

# Rehabilitierung von CA19-9 im Screening auf Pankreaskarzinome

## Autor

- Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl - Ordensklinikum Linz

## Inhaltsverzeichnis

### **Lead-time trajectory of ca19-9 as an anchor marker for pancreatic cancer early detection.**

Gastroenterology 2021; 160:1373-83

Fahrmann JF, Schmidt CM, Mao X, Irajizad E, Loftus M, Zhang J, Patel N, Vykoukal J, et al.

**BACKGROUND & AIMS:** There is substantial interest in liquid biopsy approaches for cancer early detection among subjects at risk, using multi-marker panels. CA19-9 is an established circulating biomarker for pancreatic cancer; however, its relevance for pancreatic cancer early detection or for monitoring subjects at risk has not been established.

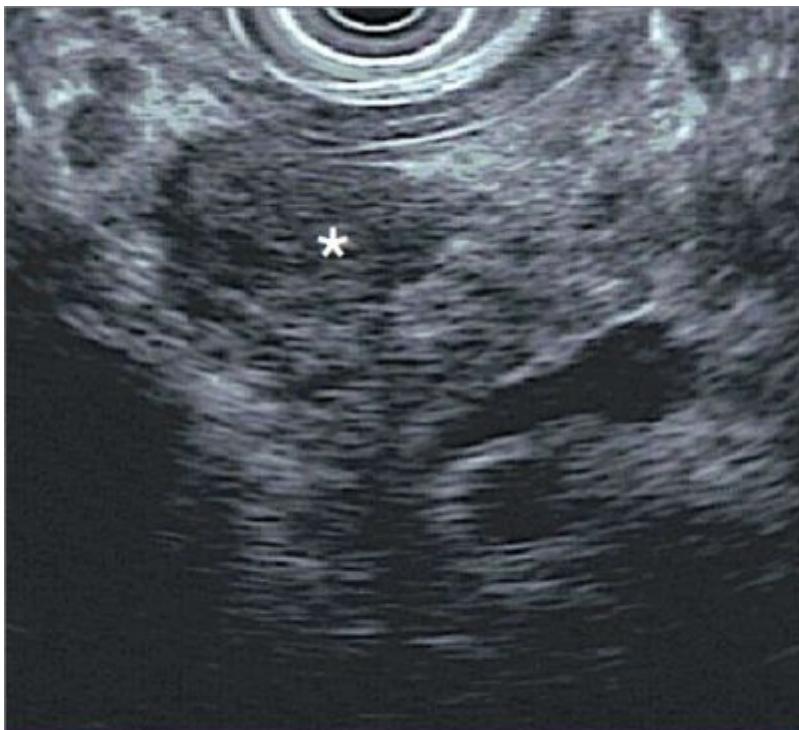
**METHODS:** CA19-9 levels were assessed in blinded sera from 175 subjects collected up to 5 years before diagnosis of pancreatic cancer and from 875 matched controls from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. For comparison of performance, CA19-9 was assayed in blinded independent sets of samples collected at diagnosis from 129 subjects with resectable pancreatic cancer and 275 controls (100 healthy subjects; 50 with chronic pancreatitis; and 125 with noncancerous pancreatic cysts). The complementary value of 2 additional protein markers, TIMP1 and LRG1, was determined.

**RESULTS:** In the PLCO cohort, levels of CA19-9 increased exponentially starting at 2 years before diagnosis with sensitivities reaching 60% at 99% specificity within 0 to 6 months before diagnosis for all cases and 50% at 99% specificity for cases diagnosed with early-stage disease. Performance was comparable for distinguishing newly diagnosed cases with resectable pancreatic cancer from healthy controls (64% sensitivity at 99% specificity). Comparison of resectable pancreatic cancer cases to subjects with chronic pancreatitis yielded 46% sensitivity at 99% specificity and for subjects with noncancerous cysts, 30% sensitivity at 99% specificity. For prediagnostic cases below cutoff value for CA19-9, the combination with LRG1 and TIMP1 yielded an increment of 13.2% in sensitivity at 99% specificity ( $P = .031$ ) in identifying cases diagnosed within 1 year of blood collection.

**CONCLUSION:** CA19-9 can serve as an anchor marker for pancreatic cancer early detection applications.

**Eine**

Seit gut 25 Jahren predige ich in meiner Umgebung, CA19-9 nicht als Vorsorge- bzw. Früherkennungswerkzeug zu verwenden. Anhand dieser Arbeit muss ich zugeben, dass ich mich geirrt habe.



