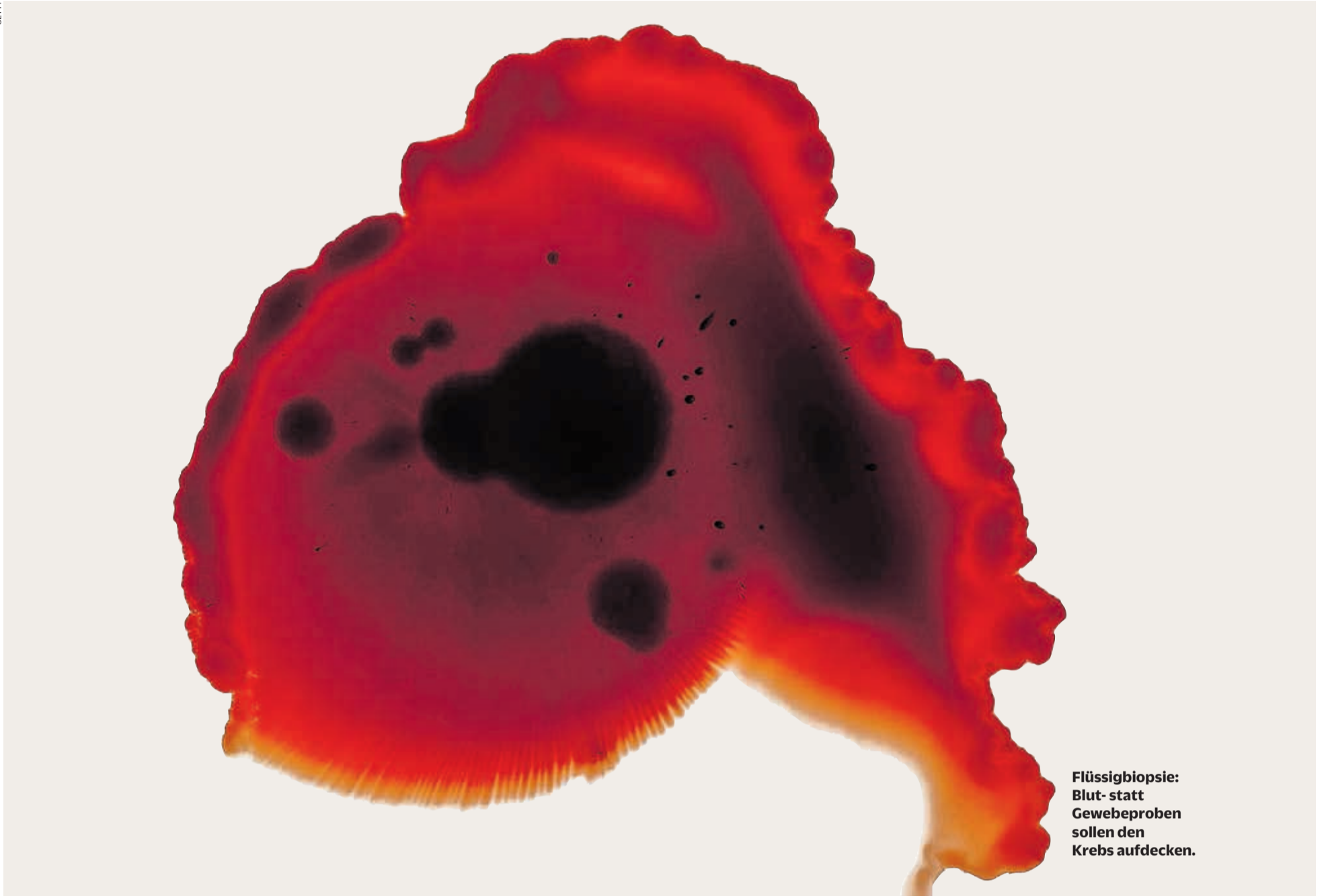




YVAN WALAT / EPA / KEYSTONE

Notre-Dame
Überraschung beim
Wiederaufbau der
Kathedrale **49**

Wald im Klimastress
Neue Baumarten
sollen den Schweizer
Wald retten **47**



Flüssigbiopsie:
Blut- statt
Gewebebe-
proben
sollen den
Krebs aufdecken.

