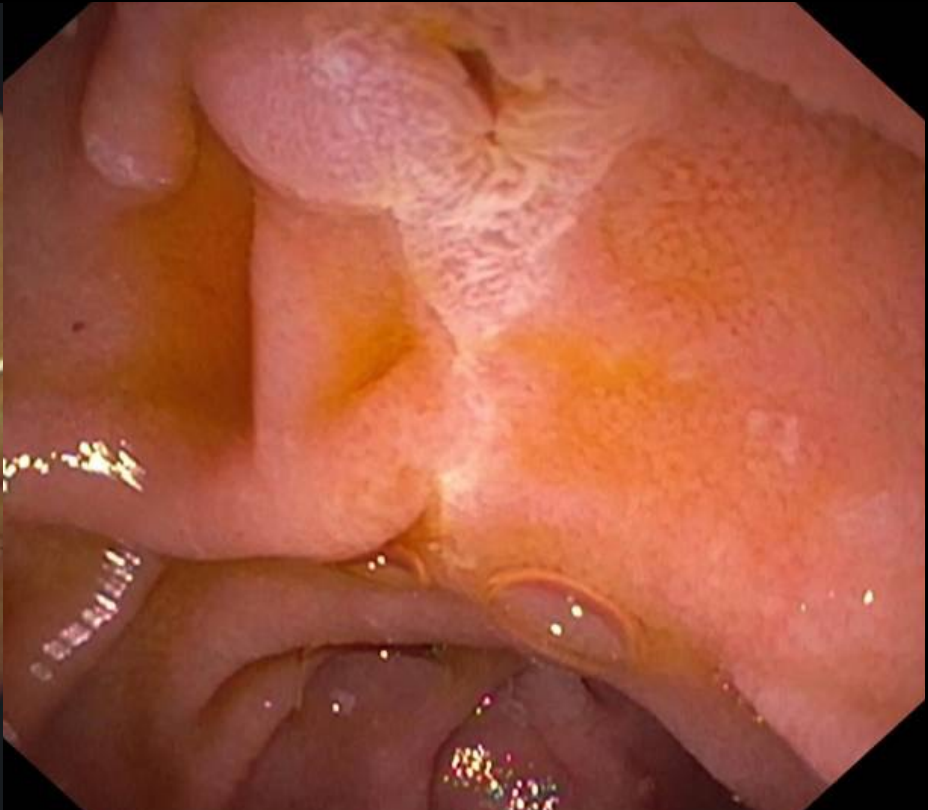
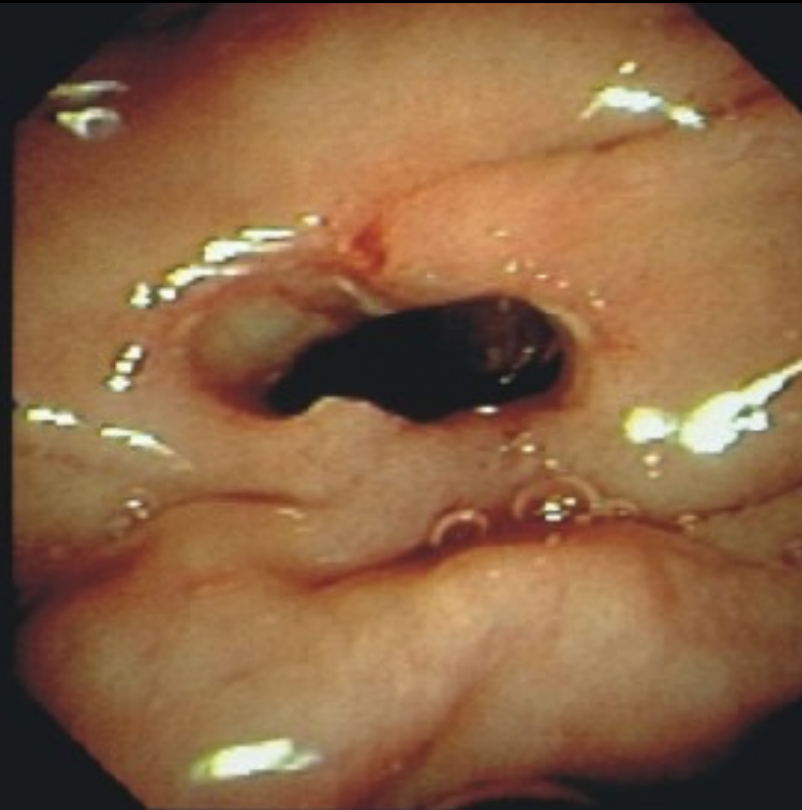
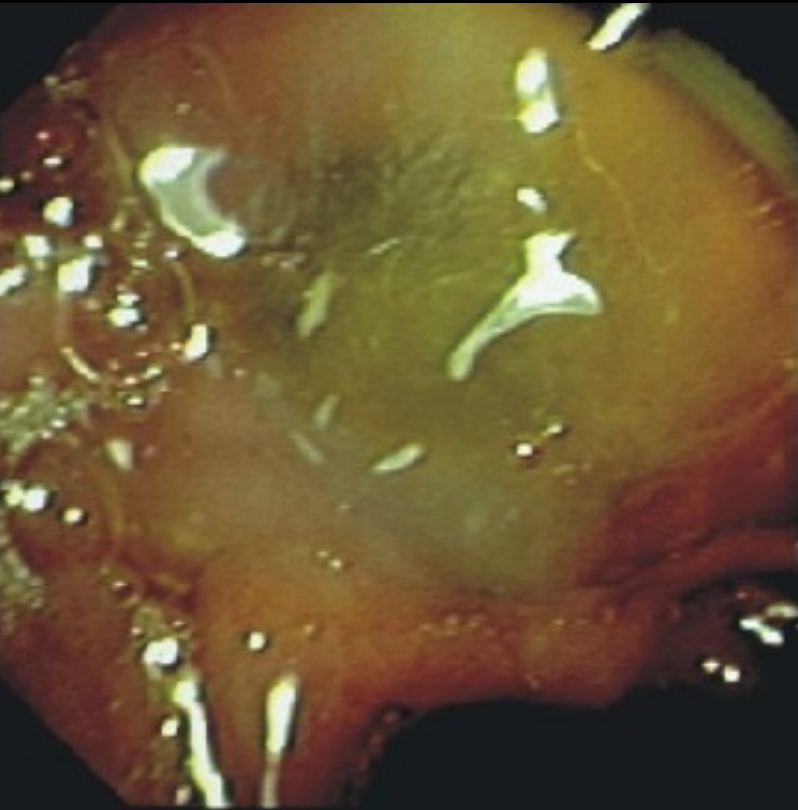
- **Biomarker-Signatur** (9 Metabolite und CA19-9) **unterscheidet PDAC von der CP** im Trainingsset **mit einer AUC von 0.96**
- in Patienten mit **CP** und einem **erhöhten Karzinomrisiko** (kumulative Inzidenz 1.95%) zeigte diese Biomarker-Signatur einen **NPV** von **99.9%** (Trainingsset) und **99.8%** (Testset)
- **kosten-effektiv** ist das dann, wenn die Sensitivität eines Tests 88% übersteigt mit einer Spezifität von 85% - was hier erstmals der Fall ist

