

Molekulare Marker für die Krebsfrüherkennung

Zwischenstand der MoMar-Studie

Georg Johnen, Daniel Weber und die MoMar-Studiengruppe

Die Asbestexpositionen der Vergangenheit führen weiterhin zu hohen Zahlen an jährlichen Neuerkrankungen von Lungenkrebs und Mesotheliomen. Die Unfallversicherungsträger bieten eine nachgehende Vorsorge für ehemals asbestexponierte versicherte Personen an, unter anderem um diese Krebserkrankungen frühzeitig zu entdecken und damit besser behandeln zu können. Eine Weiterentwicklung und Optimierung von Früherkennungsmaßnahmen wird zukünftig durch den Einsatz von Biomarkern erwartet. Die Studie MoMar (Molekulare Marker) trägt dazu bei, geeignete Biomarker zu finden und zu überprüfen, ob sie tauglich für den Einsatz in der Praxis sind.

Obwohl der Gipfel des Asbestverbrauchs in Deutschland schon 1979 überschritten wurde und 1993 der Einsatz von Asbest komplett verboten wurde, ist die jährliche Anzahl der Neuerkrankungen an asbestassoziiertem Lungenkrebs und Mesotheliomen weiter auf einem hohen Niveau bzw. steigt sogar an. Dies liegt im Wesentlichen an der langen Latenzzeit von 20 bis 50 Jahren, die für beide Krebsarten typisch ist. So wurden in 2014 beispielsweise bei 1.040 Versicherten ein Mesotheliom als Berufskrankheiten (BK 4105) anerkannt – dies ist der bisherige traurige Rekord.

Auch heute noch kann es zu unwissentlichen Asbestexpositionen kommen, da nicht immer klar ist, wo Asbest in der Vergangenheit verwendet wurde. Eine Studie des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales ergab, dass Asbest in mehr Bauprodukten (Fliesenkleber, Putze, Spachtelmassen usw.) vorkommt, als bisher angenommen. Dadurch könnten durch Abriss-, Renovierungs- und Reparaturarbeiten auch weiterhin Asbestexpositionen stattfinden.

Bei der Gesundheitsvorsorge der gesetzlichen Unfallversicherungsträger (GVS, vormals ZAs) sind derzeit rund 560.000 Versicherte gemeldet, die beruflichen Umgang mit asbestfaserhaltigem Staub

hatten oder haben. Davon sind fast 80.000 Personen für Nachuntersuchungen und mehr als 240.000 Personen für die nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge vorgemerkt. Um diese Vorsorgeangebote in Hinblick auf die Früherkennung von Lungenkrebs zu verbessern, haben die Unfallversicherungsträger beschlossen, einer Gruppe von Versicherten mit einem besonders erhöhtem Lungenkrebsrisiko jährliche Untersuchungen mit niedrigdosierter, hochauflösender Computertomographie (LD-HRCT) anzubieten (s. IPA-Journal 01/2014). Nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist der Einsatz der LD-HRCT-Untersuchung aber nur für die Früherkennung von Lungentumoren bei Versicherten sinnvoll, die einer Hochrisikogruppe für die Entstehung eines Lungentumors angehören (Asbestexposition, starke Raucher, älter als 55 Jahre). Für die Früherkennung von Mesotheliomen und alle anderen asbestexponierten Versicherten, die nicht dieser Hochrisikogruppe angehören, werden daher dringend ergänzende diagnostische Verfahren benötigt.

Alternative und Ergänzung zu herkömmlichen Verfahren

Hier setzen die Nachweisverfahren (Assays) für molekulare Marker, die man auch als Biomarker bezeichnet, an. Biomarker sind kör-

pereigene Substanzen, die bei erkrankten Patienten in veränderten Mengen vorkommen und sich in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Speichel nachweisen lassen. Die Gewinnung solcher Proben ist nur mit einer sehr geringen Belastung für die Person verbunden und während eines regulären Arztbesuchs möglich. Es können meist preiswerte Assays entwickelt werden, die teure Großgeräte überflüssig machen und teilweise sogar einen Einsatz vor Ort erlauben. Weiterhin können Biomarker leicht zu sogenannten Marker-Panels kombiniert werden und dadurch ihre Empfindlichkeit steigern. Marker-Panels oder Einzelmarker können gerade für die Früherkennung von Lungentumoren und Mesotheliomen auch mit radiologischen Verfahren, wie der LD-HRCT-Untersuchung kombiniert werden, um insgesamt die Sensitivität und Spezifität der Früherkennungsmaßnahme und damit den Nutzen für die versicherten Personen weiter zu verbessern.