Krebs entdecken, bevor er wirklich da ist

Bluttests können Krebserkrankungen aufspüren, lange bevor Menschen Symptome entwickeln. Die «Flüssigbiopsie» wird die Krebsmedizin stark verändern. **Von Theres Lüthi**

Es sind ernüchternde Erkenntnisse, die britische Forschende diese Woche im renommierten Fachjournal «Nature» präsentierten. In einer umfassenden Analyse beschreiben sie den Vorgang der Metastasenbildung bei Patienten mit Lungenkrebs und zeigen, wie es den Krebszellen gelingt, mit schier unendlichen Möglichkeiten sich immer wieder zu verändern und weiter auszubreiten. Die Studie verdeutlicht die Ohnmacht der Krebsmedizin gegenüber einer Krankheit, die jedes Jahr rund 10 Millionen Todesopfer fordert. Über 90 Prozent der krebsbedingten Todesfälle rühren daher, dass die Krankheit zu spät entdeckt wird, in einem Stadium, in dem sich bereits Ableger gebildet haben.

In einer nicht allzu fernen Zukunft könnten solche späten Diagnosen aber der Vergangenheit angehören. Forscherinnen und Forscher weltweit arbeiten daran, mithilfe von Bluttests Krebs früher zu entdecken. Das Verfahren nennt sich «Liquid Biopsy» oder «Flüssigbiopsie»: Blut- statt Gewebe-

proben sollen den Krebs aufdecken. «Man möchte die Tumoren bereits im Stadium T1 erkennen - oder besser noch: Man will schon die Vorstufen, die zu Krebs werden, erwischen», sagt Klaus Pantel, Direktor des Instituts für Tumorbiologie am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf und einer der Pioniere auf dem Gebiet. «Diese Tests werden in den nächsten Jahren wahrscheinlich ziemlich breit auf den Markt kommen.»

Erhält jemand eine Krebsdiagnose, wird das Stadium ermittelt. Bei den Stadien T1 und T2 handelt es sich um kleine bis mittelgrosse Tumoren, die in der Regel örtlich begrenzt sind. Sie lassen sich operativ meist gut entfernen, die Patientinnen und Patienten gelten oft als geheilt. Grössere Karzinoime im klinischen T-3-Stadium dagegen haben oft bereits die Lymphknoten erreicht und jene im klinischen T-4-Stadium zusätzlich Fernmetastasen gebildet. Je weiter fortgeschritten das Stadium, umso aufwendiger ist die Therapie und umso schlechter sind die Prognosen. Und umgekehrt: Je früher ein Tumor gefunden wird, desto grösser sind die Aussichten auf Heilung.