- **MIC1, MUC5AC**
- **Speichel-RNA, Serum-microRNA**
- **Fluoreszenz in situ Hybridisierung FISH**
- **nextgeneration sequencing NGS** aus Stenose-Material
- **genomic alterations** in KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, PIK3CA, GNAS aus Bürsten-Material
- **DNA Methylierung** von Tumor-Suppressor-Genen
- **(ct-DNA und miRNA** sind Marker für schlechte Prognose und LN-Meta)

Inzidenz 20/100.000/a	richtig pos.	falsch pos.	richtig neg.	falsch neg.
MRI	18,6	10.998	88.982	1,4
CA19-9	12,0	1.000	98.980	8,0
MRI + CA19-9	19,4	11.998	87.982	0,6
MRI + CA19-9 + evtl. EUS-FNB	17,3	-	99.980	2,7

... also auf in die Risikogruppen ...

- **Zysten** (IPMNs, muzinöse Zystadenome, SPT/Frantz)
- **chronische Pankreatitis** (PRSS1, SPINK1, CFTR et al., juvenil, alle ?)
- **familiär Belastete** (vor allem FDRs, junge <50)
- **Raucher, Diabetiker** (zu viele)
- **genetische Syndrome** (BRCA, FAMM (p16/CDKN2A), Peutz Jeghers (STK11/LKB1), Lynch, MEN1 ...)



