

## LIQUID BIOPSY: Flüssige Biopsie

- Mit einer Liquid Biopsy (flüssigen Biopsie) sollen aus einer Blutprobe Informationen über eine Krebserkrankung gewonnen werden.
- Man kann dazu z.B. frei im Blut treibende (zirkulierende) Tumorzellen oder Erbgut-Abschnitte von Tumorzellen nachweisen.
- Experten möchten mit der Liquid Biopsy bei Krebspatienten die Erkrankung untersuchen und überwachen.
- In Zukunft könnte die Liquid Biopsy möglicherweise auch zur Krebs-Früherkennung eingesetzt werden.
- Bisher sind – mit ganz wenigen Ausnahmen – Liquid Biopsy-basierte Tests experimentell, also keine Standardverfahren. Sie sollten daher im Rahmen von klinischen Studien angewendet werden.



© Shawn Hempel, Fotolia

### DIE LIQUID BIOPSY

Mit „Liquid Biopsy“ (flüssige Biopsie) werden zurzeit Verfahren bezeichnet, bei denen aus einer Blutprobe (oder aus anderen Körperflüssigkeiten) Informationen über eine Krebserkrankung gewonnen werden sollen.

Eine „ursprüngliche“ Form der Liquid Biopsy ist die Bestimmung sogenannter Tumormarker. Das sind Eiweiße, die bei bestimmten Tumorerkrankungen in hohen Mengen im Blut nachzuweisen sind. Inzwischen kann man aber auch einzelne, frei im Blut treibende Tumorzellen (zirkulierende Tumorzellen, kurz CTCs) nachweisen und untersuchen. Der Nachweis von Erbgut-Abschnitten, die von Krebszellen ins Blut freigesetzt werden, ist eine weitere neue Form der Liquid Biopsy. Nachgewiesen werden z.B. zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) und sogenannte mikroRNAs.

Man hofft, in Zukunft in einzelnen Situationen eine Liquid Biopsy anstelle einer konventionellen Biopsie (also einer Gewebeprobe) nutzen zu können: Wenn z.B. eine Gewebentnahme nicht möglich ist oder als zu belastend eingeschätzt wird. Zusätzlich werden auch weitere Anwendungsbereiche für die Liquid Biopsy erforscht.

In den Medien wird zurzeit insbesondere das Thema Krebs-Früherkennung durch eine Blutprobe aufgegriffen. Weniger bekannt ist, dass ein weiteres mögliches, sehr wichtiges Anwendungsgebiet der Liquid Biopsy in der Untersuchung und Nachverfolgung von bereits diagnostizierten Krebserkrankungen besteht. Dieses Informationsblatt soll daher einen kurzen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu „flüssigen Biopsien“ geben.

#### → Keine Liquid Biopsy: Krebs-Risiko-Bestimmung

**Wichtig:** Nicht als Liquid Biopsy werden Untersuchungen bezeichnet, mit denen **das künftige Krebs-Erkrankungsrisiko**

gesunder Personen ermittelt werden soll. Auch für solche Untersuchungen reicht eine Blutprobe aus. Es wird aber das Erbgut gesunder Zellen im Blut daraufhin untersucht, ob es bestimmte vererbte Risikofaktoren aufweist.

### FORMEN DER LIQUID BIOPSY

Für „flüssige Biopsien“ gibt es eine ganze Reihe von Anwendungsmöglichkeiten und verschiedene Untersuchungsverfahren. Je nachdem, was mit der Liquid Biopsy bezweckt wird, kommen unterschiedliche Methoden infrage. Zirkulierende Tumorzellen sind einzelne bösartige Zellen, die vom Tumor in die Blutbahn gelangen. Sie können durch bestimmte Eigenschaften von normalen Blutzellen unterschieden werden. Inzwischen gibt es mehrere Verfahren, mit denen diese „CTCs“ gezählt und zum Teil auch angereichert werden können. Hat man die Zellen isoliert, kann man auch ihr Erbgut oder ihre Eiweiß-Zusammensetzung untersuchen.

Bei zirkulierender Tumor-DNA handelt es sich dagegen um zellfreie, kurze Erbgut-Abschnitte, die von Tumorzellen ins Blut freigesetzt werden. Im Blut treibt allerdings auch DNA, die von gesunden Zellen stammt. Die Tumor-DNA weist man nach, indem man die komplette zellfreie DNA aus der Blutprobe herausfischt. Dann untersucht man sie gezielt auf Veränderungen (Mutationen), die im Erbgut von Tumorzellen häufig vorkommen. Wenn im Erbgut des Tumors des jeweiligen Krebspatienten im Vorfeld bereits Veränderungen nachgewiesen wurden, kann man gezielt nach diesen suchen. Tumor-DNA ohne Mutationen wird mit diesem Verfahren nicht gefunden.

#### → Liquid Biopsy zur Früherkennung von Krebs

Früherkennung von Krebs anhand einer Blutprobe – dabei handelt es sich wahrscheinlich um die größte Herausforderung

für die Entwickler von Liquid Biopsy-basierten Tests. Das gilt vor allem dann, wenn der Test nicht als Ergänzung zu bestehenden Verfahren, sondern als erste oder sogar einzige Früherkennungsuntersuchung eingesetzt werden soll. Die Haupt-Schwierigkeit liegt darin, dass keine Krebserkrankung ganz genau der anderen gleicht. Die Tumorzellen verschiedener Krebsarten, aber auch von Tumoren **innerhalb** einer Krebsart unterscheiden sich. Man muss also einen Test entwickeln, der auf der einen Seite so „universell“ ist, dass mit ihm zumindest alle Unterformen einer Krebsart erkannt werden können. Auf der anderen Seite darf der Test aber nicht so unspezifisch sein, dass er zu häufig „falschen Alarm“ erzeugt.

Zudem braucht man sehr empfindliche Untersuchungsmethoden, weil in einem frühen Stadium in der Regel nur wenig Tumormaterial in die Blutbahn gelangt. Soll der Test als Standardmethode zur Früherkennung eingesetzt werden, muss er trotzdem kostengünstig und einfach durchzuführen sein.

Die „klassischen“ Tumormarker haben sich für die Früherkennung als zu ungenau erwiesen – insbesondere, weil sie auch bei anderen Erkrankungen erhöht sein können. Forscher und Unternehmen arbeiten nun intensiv an Tests, die eine Krebs-Früherkennung anhand freier Tumor-DNA ermöglichen sollen.

Bisher ist noch unklar, ob es möglich sein wird, einen Liquid Biopsy-basierten Test zu entwickeln, mit dem eine bestimmte Krebserkrankung zuverlässig nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann.

#### → Liquid Biopsy bei Krebspatienten

Die Nachverfolgung und Untersuchung einer bereits bekannten Krebserkrankung ist ein sehr wichtiger möglicher Anwendungsbereich der Liquid Biopsy.

Die Liquid Biopsy gilt als empfindlicher als die etablierten bildgebenden Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT), eine Computertomographie (CT) oder die Mammographie. Sie könnte deshalb dazu beitragen, einen möglicherweise heilbaren Rückfall sehr frühzeitig zu erkennen. Auch unmittelbar im Anschluss an die Therapie könnte man vielleicht erkennen, ob noch Tumor-Reste im Körper vorhanden sind und gegebenenfalls weiter behandelt werden sollte. Der Nachweis einer „Resterkkrankung“ lässt außerdem Rückschlüsse auf die Prognose zu.

Aber auch bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung

könnte eine flüssige Biopsie einen wichtigen Beitrag leisten: Man kann mit ihrer Hilfe wahrscheinlich beginnende Resistenzen nachweisen. Viele fortgeschrittene Tumoren verändern sich im Verlauf der Therapie, sodass sie auf bestimmte Medikamente nicht mehr ansprechen (resistent werden). Fände man solche Veränderungen (beispielsweise in zellfreier Tumor-DNA) früh, könnte die Therapie angepasst werden – vorausgesetzt, es stehen entsprechende Wirkstoffe zur Verfügung.

Das gilt im Prinzip auch für eine (neoadjuvante) Therapie vor der operativen Tumorentfernung. Man hofft, dass man mit Markern aus dem Blut sehr früh feststellen kann, ob ein Tumor auf die laufende Therapie reagiert. Die Therapie könnte andernfalls umgestellt oder vorzeitig beendet werden. Dies wird zurzeit z.B. für zirkulierende Tumorzellen untersucht.

#### STELLENWERT DER LIQUID BIOPSY

Es gibt nur wenige Verfahren aus dem Bereich der „flüssigen Biopsien“, die bereits einen Stellenwert in der Nachverfolgung und Charakterisierung von Krebserkrankungen erlangt haben.

Dazu gehören einige Tumormarker, die zur Verlaufskontrolle und zur Früherkennung von Rückfällen bei einzelnen Krebserkrankungen eingesetzt werden. Beispiele sind das prostataspezifische Antigen (PSA) bei Prostatakrebs oder das karzinoembryonale Antigen (CEA) bei Darmkrebs. Unter den neueren Verfahren wird z.B. der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen mit dem CellSearch®-System als Prognosefaktor bei metastasiertem Brustkrebs von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfohlen. Viele weitere Anwendungen werden in Studien untersucht, sind aber noch im Versuchsstadium.

Zur Früherkennung von Krebs ist bisher (Stand 01/2016) noch kein Test im klinischen Alltag etabliert, der auf einer Liquid Biopsy beruht.

Einige Früherkennungs-Tests werden zum Teil schon kommerziell angeboten. Zu diesen Tests liegen aber in der Regel noch zu wenige Daten aus Studien zur Früherkennung vor, um ihren möglichen Nutzen und Schaden im Rahmen eines Krebs-Screenings gesichert beurteilen zu können. Es bleibt daher abzuwarten, ob diese Tests genau genug sind, um sich im Rahmen der Früherkennung zu bewähren.

überreicht durch:



Dieses Informationsblatt dient als Grundlage für Ihre weitere Informationssuche.

Auch der Krebsinformationsdienst beantwortet Ihre Fragen, telefonisch innerhalb Deutschlands unter der kostenfreien Rufnummer 0 800 - 420 30 40, täglich von 8 bis 20 Uhr, und per E-Mail unter [krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de).

KID im Internet: [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de) oder auf Facebook unter [www.facebook.com/krebsinformationsdienst](http://www.facebook.com/krebsinformationsdienst).

© Krebsinformationsdienst KID 15.01.2016 (Quellen beim KID)