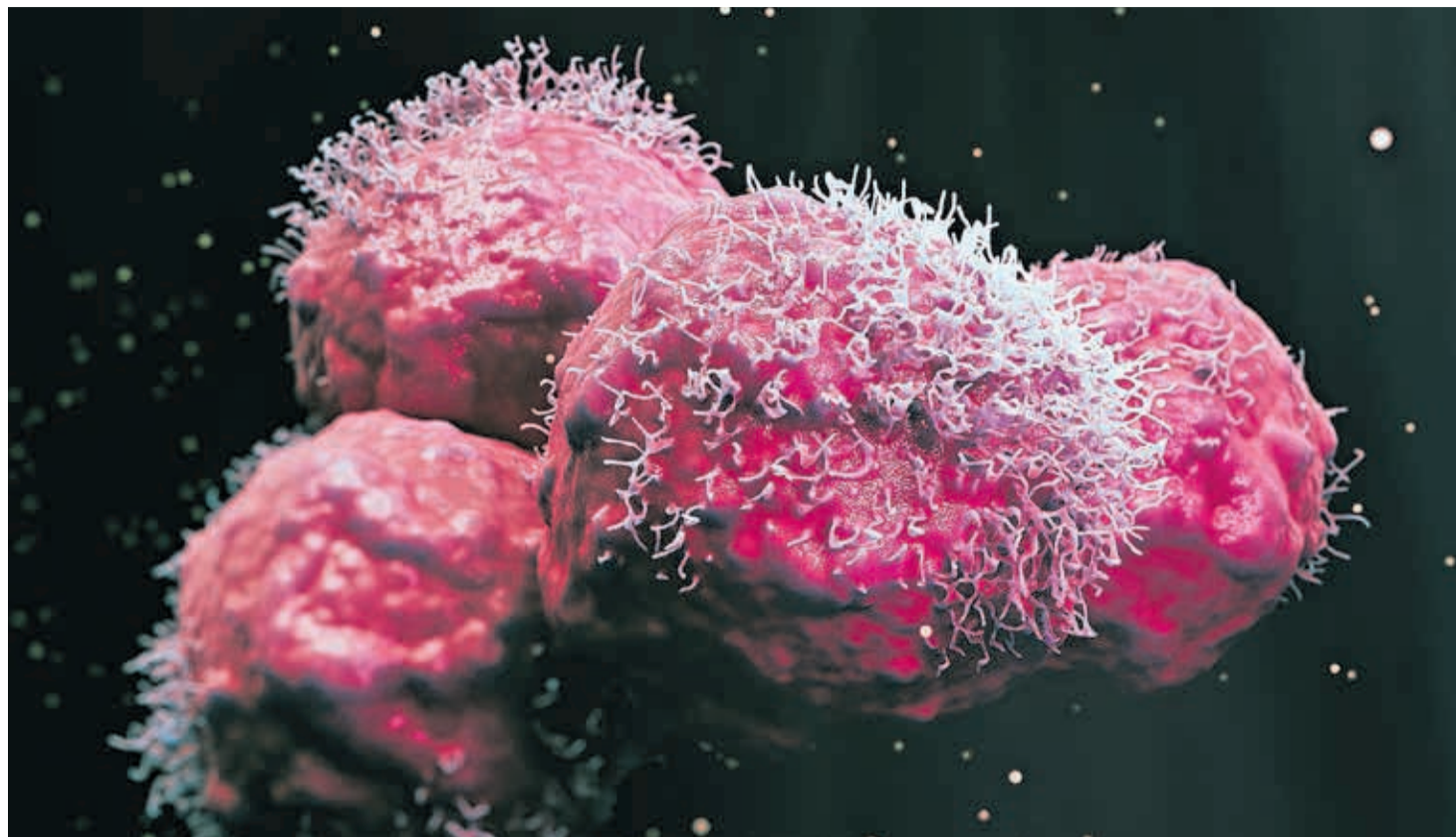
Der Test kann über fünfzig verschiedene Krebsarten erkennen, für die es heute keine Früherkennung gibt.

Genau hier setzen Flüssigbiopsien an. Für die meisten Krebsarten gibt es heute keine Früherkennung, und viele - wie etwa Leber-, Lungen- oder auch Bauchspeicheldrüsenkrebs - verursachen in frühen Stadien nur unspezifische oder gar keine Symptome. Entwickelt zum Beispiel jemand plötzlich eine Gelbsucht oder einen Diabetes und erhält die Diagnose Bauchspeicheldrüsenkrebs, hat sich dieser längst im Körper ausgebreitet. «Über 90 Prozent der Menschen mit dieser Diagnose sterben innerhalb von einem Jahr, nur etwa 5 Prozent der Fälle werden frühzeitig entdeckt», sagt Pantel. «Wenn wir diese Zahl verdoppeln oder verdreifachen könnten, wäre das schon ein Riesenerfolg.»

Gelingen könnte dies, weil Tumoren bereits früh in der Entwicklung Spuren im Blut absondern, lange bevor sie Beschwerden machen oder mit herkömmlicher Bildgebung sichtbar werden. Die Flüssigbiopsie zielt darauf ab, diese tumorspezifischen Signale abzufangen. Das können einzelne Zellen sein, die sich vom Tumor lösen, oder auch DNA-Bruchstücke, die sterbende Krebszellen ins Blut spülen. Denn beim Tumorwachstum gehen immer auch einige Zellen zugrunde. Mithilfe von hochsensitiven Nachweisverfahren lässt sich diese zirkulierende Tumor-DNA, kurz ctDNA, im Blut aufspüren. Sie unterscheidet sich von der DNA aus gesunden Zellen durch tumorspezifische chemische Veränderungen, sogenannte Methylierungen. Eine grosse Mehrheit von Krebsarten setzt solche ctDNA ins Blut ab, wie Untersuchungen der letzten Jahre zeigen.