Are any of the following "high-risk stigmata" of malignancy present?
 i) obstructive jaundice in a patient with cystic lesion of the head of the pancreas, ii) enhancing mural nodule ≥ 5 mm, iii) main pancreatic duct ≥ 10 mm

Yes

Consider surgery, if clinically appropriate

No

Are any of the following "worrisome features" present?
Clinical: Pancreatitis ^a
Imaging: i) cyst ≥ 3 cm, ii) enhancing mural nodule < 5 mm, iii) thickened/enhancing cyst walls, iv) main duct size 5-9 mm, v) abrupt change in caliber of pancreatic duct with distal pancreatic atrophy, vi) lymphadenopathy, vii) increased serum level of CA19-9, viii) cyst growth rate ≥ 5 mm / 2 years

If yes, perform endoscopic ultrasound

Are any of these features present?
 i) Definite mural nodule(s) ≥ 5 mm ^b
 ii) Main duct features suspicious for involvement ^c
 iii) Cytology: suspicious or positive for malignancy

Yes

No

What is the size of largest cyst?

Inconclusive

<1 cm

1-2 cm

2-3 cm

>3 cm

CT / MRI in 6 months, then every 2 years if no change

CT / MRI 6 months x 1 year yearly x 2 years, then lengthen interval up to 2 years if no change

EUS in 3-6 months, then lengthen interval up to 1 year, alternating MRI with EUS as appropriate. Consider surgery in young, fit patients with need for prolonged surveillance

Close surveillance alternating MRI with EUS every 3-6 months. Strongly consider surgery in young, fit patients

Gut 2018; 67(5): 789-804

European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms

European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas

Worrisome Features

- Wandverdickung
- DM > 4cm
- Wachstum >5mm/a
- Hauptgang 5-9mm
- Hauptgang-Kalibersprung
- perfundiertes Knötchen <5mm
- CA19-9 >37 U/ml
- akute Pankreatitis
- neuer DM

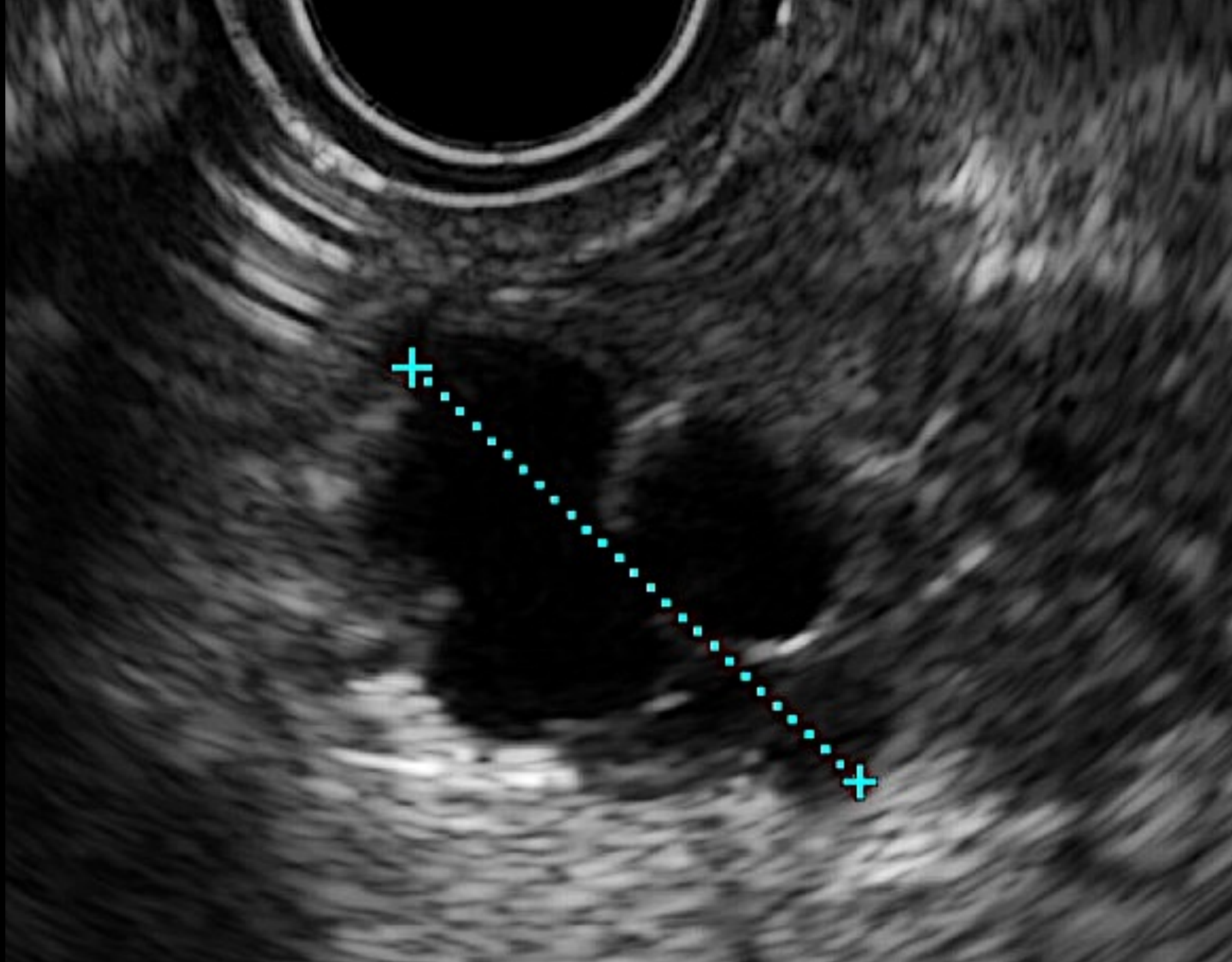
**relative OP-Indikation:
1 WF, wenn fit; sonst 2**

