

## Liquid Biopsy: Krebsspuren im Blut spiegeln Therapieerfolg

**Die Liquid Biopsy (flüssige Biopsie) ist möglicherweise eine vielversprechende Methode zur frühen Therapiekontrolle bei Lungenkrebspatienten. Dies zeigen die Ergebnisse einer wissenschaftlichen Kooperation zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und der Thoraxklinik Heidelberg. Die Forscher verknüpften die Befunde der Liquid Biopsy mit den klinischen Daten der Patienten und konnten so in Echtzeit verfolgen, wie die Tumoren auf Krebsmedikamente ansprachen. Ihre Ergebnisse haben sie jetzt in der neuesten Ausgabe von Scientific Reports veröffentlicht.**

Um eine Krebserkrankung mit neuen, so genannten zielgerichteten Medikamenten zu behandeln, muss der Arzt zunächst eine Probe des Tumors analysieren. Dazu entnimmt er eine Gewebeprobe (Biopsie) und analysiert das Erbgut. Anhand der darin nachgewiesenen Mutationen wählt der Arzt die passende Therapie.

Die konventionelle Biopsie gilt zwar derzeit als der Goldstandard, doch ihre Möglichkeiten sind nicht unbegrenzt. Molekulare Anomalitäten und Mutationen in Tumoren verändern sich im Verlauf der Zeit und unter der Behandlung. Diese Erkenntnis warf die Frage auf, ob die Gewebebiopsie als Methode empfindlich genug ist, um solche dynamischen Veränderungen zu erfassen. „Außerdem ist die konventionelle Biopsie ein viel invasiveres und mitunter auch riskantes Verfahren“, erklärt Professor Holger Sültmann, Leiter der Arbeitsgruppe Krebsgenomforschung am DKFZ.

Seit einigen Jahren setzen Mediziner deshalb Hoffnung in die sogenannte Liquid Biopsy (flüssige Biopsie). Wenn Zellen absterben, gelangt ihre DNA ins Blut. Man spricht dann von „zellfreier DNA“, kurz cfDNA. Die cfDNA von Tumorzellen, die nach der Therapie absterben, weist Mutationen auf, die sich aus einer Blutprobe mittels PCR und nachfolgender Sequenzierung nachweisen lassen. „Im Unterschied zur Gewebeprobe werden bei der Liquid Biopsy lediglich ein paar Milliliter Blut entnommen; daraus wird die DNA isoliert und molekular analysiert“, erläutert Sültmann die Vorteile der neuen Methode.

Ob die Liquid Biopsy genauso sensitiv und zuverlässig wie eine Gewebeprobe ist und die gewonnenen klinischen Informationen ebenso aussagekräftig sind, wollte die Forschergruppe nun herausfinden. In Zusammenarbeit mit Kollegen von der Thoraxklinik Heidelberg untersuchten die Wissenschaftler vom DKFZ 16 Lungenkrebspatienten, deren Tumoren alle bestimmte Mutationen aufwiesen und die mit einem Tyrosinkinasehemmer (TKI) behandelt wurden. Bis zu zwei Jahre lang sammelten die Wissenschaftler von jedem Patienten regelmäßig Blutplasmaproben, aus denen sie anschließend die DNA isolierten. Mit digitalen PCR-Tests suchten sie nach mutierter cfDNA und verglichen die Zahl der nachgewiesenen Mutationen mit den klinischen Daten der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten.

„Wir wollten testen, ob es überhaupt möglich ist, Mutationsveränderungen im (Blut-)Plasma im zeitlichen Verlauf zu identifizieren, und ob wir diese mit klinischen Parametern in Beziehung setzen können“, so Holger Sültmann. Die Datenanalyse erbrachte drei interessante Beobachtungen.

Erstens veränderte sich die Zahl der Mutationen bei den Patienten übereinstimmend mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung. So zeigte sich bei einem Patienten gleich zu Beginn der

TKI-Therapie ein drastischer und unmittelbarer (innerhalb der ersten 26 Stunden) Anstieg der Menge mutierter cfDNA im Blutplasma, was auf eine Vielzahl abgestorbener Krebszellen hindeutet und damit auf ein gutes Therapieansprechen. Interessanterweise fiel dieser Spitzenwert kurz darauf wieder ab, was vermuten lässt, dass die TKI-Therapie in den ersten Behandlungstagen ihre größte Wirkung hat. „Das zeigt, dass wir zum Therapiebeginn besonders genau überwachen müssen“, bemerkte Sültmann.

Zweitens beobachteten die Wissenschaftler, dass wenig oder gar keine cfDNA im Blutplasma nachzuweisen war, wenn die Krankheit längere Zeit unter Kontrolle war und der Tumor nicht wuchs. Und schließlich zeigte sich bei Patienten, deren Tumor zurückgekehrt war und die kurz darauf verstarben, in kurzen Zeitabschnitten ein rascher Anstieg der cfDNA-Konzentration. Teilweise war dieser Anstieg sogar schon vor dem Auftreten klinischer Anzeichen zu beobachten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Liquid Biopsy sensitiv genug ist, um Tumorveränderungen in Echtzeit nachzuweisen. Dabei hat sie gleichzeitig den Vorteil, dass sie weniger invasiv als eine Gewebeentnahme ist. Die so gewonnenen molekularen Daten könnten den Klinikern auch Informationen liefern, die es erlauben, frühzeitig über geeignete therapeutische Strategien zu entscheiden. Da die Studie jedoch erst an 16 Patienten erfolgt ist, weist Holger Sültmann darauf hin, dass es noch zu früh für eine generelle Beurteilung der Liquid Biopsy ist: „Dies ist zunächst ein ‚Proof of Concept‘, mit der wir zeigen konnten, dass die neue Methode tatsächlich funktioniert. Wir werden jetzt systematisch cfDNA sammeln und messen, um zu erkunden, was die Liquid Biopsy unter diesen Umständen tatsächlich zu leisten vermag, und wie sie dabei helfen kann, das Fortschreiten von Lungenkrebs unter Therapie noch besser zu verstehen.“

Mutation analysis of circulating plasma DNA to determine response to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy of lung adenocarcinoma patients.

Riediger AL, Dietz S, Schirmer U, Meister M, Heinzmann-Groth I, Schneider M, Muley T, Thomas M, Sültmann H.

Sci Rep. 2016 Sep 19;6:33505. doi: 10.1038/srep33505.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

#### **Ansprechpartner für die Presse:**

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42-2854  
F: +49 6221 42-2968  
E-Mail: [S.Seltmann@dkfz.de](mailto:S.Seltmann@dkfz.de)

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2843  
F: +49 6221 42 2968  
E-Mail: [S.Kohlstaedt@dkfz.de](mailto:S.Kohlstaedt@dkfz.de)

E-Mail: [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)

[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)