Einen Vorgeschmack auf die Zukunft der Krebsfrüherkennung mittels Flüssigbiopsie lieferten im vergangenen Herbst amerikani-

Fortsetzung Seite 46



Unglaublich wandlungsfähig: Krebszellen unter dem Rasterelektronenmikroskop.

Krebs entdecken ...

Fortsetzung von Seite 145

sche Forscher am Kongress der European Society for Medical Oncology. Sie präsentierten die Ergebnisse einer Studie mit einem Früherkennungstest der Firma Grail. Der Galleri-Test ist ein Multikrebsstest und detektiert 50 verschiedene Krebsarten, für die es heute keine Früherkennung gibt. Anhand der jeweils unterschiedlichen Methylierungsmuster auf der ctDNA kann der Test zudem mit einer Genauigkeit von 90 Prozent feststellen, von welchem Organ das Signal kommt.

6621 Personen im Alter von über 50, bei denen keine Krebserkrankung bekannt war, nahmen an der Studie teil. Bei 1,4 Prozent von ihnen lieferte der Test einen positiven Befund und somit einen Verdacht auf Krebs. Dieser Verdacht bestätigte sich bei 38 Prozent, nachdem konventionelle Untersuchungen wie Bildgebung oder Endoskopie durchgeführt worden waren. Von den Personen, die tatsächlich keinen Krebs hatten, erhielten 99,1 Prozent ein negatives Testergebnis.

Praxistauglich ist der Test aber noch nicht. Bei Tumoren im Frühstadium schnitt er nicht besonders gut ab: So erkannte er nur 17 Prozent der T-1-Tumoren. «Je kleiner der Tumor, umso weniger Signal gibt er ins Blut ab», sagt Pantel. Von den Tumoren im Stadium T 2 entdeckte der Test 40 Prozent, bei T 3 waren es 77 Prozent und bei Krebs mit Metastasen 90 Prozent. «Bei der Sensitivität gibt es also noch Luft nach oben», sagt Klaus Pantel.

Handlungsablauf genau definieren

Will man ein solches Krebscreening in der Bevölkerung breit anwenden, braucht es Tests mit einer hohen Sensitivität und einer nahezu perfekten Spezifität. Das heisst: Liegt Krebs vor, müssen sie ihn zuverlässig nachweisen; und liegt kein Krebs vor, dürfen sie auf keinen Fall Krebs feststellen. «Falsch positive Tests sind der Horror für ein Früherkennungssystem», sagt Klaus Pantel. «99,1 Prozent Spezifität klingt zunächst einmal toll. Aber dann ist immer noch fast 1 Prozent falsch positiv. Wenn man 5 Millionen Schweizer auf diese Weise screent, würde man fast 50 000 Menschen fälschlicherweise sagen, dass sie Krebs hätten.» Das hätte riesige negative Folgen, finanzieller wie psychologischer Natur.

«Erhält jemand ein positives Testergebnis, will er natürlich wissen, ob das Resultat stimmt und wo genau der Tumor sitzt», sagt Pantel. Die Tests liefern nämlich nur Signale. Zur endgültigen Diagnose sind weitere Untersuchungen unabdingbar. «Diese Tests müssen deshalb nicht nur sehr präzise sein, sondern man muss sie in einen Handlungsablauf integrieren», sagt Pantel. Wer soll getestet werden? Welche Untersuchungen folgen nach einem positiven Befund? Ist ein Tumor sehr klein, ist er in der Bildgebung womöglich noch gar nicht sichtbar. Wie oft soll danach gesucht werden? Unklar ist zudem, ob alle entdeckten Herde auch sofort behandlungsbedürftig sind.

«Solche Fragen werden in den nächsten Jahren beantwortet werden müssen», ist Pantel überzeugt. «Wenn man sie nicht vorher regelt, schickt man Menschen vielleicht auf eine sehr, sehr unruhige Reise. Kann jemand aus Angst monatelang nicht

schlafen, ist das für das Herz-Kreislauf-System auch nicht gut.» Je mehr Pantel sich mit diesen Themen beschäftigt, umso mehr werde ihm klar, wie wichtig diese «Nicht-Labor-Aspekte» sind.