High Risk Stigmata

- Verschlussikterus
- Hauptgang >10mm
- murales perfundiertes Knötchen >5mm
- Zytologie: HGIEN

absolute OP-Indikation







Größe 7cm, Lokalisation Cauda



Punktion: CEA >15.000ng/ml,
Lipase 332U/l, Zyto inkonklusiv

Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms

Hiroki Oyama, Minoru Tada, Kaoru Takagi et al. (J)

- Auftreten von IPMN-bezogenen Karzinomen und begleitenden duktalem Adenokarzinomen über 20 Jahre bei 1404 konsekutiven Patienten (52% w; mittleres Alter 67.5a) mit Seitenast-IPMN
- zur Differenzierung IPMN-bezogener und begleitender Karzinome, GNAS und KRAS durch PCR bestimmt
- 68 pankreatische Karzinome (38 IPMN-bezogen und 30 begleitend)

- **Gesamt-Inzidenz-Raten:**

in 5 Jahren	3.3%
in 10 Jahren	6.6%
in 15 Jahren	15.0%

Gut 2018; 67(12): 2131-2141

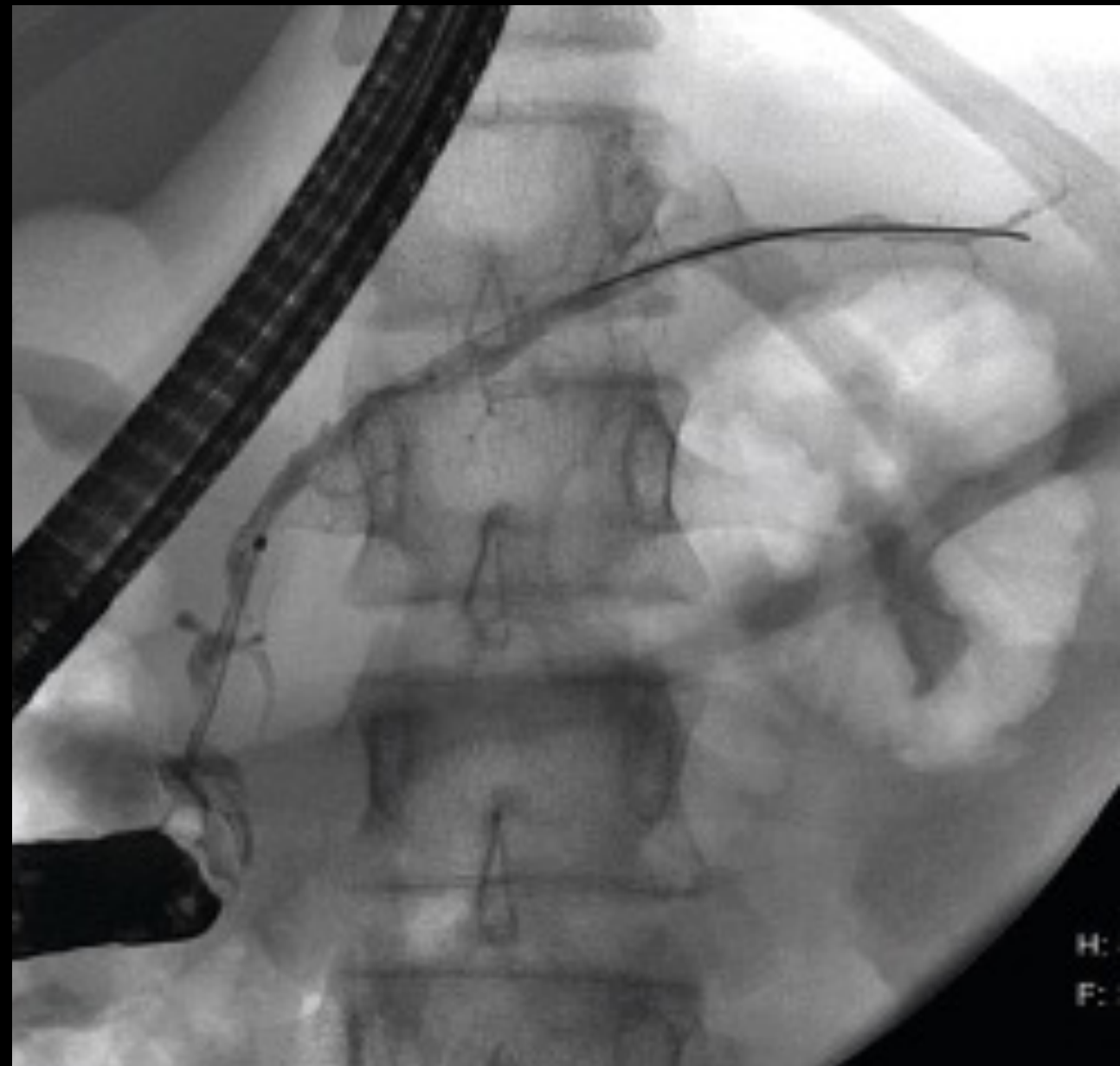
Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia.