Die Früherkennung von Krebserkrankungen kann generell zu erfolgreicherer Therapien führen, da sich frühe Krankheitsstadien besser behandeln lassen. Auch wenn die Therapiemöglichkeiten für Mesotheliome und Lungentumoren derzeit noch eingeschränkt sind, geben die aktuell laufenden klinischen Studien, insbeson-



Abb. 1: Zurzeit befinden sich 50.000 Plasma- und Blutproben, die im Rahmen von MoMar gewonnen wurden, aufgeteilt in 180.000 Teilproben in der IPA-Biobank.

dere im Bereich Immuntherapie, Hoffnung, dass in Zukunft auch für diese Krebsarten – insbesondere für Mesotheliome – bessere Therapien zur Verfügung stehen werden. Wenn dann gleichzeitig validierte Biomarker verfügbar wären, könnten die neuen Therapien direkt davon profitieren. Aber auch jetzt schon besteht die Hoffnung, bestehende Standard-Therapien durch die Früherkennung mit Biomarkern zu optimieren.

Warum werden Biomarker bisher kaum in der Praxis für die Früherkennung von Tumoren eingesetzt? In der Fachliteratur wurden bis heute zwar zahlreiche mögliche Biomarker beschrieben, aber nur selten wurden sie in Folgestudien bestätigt. Beim geplanten Einsatz in der Früherkennung kommt das Problem hinzu, dass die bisherigen Studien wenige oder keine Mesotheliome und Lungentumoren in Frühstufen beinhalteten. Diese sind aber notwendig, um die Biomarker Kandidaten auf ihre Eignung zur Früherkennung zu überprüfen. Denn nur ein Test der Biomarker bei frühen Stufen der Tumorentwicklung erlaubt eine Einschätzung, ob diese auch für die Vorsorge geeignet sind.

MoMar – ein einmaliges Forschungsprojekt

Was ist das Besondere an MoMar? MoMar ist ein Forschungsprojekt, in dem nicht nur neue molekulare Marker identifiziert, sondern vor allem auch für die Früherkennung überprüft („validiert“) werden. Dies ist nur mit einer aufwändigen Kohortenstudie möglich, bei der zahlreiche Teilnehmende mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko über mehrere Jahre hinweg regelmäßig untersucht werden – also im zeitlichen Längsschnitt. Bei der überwiegenden Zahl der untersuchten Personen wird kein Mesotheliom oder Lungenkrebs auftreten. Falls aber bei einem der Teilnehmenden später ein Krebs auftreten sollte, so würden dank der regelmäßigen Blutabnahme auch Proben vorliegen, die Monate und/oder Jahre vor der Diagnose gewonnen wurden. Am Ende der Studie wird ermittelt, in welchen Proben vor der Krebsdiagnose die Marker bereits verändert waren. Da alle Proben in einer Biobank konserviert werden, können neben den aktuellen auch zukünftige Marker validiert werden, ohne jedes Mal eine neue, aufwändige Studie durchzuführen. Kohortenstudien wie MoMar sind – vor allem im arbeitsmedizinischen Bereich – recht selten, da sie sehr aufwändig sind und zwischen Studienbeginn und Ergebnissen oft viele Jahre liegen. Ist eine Kohorte aber erst einmal etabliert, kann sie auch in der Zukunft von großem Nutzen für die Forschung, aber auch für die Praxis und somit letztendlich für die von der Erkrankung betroffenen Personen sein.

Erfolg nur durch Zusammenspiel

Der bisherige Erfolg von MoMar wäre nicht möglich ohne die Zusammenarbeit vieler Stellen – Sachbearbeitung und Verantwortliche der Unfallversicherungsträger, Versicherte, Ärztinnen und Ärzte, Feldteam, Treuhänderin sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler: Die Einladung der Versicherten zu einer freiwilligen MoMar-Untersuchung erfolgt durch die sechs beteiligten Unfallversicherungsträger (siehe Infokasten) im Rahmen der Nachuntersuchungen bei einer anerkannten BK 4103 (Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der



Abb. 2: MoMar ist ein Forschungsprojekt, in dem nicht nur neue molekulare Marker identifiziert, sondern vor allem auch für die Früherkennung überprüft („validiert“) werden.