In den USA ist der Galleri-Test bereits im Handel erhältlich, daneben sind über ein Dutzend weitere Tests in Entwicklung. Doch bisher ist keiner von der US-Gesundheitsbehörde FDA zugelassen worden. Noch ist unklar, ob der Einsatz solcher Multi-Krebs-Früherkennungstests die Krebssterblichkeit tatsächlich senken kann.

Grosse Studie in Grossbritannien

In Grossbritannien wird dies nun erstmals in einer gross angelegten randomisierten Studie in Zusammenarbeit mit dem staatlichen Gesundheitsdienst untersucht. 144 000 asymptomatische Personen im Alter von 55 bis 77 nehmen an dem Pilotprojekt teil. Dabei wurden gezielt Menschen aus sozioökonomisch benachteiligten Regionen rekrutiert. «Da gibt es einen riesigen Bedarf», sagt Charles Swanton vom Francis Crick Institute in London. «Wir wissen, dass Personen aus niedrigeren sozioökonomischen Verhältnissen schlechteren Zugang zur Grundversorgung haben. Bei ihnen werden Krebsdiagnosen später gestellt, und sie haben eine höhere Krebssterblichkeit.»

Die Blutentnahme erfolgt bei drei jährlichen Arztbesuchen. Bei der einen Hälfte der Teilnehmenden kommt der Galleri-Test zur Anwendung, bei der anderen nicht. Liefert der Test ein Krebsignal, werden weitere Untersuchungen durchgeführt und die Person nötigenfalls therapiert. Nach dreieinhalb Jahren wird geprüft, ob die Testgruppe weniger T-3- und T-4-Diagnosen aufzuweisen hat als die Kontrollgruppe. «Wir hoffen natürlich, dass die Fähigkeit des Galleri-Tests, 40 Prozent der Tumoren im Stadium T 2 zu erkennen, einen positiven Effekt haben wird», sagt Swanton, der die Firma Grail berät. Die Resultate werden 2025 erwartet.

Ob der Traum von der frühestmöglichen Krebsdiagnose in Erfüllung gehen wird, bleibt abzuwarten. Schon sehr viel weiter fortgeschritten ist die Anwendung von Flüssigbiopsien zur Früherkennung von Rückfällen. Bei den meisten Krebspatienten, die erfolgreich operiert worden sind und noch keine Metastasen haben, lautet die grosse Frage: Kommt der Tumor zurück? Heute machen sich Rückfälle meist erst durch erneute Beschwerden bemerkbar. Entdeckt man dann mit herkömmlicher Bildgebung eine Metastase, ist der Patient oft nicht mehr heilbar. Hier könnten regelmässige Bluttests zur frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs nützlich sein. So zeigte eine Studie bei Brustkrebspatientinnen, dass Flüssigbiopsien nach einer Operation das Rezidiv vier Jahre vor der herkömmlichen klinischen Diagnose aufdecken können.

Darüber hinaus dürften Flüssigbiopsien helfen, unnötige Chemotherapien zu vermeiden.

«Wenn man diese Fragen nicht vorher regelt, schickt man Menschen vielleicht auf eine sehr, sehr unruhige Reise.»

Bei Darmkrebs im Stadium T 2 oder T 3 erhalten heute viele Patienten nach erfolgter Operation standardmässig eine Chemotherapie. Doch es scheint, dass für einige von ihnen die Chemotherapie keinen zusätzlichen Nutzen hat. In Grossbritannien untersucht derzeit eine Studie, ob das Fehlen von ctDNA im Blut nach erfolgreicher Operation als Hinweis für eine Heilung gewertet werden kann. Eine Vielzahl ähnlicher Studien wird in den nächsten Jahren dazu beitragen, die Krebstherapien besser auf den einzelnen Patienten abzustimmen.

Aber auch wenn bereits Metastasen vorliegen, bietet die Flüssigbiopsie nützliche Dienste. «Die Flüssigbiopsie erlaubt es uns, die Therapierbarkeit von Rezidiven besser einzuschätzen», sagt Holger Moch, Direktor des Instituts für Pathologie und Molekularpathologie am Universitätsspital Zürich. «So können wir Medikamentenempfehlungen abgeben und in vielen Fällen Patienten viel spezifischer behandeln. Für das Überleben kann das möglicherweise entscheidend sein.»