Singhi AD, McGrath K, Brand RE et al.

- Mutationen in *KRAS/GNAS* sind hoch spezifisch für IPMNs und Muzinöse Zystadenome (MCAs), während *TP53/PIK3CA/PTEN* Mutationen mit malignen Tumoren assoziiert sind
- 102 Patienten, die daraufhin operiert wurden
- ***KRAS/GNAS* Mutationen** in 56 (100%) IPMNs and 3 (30%) MCNs, entsprechend **89% Sensitivität** und **100% Spezifität** für eine **muzinöse Pankreaszyste**
- Kombination von ***KRAS/GNAS*** und ***TP53/PIK3CA/PTEN* Mutationen** hatten eine **89% Sensitivität** und **100% Spezifität** für eine **fortgeschrittene Neoplasie**

Hereditäre/familiäre chronische Pankreatitis

- **PRSS1, SPINK1, CFTR** Standard
 - PRSS1 = kationisches Trypsinogen1
 - SPINK1 = serine protease inhibitor Kazal-type 1
 - CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
- **CTRC, CLDN2, CPA1, CEL, CTRB1-CTRB2** advanced
 - CTRC = Chymotrypsin C = Caldecrin
 - CLDN = Claudin
 - CPA1 = Carboxypeptidase A1
 - CEL = Carboxyethyl)-L-lysine
 - CTRB = C-terminale Recombinase bindende Region von BRCA2
- Karzinom-Risiko 40-70% lebenslang
- MR oder EUS (abwechselnd?) ab 30 (?) bis ? mit CA19-9
- (und zukünftig Metabolom-Panel?)



H:
F:

Gut 2020; 69(1): 7-17

Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium.

Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. (Johns Hopkins Baltimore)

Indikationen:

- **zwei Blutsverwandte** (davon einer erstgradig) oder **einer <50**
- **Keimbahnmutationen** (BRCA1/2, FAMM (p16/CDKN2A), PJS (STK11/LKB1), Lynch, MEN1)

Methoden:

- bei familiärem Risiko soll **Überwachung mit 50** oder **10 Jahre vor dem jüngsten Betroffenen** begonnen werden
- mit **Endoskopischem Ultraschall oder MRI/MRCP**, abwechselnd?
- **jährlich**, solange keine Risikoläsionen vorliegen

Risiko für Pankreaskarzinom und Screening-Empfehlung

	LZ-Risiko	RR	Empfehlung
hereditäre Pankreatitis	40%	30x	hoch
Peutz Jeghers Syndrom	25%	20x	hoch
FAMM	25%	20x	hoch
familiäres Paca (1-2 FDR)	5-15%	4-10x	mittel +
Lynch-Syndrom	bis zu 12%	bis zu 8,6x	mittel +
chronische Pankreatitis	5%	4x	mittel -
neuer DM 2 >50a	3%	2x	mittel -
BRCA2	5%	3,5x	mittel -
sporadisch	1,3%	1x	niedrig

Gastroenterology 2021 Oct 19; S0016-5085(21)03651-9.