Pleura). Die Untersuchungen finden bzw. fanden in 26 Arztpraxen und Kliniken statt, die sich über das Bundesgebiet verteilen (siehe Infokasten). Die Praxen werden durch das Feldteam des IPA kontinuierlich betreut und dabei beispielsweise auch mit speziellem Material für die Probenabnahme versorgt. Um den Datenschutz zu gewährleisten, werden alle Daten der freiwillig teilnehmenden versicherten Personen durch einen Treuhänder verschlüsselt, so dass keine Rückschlüsse auf einzelne Personen möglich sind. Über diesen Treuhänder sind die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPA mit den Sachbearbeiterinnen und Sachbearbeiter der Unfallversicherungsträger in Kontakt, um zum Beispiel aufgetretene Krebserkrankungen zu erfassen oder bei Verstorbenen die Todesursache zu ermitteln. Bei der späteren Auswertung sind diese Daten unerlässlich, um die Biomarker gründlich zu bewerten.

Zwischenziele erreicht

Als im Dezember 2008 mit der Rekrutierung für die Studie begonnen wurde, war noch ungewiss, ob die angestrebte Anzahl von 2.000 Teilnehmenden auch tatsächlich erreicht werden kann. Inzwischen haben sogar über 2.700 versicherte Personen mit einer anerkannten BK 4103 mindestens einmal an einer MoMar-Untersuchung teilgenommen. Die Teilnehmerate lag bei hervorragenden 86 Prozent. Wichtig ist dabei auch die regelmäßige, jährliche Teilnahme. Die meisten der Probanden wurden inzwischen wiederholt untersucht, einige sogar bis zu acht Mal.

Warum ist eine jährliche Teilnahme so wichtig? Bösartige Tumoren können in den letzten Monaten, bevor sie Symptome verursachen und klinisch auffällig werden, sehr schnell wachsen. Davor sind sie oft zu klein, um sie verlässlich nachweisen zu können. Das kritische Zeitfenster für den Nachweis liegt für viele Biomarker bei etwa

einem Jahr. D.h., wenn auch nur eine Untersuchung ausgelassen wird und ein möglicher Tumor beispielsweise zwei Jahre nach der letzten Blutabnahme auftritt, könnte dieser mit Markern gegebenenfalls nicht entdeckt werden.

Die Gesamtzahl der bisherigen Untersuchungen liegt bei nahezu 10.000 und die dabei gewonnenen 50.000 Plasma- und Blutproben wurden in rund 180.000 Teilproben aufgeteilt, die derzeit in der IPA-Biobank tiefgefroren gelagert werden. Bis Ende Mai 2016 sind in der Kohorte 22 Mesotheliome und 36 Lungentumoren aufgetreten. Ende 2017 soll die Probengewinnung abgeschlossen werden. Bis dahin sollten die erwarteten Fallzahlen von 30 Mesotheliomen und 50 Lungentumoren vorliegen.

Parallel zur Probengewinnung für die Biobank wurden verschiedene neue Biomarker-Assays am IPA entwickelt. Sie befinden sich momentan in unterschiedlichen Stadien der Erprobung. Verschiedene Marker wurden beispielsweise mit Tumor- und Kontrollproben aus Australien, Mexiko, und Griechenland verifiziert. Kombinationen der neuen Assays mit dem etablierten Marker Mesothelin erwiesen sich dabei als vielversprechend. Anfang 2018 sollen die Bestimmungen der neuen Marker in den Proben der MoMar-Kohorte abgeschlossen werden. Die anschließenden Auswertungen, die voraussichtlich ein bis zwei Jahre in Anspruch nehmen, werden die Validierung der Marker für die Früherkennung abschließen.

Ganz unabhängig von der Entwicklung und Validierung von neuen Biomarkern im Rahmen von MoMar stellt die in dem Projekt etablierte Biobank eine wichtige Ressource für die arbeitsmedizinische Forschung dar. Mit den Proben können auch in Zukunft weitere neue Biomarker für die Früherkennung von Mesotheliomen und

Lungentumoren überprüft werden, so dass die nachgehende Vorsorge vom technischen Fortschritt profitieren kann.

Danksagung

An dieser Stelle sei allen Beteiligten an der MoMar-Studie für ihren großartigen Einsatz gedankt, allen voran natürlich den mehr als 2.700 freiwillig teilnehmenden versicherten Personen, aber auch den Beschäftigten und Verantwortlichen der Unfallversicherungsträger, den Ärztinnen und Ärzten sowie dem MoMar-Team.

Die Autoren
Dr. Georg Johnen, Dr. Daniel Weber
 IPA

[Beitrag als PDF](#)



Abb. 3: Das MoMar-Projekt ist ein Zusammenspiel von Wissenschaft, Medizin und Unfallversicherungsträgern.