**Abb. 1: Relativ kleines Pankreaskopfkarzinom in der ventralen Anlage**

**Entgegnung:**

Seit gut 25 Jahren predige ich in meiner Umgebung, CA19-9 nicht als Vorsorge- bzw. Früherkennungswerkzeug zu verwenden. Anhand dieser Arbeit muss ich zugeben, dass ich mich geirrt habe.

Die US-Autoren haben zwei Studien durchgeführt und in einer Publikation vorgelegt. In der ersten Studie hat man die Teilnehmer einer globalen Vorsorge-Kohorte (PLCO-Kohorte, n=155.000, Alter 55-74) herangezogen, die im Laufe von 5 Jahren immer wieder Blutabnahmen mit CA19-9-Bestimmung hatten. Jene, die ein Pankreaskarzinom entwickelten (n=175) wurden mit jenen, die gesund blieben (n=875), verglichen. Dabei hat man vor allem auf den Zeitvorsprung geachtet, wann CA19-9 vor der Pankreaskarzinomdiagnose zu steigen begann. In der zweiten Studie hat man eine Kohorte neu diagnostizierter resektabler Pankreaskarzinome (n=129) mit Kollektiven von chronischer Pankreatitis (n=50), operierten IPMNs mit und ohne Karzinom (n=125) und gesunden Kontrollen (n=100) verglichen, um das Potential der Abgrenzung gegenüber benignen Pankreasernkrankungen, die im ersten Kollektiv nicht enthalten waren, mit CA19-9 auszuloten.



Abb. 2: Muzinöses Zystadenom mit suspektem soliden Anteil

CA19-9 hat in dieser amerikanischen multizentrischen Untersuchung für Pankreaskarzinome 6-12 Monate vor Diagnose mit 24,3% und 0-6 Monate vor Diagnose mit 60% keine schlechte Sensitivität bei einer in diesem Setting generell geforderten Spezifität von 99%. Sieht man sich nur lokalisierte (= später gut resektable) Karzinome an, so betrug die Sensitivität 1-2 Jahre vor Diagnose 12,5%, 0-1 Jahr davor 15,4% und 0-6 Monate vorher 50%. Fortgeschrittene Karzinome hatten 6-12 Monate vor Diagnose ähnlich hohe CA19-9-Spiegel wie lokalisierte Karzinome 0-6 Monate vor Diagnose. Das zeigt, dass das „window of opportunity“ für eine Früherkennung mit CA19-9 vorhanden, aber mit im Schnitt ca. 6 Monaten kurz ist. Das könnte Einfluss auf Kontrollabstände einer Überwachung bei Risikopatienten haben.

Auch in der Auffindung eines Pankreaskarzinoms in einer chronischen Pankreatitis (46%) und in Organen mit zystischen Läsionen (37,5%) war die Sensitivität noch immer hilfreich. IPMNs mit Malignität wurden aus allen IPMNs mit 27,3% Sensitivität detektiert. Die zusätzlichen Marker LRG1 und TIMP1 konnten noch zusätzlich 5 Fälle (13% Sensitivität) finden, wenn CA19-9 normal blieb.



Abb. 3: Fehldiagnose Karzinom im EUS ohne präoperative FNA, OP: chronische Pankreatitis

## Was macht man jetzt mit dieser Information?

Was Sie machen, müssen Sie entscheiden, solange es bei uns (im Unterschied zu den USA) noch keine definitiven Früherkennungs-Richtlinien gibt. Ich werde CA19-9 wieder zu einem fixen Bestandteil der Kontrolluntersuchungen von Patienten mit familiärer Pankreaskarzinombelastung, mit zystischen Pankreastumoren, mit chronischer Pankreatitis, mit genetischen Syndromen und mit neu auftretendem Diabetes über 50 machen. Über die Wahl des Kontrollintervalls von CA19-9 bin ich mir noch nicht im Klaren.

Bedenken muss man, dass 10% der Patienten mit Pankreaskarzinom kein CA19-9 exprimieren können (genetisch bedingter Fucosyltransferase-Mangel). Das unterstreicht den Bedarf nach weiteren kombinierbaren Markern, wie hier LRG1 und TIMP1. Andere Marker-Panels sind schon früher beschrieben worden (CancerSEEK, DNA-Methylierungsmuster).

CA19-9 wird nicht immer anspringen, aber es könnte in Zukunft zum Rückgrat einer Pankreaskarzinom-Frühdiagnostik mit „liquid biopsy“ werden, neben den derzeit favorisierten bildgebenden Verfahren Endosonographie und Kernspintomographie, die dann zu Bestätigungstests würden oder für Hochrisiko-Individuen reserviert wären.

Interessenkonflikte: Keine

*Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl*