

MoMar – Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung



Feldphase des BGFA-Projekts erfolgreich gestartet

Georg Johnen, Thomas Brüning

Primäres Ziel der Prävention beruflich bedingter Tumoren muss generell die Vermeidung der Entstehung der Tumoren sein. So einfach das klingt, aus verschiedensten Gründen – meist aus Unkenntnis über das krebserzeugende Potenzial der jeweiligen Stoffe – war dies in der Vergangenheit oft nicht oder nur unzureichend möglich. Umso mehr Bedeutung kommt gerade in solchen Fällen der Früherkennung beruflicher bedingter Tumoren zu. Nicht-invasive Biomarker, die beispielsweise im Blut und anderen leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten bestimmt werden können, haben das Potenzial, die Früherkennung, Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen deutlich zu verbessern. Derartige molekulare Marker fehlen vor allem für die Früherkennung von Mesotheliomen und anderen Asbest-assoziierten Krebserkrankungen. Ziel der Präventionsstudie MoMar ist die Validierung von neuen molekularen Markern unter Feldbedingungen in einem Kollektiv von 2000 Probanden mit einer anerkannten BK 4103 („Asbeststaublungenerkrankung“ oder „durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura“). Ende November 2008 startete die Feldphase dieser multizentrischen Studie.

Die Anzahl der beruflich bedingten Tumoren infolge einer Exposition gegenüber Asbest steigt in Deutschland weiterhin an. Dies spiegelt sich deutlich in der Zahl der neu anerkannten Berufskrankheiten wider: In 2007 lag diese für Mesotheliome (BK 4105) bei 948 und für Asbest-assoziierten Lungen- oder Kehlkopfkrebs (BK 4104) bei 828. Im Jahre 2000 waren es noch 652 (BK 4105) beziehungsweise 704 (BK 4104) Fälle.

Asbest-assoziierte Tumoren werden meist erst zu einem Zeitpunkt entdeckt, wenn bereits manifeste klinische Symptome und fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen. Eine erfolgreiche Behandlung ist dann meist nur noch schwer möglich. Wie bei anderen Krebsarten, so ist auch bei Mesotheliomen und Lungentumoren zu erwarten, dass eine Diagnose in früheren Entwicklungsstadien des Tumors die Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessern kann. Für eine verbesserte Sekundärprävention ist der Einsatz von Methoden erforderlich, die eine zuverlässige Früherkennung ermöglichen und gleichzeitig den Patienten nicht oder nur minimal belasten. Damit könnten die laufenden Nachuntersuchungsprogramme der Unfallversicherungsträger effektiv erweitert werden. Bildgebende radiologische Verfahren, als eine Form der nicht-invasiven Untersuchungsmöglichkeiten, zeigen in verschiedenen Ansätzen zwar vielversprechende Ergebnisse, sind

aber auch kostspielig, nicht immer leicht zugänglich und zudem für die Versicherten – gerade bei wiederholter Anwendung – mit einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung verbunden.

Alternative und Ergänzung zu herkömmlichen Verfahren

Molekulare Marker bieten sich als eine Alternative und Ergänzung zu herkömmlichen Verfahren für die Diagnose und Früherkennung von Krebs an. Bei den molekularen Markern handelt es sich um körpereigene Substanzen wie beispielsweise Eiweiße (Proteine) oder Erbsubstanzen (DNA, RNA), die vermehrt oder in veränderter Form von Tumoren produziert werden und dann in das Blut oder andere Systeme austreten. Sie können leicht aus Blutproben oder – je nach Ursprungsort des Tumors – aus Urin, Sputum und anderen Körperflüssigkeiten gewonnen werden. Mit modernen molekularbiologischen Verfahren wird im Labor anschließend ihre Menge genau bestimmt. In den letzten Jahren wurden Studien über zahlreiche molekulare Marker publiziert, die vielversprechende Ergebnisse zeigten.

In diesen Untersuchungen wurden aber meist nur kleinere und sehr selektierte Kollektive von Personen einbezogen. Für den Einsatz in der Praxis ist daher eine Validierung von Markern



unter realen Bedingungen und mit hinreichend großer Probandenzahl unbedingt notwendig. So mancher Marker, der in der Vergangenheit in kleineren, teils an hochselektierten Kollektiven durchgeführten Studien als vielversprechender potenzieller Früherkennungsmarker beeindruckte, erwies sich später in der breiten Anwendung als nicht einsetzbar, was zu unnötigen Kosten und – bei falsch-positiven Resultaten – vor allem zu einer zusätzlichen psychischen Belastung der Versicherten führen kann.