Timeline of development of pancreatic cancer and implications for successful early detection in high-risk individuals

Kasper A Overbeek, Michael G Goggins, Mohamad Dbouk, et al. (NL, USA, ESP, AUS)

- retrospectively examined development of pancreatic abnormalities in high-risk individuals from serial prediagnostic imaging tests in 16 international surveillance programs
- 2552 high-risk individuals under surveillance, **28 (1%)** developed neoplastic progression to PC or high-grade dysplasia during median **29mo**
- **13/28** presented with a new lesion of median 15 mm median 11 months after a prior exam, but **77% had already progressed** beyond the pancreas
- **15/28** had neoplastic progression in a previously detected lesion (12 cystic, 2 indeterminate, 1 solid), **73% had progressed** beyond the pancreas

Gastroenterology 2018 Sep; 155(3): 740-751

Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance.

Canto MI, Almario JA, Schulick RD et al. (USA)

- 354 at high risk for PDAC (genetics, family history), follow-up 5.6a
- EUS, then surveillance with EUS, MRI and/or CT
- incidence of PDAC, PANIN3 or IPMN with HGD ?

- neoplastic progression in 24 (14 PDAC, 10 HGD) **(7%) = 1.6%/a**

- worrisome features or rapid cyst growth detected in 68 **(19%)**
- worrisome features before diagnosis of PDAC or HGD in **93%**

- **85%** PDACs detected during surveillance were **resectable** and **survived >3a**
- median time from baseline until PDAC diagnosis 4.8a

Scand J Surg 2017; 106(1): 54-61

The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience

H Seppänen, A Juuti, H Mustonen et al.

- all pancreatic resections performed at Helsinki University Hospital and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma patients during 2000-2013
- 853 patients undergoing pancreatic surgery, 68% pancreaticoduodenectomies, 21% distal resections, 3% total pancreatectomies and 6% other procedures.
- mortality after pancreaticoduodenectomy was 2.1%
- clinically relevant B/C fistula rate was 7% after pancreaticoduodenectomy and 13% after distal resection and re-operation rate was 5%
- 5- and 10-year survival rates for pancreatic ductal adenocarcinoma were 22% and 14%
- for T1-2, N0 and R0 tumors, survival rates were 49% and 31%
- carbohydrate antigen 19-9 >75 kU/L, carcinoembryonic antigen >5 µg/L, N1, lymph-node ratio >20%, R1, and lack of adjuvant therapy were independent risk factors for decreased survival

die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten

waren 22% und 14%,

für T1-2 N0 und R0 Tumore **49%** und **31%**

Fazit

- globales Screening nicht effektiv und nicht effizient
- die in Risikogruppen-Überwachungsprogrammen entdeckten Pankreaskarzinome sind meist operabel und überleben länger, aber Mortalitätsreduktion und Kosteneffizienz?
- Zysten: MD-IPMN, MCA und SPT operieren, BD-IPMN überwachen (nach Fukuoka)
- familiäres Pankreaskarzinom (zwei Verwandte, davon einer FDR o. <50) überwachen
- chronische Pankreatitis überwachen, wenn vor dem 30. LJ begonnen
- bestimmte Syndrome überwachen
- dzt. Überwachung = jährliches MR oder EUS plus CA19-9; Beginn? Ende?
- chirurgische Ergebnisse besser als ihr Ruf

Cancers 2021 Jul 8; 13(14): 3431

Micro- and Mycobiota Dysbiosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Development

Ruben Bellotti, Cornelia Speth, Timon E Adolph, Cornelia Lass-Flörl, Maria Effenberger, Dietmar Öfner, Manuel Maglione (A)

- recent findings suggest a tumor-promoting role of micro- and mycobiome alterations in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma
- despite the high inter-individual variability studies identify specific microbial signatures in PDAC patients:
 - including **Porphyromonas gingivalis**, **Fusobacterium nucleatum** or **Proteobacteria**
 - role of **Helicobacter spp.** remains unclear
 - recent isolation of **Malassezia globosa** from PDAC tissue suggests also the mycobiota as a player of tumorigenesis