




Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung – Follow-up (MoMarFollow)

Nutzung der MoMar-Kohorte für die Optimierung und die Neuentwicklung von Biomarkern

 Georg Johnen, Dirk Taeger,
Thomas Brüning

Im Rahmen der zehnjährigen MoMar-Studie wurde eine große Kohorte von ehemals asbestexponierten Versicherten rekrutiert. Die Analyse der Blutproben auf die Biomarker-Kombination aus Calretinin und Mesothelin ergab ein beachtliches Resultat: Fast die Hälfte der Mesotheliome konnte bis zu einem Jahr vor dem klinischen Auftreten der Erkrankung erkannt werden. Die bestehende Kohorte wird jetzt genutzt, um den Einsatz von diesen Biomarkern für die nachgehende Vorsorge weiterzuentwickeln und weitere Marker für die Früherkennung von Mesotheliomen und Lungenkrebs zu validieren.

Kurz gefasst

Die Ergebnisse der MoMar-Studie haben erstmals gezeigt, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen mit einem Bluttest möglich ist.

Durch die Entdeckung und Validierung neuer Biomarker sowie die Ermittlung und Berücksichtigung von Einflussfaktoren können die Bluttests noch weiter optimiert werden.

Erste Ergebnisse von MoMarFollow werden bereits bei der Umsetzung des erweiterten Vorsorgeangebots zur Früherkennung von Mesotheliomen – EVA-Mesothel – berücksichtigt.

Vorteile durch Früherkennung

Krebserkrankungen können in der Regel besser behandelt werden, wenn der Tumor klein ist und sich noch nicht lokal oder auf andere Organe ausgebreitet hat. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten ist dann häufig besser, so dass letztendlich mehr Therapieoptionen zur Auswahl stehen. In der Praxis sind viele Tumoren – und insbesondere auch die Mesotheliome – bei der Diagnose aber meist so weit fortgeschritten, dass eine kurative Behandlung oft kaum mehr möglich ist. Mit einem Biomarker-basierten Verfahren zur Früherkennung soll die Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium erkannt werden, um die Vorteile einer entsprechend frühzeitig eingeleiteten Therapie zu nutzen.

Zur Früherkennung von Lungenkrebs bietet die DGUV bereits ein erweitertes Vorsorgeangebot an (EVA-Lunge). Bei einer Gruppe von Versicherten mit beruflicher Asbestexposition, die auf Grund ihres Alters und des Rauchstatus ein besonders erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufweisen, wird zusätzlich eine Low-Dose-Computertomographie (LD-HRCT) angeboten, um eine maligne Entartung möglichst frühzeitig erfassen und in der Folge dann behandeln zu können (Wiethage et al. 2016).

Für die Früherkennung von malignen Mesotheliomen stand aber bisher noch kein vergleichbares Angebot zur Verfügung, zumal sich eine Bildgebung wegen der Besonderheit der Erkrankung zur Früherkennung nicht eignet. Daher war es Ziel der MoMar-Studie, einen auf Biomarkern basierten Bluttest zu entwickeln und zu validieren, um Mesotheliome frühzeitig zu entdecken.

Bisher publizierte Ergebnisse der MoMar-Studie

Im Projekt MoMar wurde mit Unterstützung von sechs Unfallversicherungsträgern in mehr als zehn Jahren eine große prospektive Kohorte von 2.769 Versicherten mit einer anerkannten BK-Nr. 4103 „Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura“ bundesweit an 26 medizinischen Zentren rekrutiert. Dieses einmalige Hochrisikokollektiv für asbestassoziierte Lungentumoren und Mesotheliome umfasst Bioproben aus insgesamt 12.548 Untersuchungen. Die Versicherten wurden in jährlichen Abständen zur Abgabe einer Blutprobe eingeladen. Sämtliche Proben wurden im IPA weiterverarbeitet und in rund 180.000 Teilproben in die MoMar-Biobank eingelagert. Bis 2018 waren in dem Kollektiv 34 Mesotheliome aufgetreten. Von allen Versicherten, die ein Mesotheliom entwickelt haben, lagen am Ende der Rekrutierungsphase Blutproben vor, die Wochen, Monate und auch Jahre vor der klinischen Tumor-Diagnose abgenommen worden waren. Mit den prädiagnostischen Proben sowie den dazu passenden Kontrollen aus der Kohorte wurden die Marker Calretinin und Mesothelin validiert. Bei den hierbei eingesetzten Nachweisverfahren (Assays) für die Bestimmung der beiden Protein-Biomarker handelte es sich um sogenannte ELISAs (enzyme-linked immunosorbent assays), also vom Prinzip her einfachen Standardverfahren, die in jedem klinischen Labor durchgeführt werden können. Die Marker-Kombination entdeckte 45 % der Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose, bei einer hohen Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) von 98 %. Die publizierten Studienergebnisse zeigen, dass eine Kombination von Biomarkern (Markerpanel) für die Früherkennung von Mesotheliomen in einem Risikokollektiv grundsätzlich geeignet ist (Johnen et al. 2018). Die Detektion von Mesotheliomen mit dem MoMar-Markerpanel wurde zwischenzeitlich durch unabhängige Untersuchungen einer slowenischen Fall-Kontroll-Studie bestätigt (Zupanc et al. 2021).

Umsetzung der MoMar-Ergebnisse – EVA-Mesothel

Die zuständigen Gremien der DGUV haben den Einsatz des Biomarker-Panels zur Früherkennung von Mesotheliomen 2018 beraten und fachlich befürwortet. Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Daten aus der MoMar-Studie stellen derzeit ausschließlich Versicherte mit einer anerkannten BK-Nr. 4103 ein geeignetes Risikokollektiv für ein erweitertes Vorsorgeangebot dar. Seit Frühjahr 2021 wird das Angebot für dieses Risikokollektiv vorbereitet. Analog zu EVA-Lunge wird die Bezeichnung

„Erweitertes Vorsorge-Angebot für die Früherkennung von Mesotheliomen (EVA-Mesothel)“ verwendet. Im Frühjahr 2023 soll nach intensiven Vorbereitungen durch eine Projektgruppe aus Unfallversicherungsträgern und DGUV das EVA-Mesothel-Projekt in einer Pilotphase im Ruhrgebiet und dem angrenzenden Rheinland starten.

Ziele von MoMarFollow

MoMarFollow stellt eine Ergänzung und Ausweitung der ursprünglichen MoMar-Studie dar. Ein Teilziel von MoMarFollow war zunächst die Durchführung eines finalen Follow-ups der ursprünglichen MoMar-Kohorte. Dadurch sollten alle nach der letzten Rekrutierung aufgetretenen Krebsfälle erfasst und so eine abschließende Analyse der Biomarker-Performance sowie eine Risikoanalyse ermöglicht werden.

Das abschließende Follow-up zum Gesundheitsstatus und zur Mortalität der MoMar-Teilnehmenden wurde 2019 durchgeführt und ergab weitere neun Mesotheliomfälle und 23 Lungenkrebsfälle, so dass insgesamt 43 Mesotheliome und 78 Lungentumoren vorlagen. Als neu aufgetretene Fälle wurden 40 Mesotheliome und 64 Lungentumoren definiert und dienten als Grundlage zur Berechnung der Erkrankungsrisiken für Versicherte mit einer anerkannten BK-Nr. 4103. In der MoMar-Kohorte war das Risiko, an einem Mesotheliom zu erkranken 17,6-fach erhöht, für Lungentumoren war das Risiko 1,3-fach erhöht (Taeger et al. 2022, Seite 21). Die bisherige Performance des Marker-Panels wurde bestätigt – es ergab sich eine Sensitivität von 44 % und eine Spezifität von 98 %.

Testgenauigkeit erhöhen

Um die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) (Info-Kasten) des jetzigen Marker-Panels noch weiter zu erhöhen, soll es um zusätzliche Mesotheliom-Marker erweitert werden. Damit zukünftig auch für die Früherkennung von Lungentumoren Biomarker zum Einsatz kommen können, sollen entsprechende Markerkandidaten identifiziert und validiert werden. Neben eigenen Entwicklungen werden auch Markerkandidaten anderer Arbeitsgruppen einbezogen. Diese können kurzfristig mit Proben der MoMar-Kohorte für die Früherkennung validiert werden. Hierzu kooperiert das IPA derzeit national (Berlin, Hamburg) und international (USA, Mexiko, Italien, Schweiz) mit verschiedenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, um neue Marker für Mesotheliome und Lungentumoren zu

Info

Sensitivität

Maß für die Zuverlässigkeit eines Tests, richtig zu erkennen, ob man erkrankt ist. Eine hohe Sensitivität bedeutet, dass ein Test viele Personen richtig als erkrankt erkennt.

Spezifität

Die Spezifität ist ein Maß dafür, wie hoch der Anteil gesunder Personen ist, der auch korrekt ein negatives Testergebnis bekommt.

identifizieren, die das bisherigen Panel zielführend erweitern könnten. Erste Ergebnisse wurden bereits publiziert (Weber et al. 2020, Bartkowiak et al. 2021).

Da es bei einem Screening von Krebserkrankungen sehr wichtig ist, die Betroffenen nicht mit falschpositiven Befunden psychisch zu belasten, muss die Spezifität der Biomarker sehr hoch sein (Info-Kasten). Dementsprechend wird fortlaufend eine Verbesserung der Marker-Performance durch Ermittlung und Berücksichtigung von möglichen Faktoren, die die Assay-Ergebnisse beeinflussen können, angestrebt.

Hierzu wurden mit dem Calretinin-Assay inzwischen circa 10.000 Plasmaproben von rund 2.600 MoMar-Probanden vermessen, die nicht an einem Mesotheliom oder Lungenkrebs erkrankt sind. Mit dem Mesothelin-Assay wurden entsprechend rund 1.200 Messungen durchgeführt. Bei einigen dieser Probanden waren die Marker erhöht, obwohl sie als nicht erkrankte Kontrollen eingestuft waren. Daraufhin wurden die Verläufe der Biomarker in diesen Kontrollen näher untersucht und mehrere mögliche Einflussfaktoren analysiert. Wie bereits zuvor mit einer anderen Kohorte von gesunden Probanden ermittelt, kann zum Beispiel eine eingeschränkte Nierenfunktion zu falschpositiven Ergebnissen sowohl beim Calretinin- als auch beim Mesothelin-Assay führen (Casjens et al. 2021). Des Weiteren wurde beim Calretinin-Assay eine Beeinflussung durch sogenannte heterophile Antikörper nachgewiesen. Diese kommen zwar selten im Blut von Patienten vor, können jedoch ebenfalls falschpositive Ergebnisse verursachen.

Zeitnahe Umsetzung in die Praxis

Die Ergebnisse zu den Einflussfaktoren haben bereits praktische Relevanz. So sollen im klinischen Labor bei den geplanten Abläufen von EVA-Mesothel die Nierenfunktion sowie der Status der heterophilen Antikörper bei allen Patienten mit auffälligem Biomarkerbefund überprüft werden (Abb. 1). Wird ein Störfaktor nachgewiesen, gilt der Biomarkerbefund als falschpositiv. Da über 60% der falschpositiven Ergebnisse in MoMarFollow durch die beiden Störfaktoren erklärt werden konnten, würde durch deren Elimination die Spezifität der Biomarker bei der Anwendung in EVA-Mesothel auf 99% gesteigert werden (Abb. 2). Für die Patientinnen und Patienten bedeutet dies mehr Sicherheit und eine geringere psychische Belastung durch Fehlbefunde. Auch weitere Verbesserungen, die sich aus der Identifizierung zusätzlicher Einflussfaktoren oder neuer Biomarker ergeben können, sollen zeitnah in EVA-Mesothel umgesetzt werden.

Ursprünglich sollte auch die Umsetzung der MoMar-Ergebnisse in die arbeitsmedizinische Praxis der nachgehenden Vorsorge im Rahmen des Projektes MoMar-Follow wissenschaftlich begleitet werden. Nach dem Beschluss, das Angebot EVA-Mesothel zu etablieren, wird diese umfangreiche Aufgabe nun von dem neuen

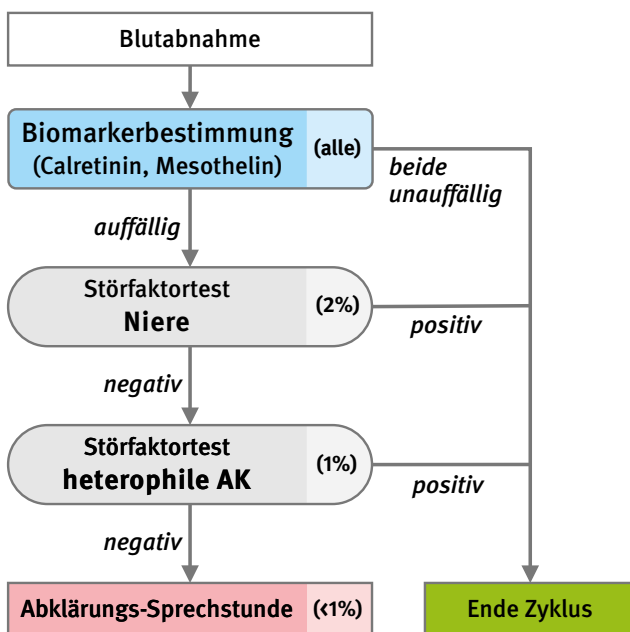


Abb. 1 Abläufe beim geplanten Vorsorgeangebot EVA-Mesothel. Bei den Bluttests zur Früherkennung von Mesotheliomen werden auch Störfaktoren ermittelt.

Projekt IPA-182-EVA-Mesothel abgedeckt. Letzteres umfasst beispielsweise eine Anwendungsbeobachtung „EVA-Mesothel-Monitor“, bei der ermittelt werden soll, ob die Biomarker in der Praxis eine vergleichbare Performance zeigen wie im Projekt MoMar. Langfristig soll die wichtige Frage geklärt werden, ob eine Früherkennung durch Biomarker auch einen Überlebensvorteil und/oder eine Verbesserung der Überlebensqualität erwarten lässt.

Identifikation von weiteren Risikokollektiven

Derzeit beschränkt sich die geplante Anwendung der Biomarker auf die Gruppe der Versicherten mit einer anerkannten BK-Nr. 4103. Es soll jedoch geprüft werden, ob auch andere Gruppen von Asbestexponierten von dem Angebot einer erweiterten Vorsorge mit Biomarkern profitieren können, zum Beispiel Versicherte, die bei der GVS – Gesundheitsvorsorge erfasst sind.

Um mögliche weitere Hochrisikokollektive zu identifizieren, wurde eine Projektgruppe der betroffenen Unfallversicherungsträger, der GVS – Gesundheitsvorsorge und dem IPA eingerichtet. Erster Schritt ist zunächst eine rein epidemiologisch ausgerichtete Auswertung, die später auch experimentell untermauert werden soll, indem Biomarker in Proben aus der GVS-Kohorte, analog zu MoMar, bestimmt werden. Bei der GVS-Kohorte handelt es sich um Probandinnen und Probanden, die im Rahmen von EVA-Lunge untersucht werden und zusätzlich Proben abgeben, die in die IPA-Biobank eingelagert werden.

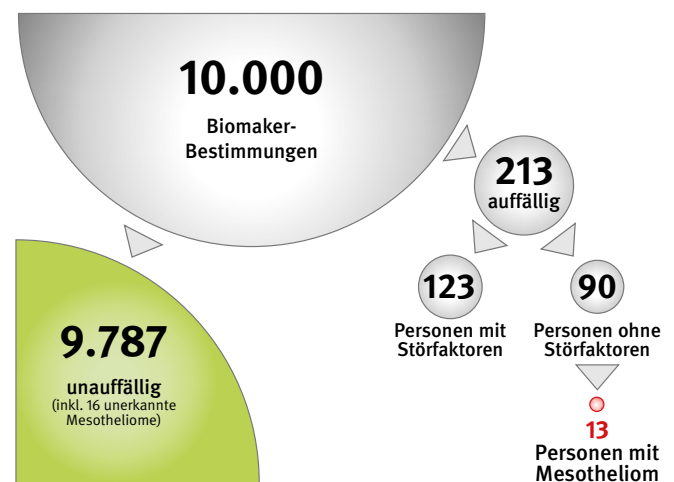


Abb. 2 Verringerung der Zahl falschpositiver Testergebnisse durch die Berücksichtigung von Störfaktoren.

Biomarker für Mesotheliom-Therapie nutzen

In MoMar wurden zahlreiche Marker-Kandidaten identifiziert, die zwar im Blut oder Gewebe von Mesotheliom-Patienten auffällig erhöht oder erniedrigt sind, sich aber letztendlich für eine Früherkennung als ungeeignet herausgestellt haben (Weber et al. 2019). Diese Kandidaten haben aber teilweise das Potenzial, im Zusammenhang der Mesotheliom-Therapie eingesetzt zu werden. Der therapeutische Einsatz von Biomarkern, sei es bei der Prognose, Vorhersage oder zum Monitoring des Therapieverlaufs soll im Rahmen eines Satellitenprojektes von EVA-Mesothel erforscht werden. MoMarFollow wird dazu bereits identifizierte als auch zukünftige Marker-Kandidaten zur Verfügung stellen.

Derzeit werden im Rahmen einer Kooperation mit der Thoraxklinik Heidelberg mehrere Biomarker-Kandidaten aus MoMarFollow im Zusammenhang mit Therapieverläufen und der Prognose bei Mesotheliomerkrankungen untersucht. Bisherige, vorläufige Resultate werden in Zukunft mit größeren Fallzahlen überprüft.

Fazit

Mit dem erstmaligen Nachweis, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen mit einem Biomarker-basierten Bluttest grundsätzlich möglich ist, war die ursprüngliche MoMar-Studie abgeschlossen. Im Hinblick auf die praktische Umsetzung in die arbeitsmedizinische Vorsorge war dies jedoch nur der erste fundamentale Schritt. Im Rahmen des Anschlussprojektes MoMarFollow wird neben einer Bestätigung der Ergebnisse und einer Verbesserung des Biomarker-Panels der mögliche Einsatz der Marker auch bei Lungenkrebs und zur Therapieplanung beziehungsweise -steuerung sowie zur Ermittlung weiterer Zielgruppen angestrebt. Die ersten Ergebnisse aus MoMarFollow konnten bereits bei den Planungen für das Vorsorgeangebot EVA-Mesothel berücksichtigt werden.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning

Dr. Georg Johnen

Dr. Dirk Taeger

IPA

Literatur

Bartkowiak K, Casjens S, Andreas A, Ačkar L, Joosse SA, Raiko I, Brüning T, Geffken M, Peine S, Johnen G, Weber DG, Pantel K. Sensitive blood-based detection of asbestos-associated diseases using cysteine-rich angiogenic inducer 61 as circulating protein biomarker. *Clin Chem* 2021; 67: 363-373

Casjens S, Johnen G, Raiko I, Pesch B, Taeger D, Töpfer C, Schonefeld S, Moebus S, Jöckel KH, Brüning T, Weber DG. Re-evaluation of potential predictors of calretinin and mesothelin in a population-based cohort study using assays for the routine application in clinical medicine. *BMJ Open* 2021; 11: e039079

Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T, MoMar Study Group. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 2018; 8: 14321

Johnen G, Brüning T. Biomarker der MoMar-Studie zugelassen – Calretinin-Assay steht für die Früherkennung von Mesotheliomen zur Verfügung. *IPA-Journal* 2020; 1: 11-13

Taeger D, Wichert K, Lehnert M, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Brüning T, Johnen G, Behrens T. Lung cancer and mesothelioma risks in a prospective cohort of workers with asbestos-related lung or pleural diseases. *Am J Ind Med* 2022; 65: 652-659

Weber DG, Brik A, Casjens S, Burek K, Lehnert M, Pesch B, Taeger D, Brüning T, Johnen G, the MoMar study group. Are circulating microRNAs suitable for the early detection of malignant mesothelioma? Results from a nested case-control study. *BMC Res Notes* 2019; 12: 77

Weber DG, Casjens S, Brik A, Raiko I, Lehnert M, Taeger D, Gleichenhagen J, Kollmeier J, Bauer TT, Brüning T, Johnen G, MoMar study group. Circulating long non-coding RNA GAS5 (growth arrest-specific transcript 5) as a complement marker for the detection of malignant mesothelioma using liquid biopsies. *Biomarker Research* 2020; 8: 15

Wiethage T, Harth V, Duell M, Centmayer A, Hagemeyer O, Taeger D, Johnen G, Wolff C, Brüning T. Erweitertes Vorsorgeangebot für asbestverursachte Erkrankungen - Sachstand und aktuelle Entwicklungen. *IPA Journal* 2016; 3: 6-11

Zupanc C, Franko A, Štrbac D, Dodić Fikfak M, Kovač V, Dolžan V, Goričar K. Serum Calretinin as a Biomarker in Malignant Mesothelioma. *J Clin Med*. 2021; 10: 4875