So kommt am Universitätsspital seit gut einem Monat ein Bluttest zur Anwendung, mit dem sich 300 Gene analysieren lassen. Derzeit wird er vor allem bei Personen mit metastasiertem Lungenkrebs, Melanom und Kolonkarzinom eingesetzt. «Für diese Patienten eröffnen wir mit einer einfachen Blutabnahme ganz neue Möglichkeiten», sagt Martin Zoche, Abteilungsleiter Molekulares Tumor-Profil, ebenfalls am Pathologieinstitut des Unispitals Zürich. Erhielten früher alle eine unspezifische Chemotherapie, könne man nun anhand des DNA-Profiles eine personalisierte Therapie bestimmen. Viele Krebstherapien sind exakt auf bestimmte Genmutationen zugeschnitten.

Dabei bieten Flüssigbiopsien bei metastasiertem Krebs entscheidende Vorteile. Denn meist gibt es nicht nur eine, sondern es liegen mehrere Metastasen vor, jede möglicherweise mit eigenem DNA-Profil. «Wir nennen das Tumorheterogenität», sagt Zoche. Mit der klassischen Gewebebiopsie punktiert man typischerweise nur eine Metastase. Mehr ist oft nicht möglich. «Dort finden wir vielleicht eine neu aufgetretene Mutation, für die es ein spezifisches Medikament gibt», sagt Zoche. Es sei aber gut möglich, dass sich die anderen Metastasen genetisch unterschiedlich entwickelt hätten und andere Mutationen aufwiesen. «Diese verpasst man mit der klassischen Biopsie», sagt Zoche. «Mit der Liquid Biopsy erhalten wir Information über alle Metastasen, weil jeder Ableger DNA ins Blut abgibt.»

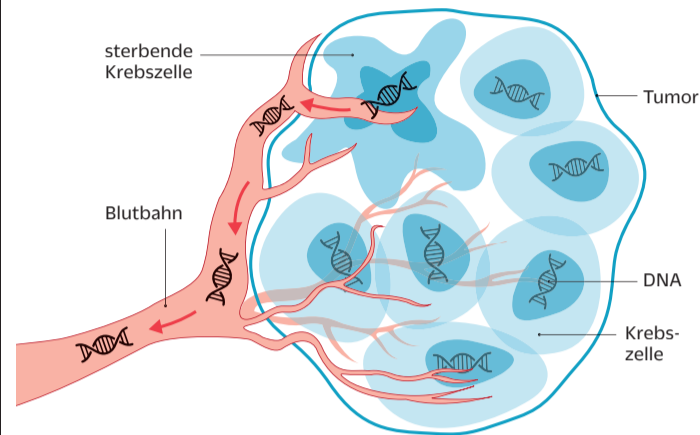
Hochdynamische Entwicklung

Die Forschung auf dem Gebiet der Flüssigbiopsie entwickelt sich derzeit mit unglaublichem Tempo. Ob zur Krebsfrüherkennung bei asymptomatischen Personen, zur Früherkennung von Rückfällen oder zur personalisierten Therapie bei Patientinnen und Patienten im Spätstadium: Flüssigbiopsien werden die Krebsmedizin stark verändern.

In den nächsten Jahren werden klinische Studien belegen müssen, dass diese Tests die Krebsmortalität auch tatsächlich senken. «Wir müssen die Studienresultate abwarten», sagt Charles Swanton. Doch er ist zuversichtlich. «Ich würde nicht daran forschen, wenn ich nicht begeistert wäre vom Potenzial dieser neuen Technologie, das Leben von Krebspatienten zum Besseren zu verändern.»

Krebsspuren im Blut

Tumoren sondern DNA ins Blut ab, wo man sie im Plasma nachweisen kann



Quelle: www.gatc-biotech.com

Je früher, umso besser

Relative 5-Jahres-Überlebensrate bei verschiedenen Krebsarten nach dem Stadium bei der Diagnose (USA 2011–2017)