Zur Validierung molekularer Marker eignet sich am besten ein prospektives, das heißt in die Zukunft gerichtetes Design, bei dem eine größere Gruppe von exponierten Probanden über mehrere Jahre regelmäßig untersucht wird. Idealerweise bieten sich hier die von den Unfallversicherungsträgern angebotenen Nachuntersuchungen und nachgehenden Untersuchungen an, die lediglich um eine Blutabnahme und gegebenenfalls um einen kurzen Zusatzfragebogen erweitert werden müssen.

Genau diesen Ansatz verfolgt das Projekt „Molekulare Marker“ – kurz MoMar – am BGFA. Das Studienkollektiv von mindestens 2 000 Probanden rekrutiert sich aus Versicherten mit einer anerkannten BK 4103 (Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura). BK 4103-Fälle wurden deshalb ausgewählt, da hier eine Exposition als gesichert angesehen werden kann, die Probanden ein erhöhtes Risiko aufweisen sowie bereits durch regelmäßige Untersuchungen betreut werden. In Zusammenarbeit mit derzeit fünf Unfallversicherungsträgern wird den Versicherten im Rahmen ihrer regulären Nachuntersuchungen eine erweiterte Vorsorge angeboten, wobei das Untersuchungsintervall, das in der Regel meist zwei oder mehr Jahre beträgt, auf ein Jahr verkürzt wird. Die

Kooperierende Unfallversicherungsträger

Das BGFA arbeitet derzeit in diesem Projekt eng mit folgenden Unfallversicherungsträgern zusammen:

- Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU)
- Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie)
- Berufsgenossenschaft Elektro Textil Feinmechanik (BG ETF)
- Berufsgenossenschaft Metall Nord Süd (BG Metall Nord Süd)
- Maschinenbau- und Metall-Berufsgenossenschaft (MMBG)

Gesamtlaufzeit der erweiterten Untersuchungen im Rahmen des Projektes soll fünf Jahre betragen. Die Untersuchungen werden auf 10 bis 15 Zentren beziehungsweise Arztpraxen konzentriert, in denen bereits gehäuft Nachuntersuchungen stattfinden, das heißt die Versicherten müssen ihren gewohnten Arzt für die Studienteilnahme nicht wechseln.

Multimarker-Ansatz mit mehreren Markern

Da sich bisher in kaum einer Studie ein einzelner Biomarker als ausreichend spezifisch und sensitiv für die Erkennung von Krebs bestätigt hat, wird bei MoMar ein Multimarker-Ansatz verfolgt. Es werden mindestens zwölf verschiedene molekulare Marker bestimmt und in einem sogenannten Marker-Panel zusammengefasst. Die Marker sind zudem nicht auf eine einzelne Stoffgruppe beschränkt. Es werden in den Blutplasma-Proben sowohl Proteine als auch verschiedene DNA- und RNA-Moleküle bestimmt. Dabei werden durch die Bestimmung der DNA-Methylierung auch sogenannte epigenetische Veränderungen erfasst, die vor

Beteiligte Untersuchungszentren und Arztpraxen

Das BGFA arbeitet derzeit in diesem Projekt eng mit folgenden Untersuchungszentren und Arztpraxen zusammen:

- Dr. Ebbinghaus/Dr. Prager, Castrop-Rauxel
- Dr. Lindemann/Dr. Ern, Gelsenkirchen
- Kompetenz-Zentrum Medizin des BGFA, Bochum
- Prof. Kraus, Aachen
- Dr. Selke-Seehafer, Bremen
- Dr. Demedts, Bremen

Im Laufe des Projekts soll die Kooperation auf bis zu 20 Arztpraxen in Deutschland ausgeweitet werden.

Stand: Februar 2009

allen in frühen Entwicklungsstadien der Krebsentstehung eine Rolle spielen (siehe BGFA-Info 2/2007). Die zu untersuchenden Marker wurden nach umfassenden Vorarbeiten am BGFA anhand verschiedener Kriterien ausgewählt und deren Nachweisverfahren im Labor etabliert. Ein wichtiges Auswahlkriterium der Marker war beispielsweise eine möglichst hohe Stabilität im Blutplasma, damit auch eine Verwendbarkeit unter Feldbedingungen möglich ist.

Nach Erstellung des Studienprotokolls, der Handlungsanweisungen und anderer Instrumente für die Studiendurchführung sowie der Genehmigung durch die Ethik-Kommission war Ende 2008 der Weg offen für den Start der Feldphase von MoMar. Hierzu wurden zunächst nahegelegene Untersuchungszentren in Bochum, Castrop-Rauxel und Gelsenkirchen ausgewählt, deren Personal trainiert und die Logistik des Probenverkehrs von den Praxen zum BGFA etabliert. Im Dezember konnten bereits die ersten Versicherten untersucht und in die Studie eingeschlossen werden. Zu Beginn des Jahres 2009 konnten weitere Untersuchungszentren in Aachen und Bremen mit in das Projekt einbezogen werden.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Georg Johnen
BGFA