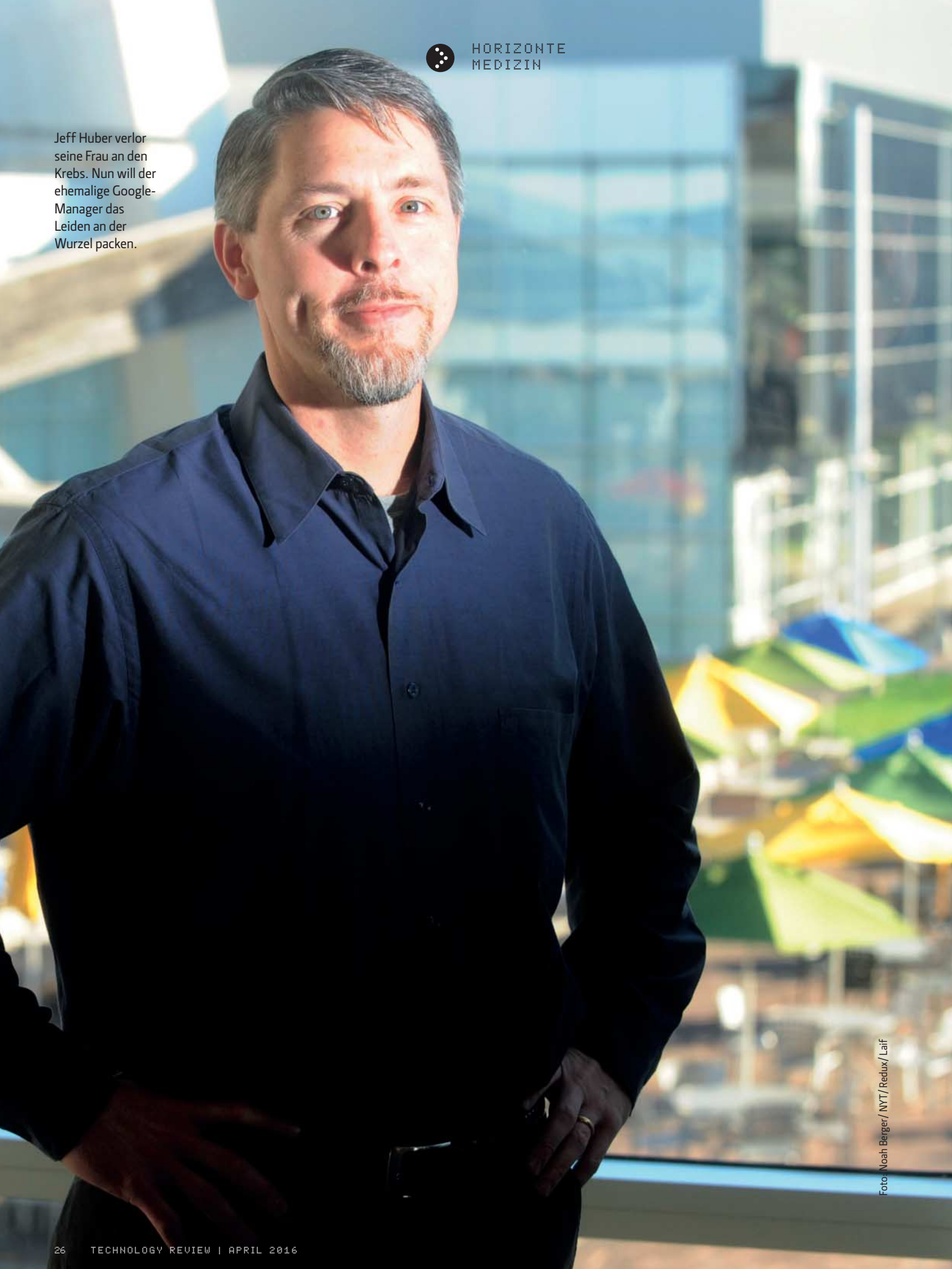




Jeff Huber verlor seine Frau an den Krebs. Nun will der ehemalige Google-Manager das Leiden an der Wurzel packen.



Radar gegen Krebs

Im Kampf gegen Krebs gibt es eine neue Hoffnung: Dank neuer Techniken lassen sich die Erbgutspuren versteckter Krebsherde im Blut nachweisen. Nun will Ex-Google-Manager Jeff Huber einen großen **Traum der Krebsmedizin** wahr machen: Tumore zu erkennen, bevor sie richtig gefährlich werden.

VON BIRGIT HERDEN

Gäbe es ihren Mann Jeff nicht, die Geschichte von Laura Huber wäre eine von Hunderttausenden, die der Krebs schreibt: Als Laura sich abgeschlagen und ständig erschöpft fühlt, tippt ihr Arzt zunächst auf die beginnende Menopause. Allerdings scheint die Diagnose nicht recht zu passen, daher unterzieht sich die 46-Jährige einer Koloskopie – die sportliche und bis dahin gesunde Mutter zweier Teenager befürchtet ein Reizdarmsyndrom oder eine entzündliche Darmerkrankung. Stattdessen finden die Ärzte ein zwei Zentimeter großes Geschwür, und im PET-Scan offenbart sich das ganze Ausmaß der Erkrankung: Der Krebs hat sich bereits in den Bauchraum ausgebreitet, die Leber befallen und auch Brustraum und Hals erreicht. Trotz bestmöglicher Therapie stirbt Laura Huber im November letzten Jahres, nur 18 Monate nach der Diagnose.

Nun macht sich ihr Mann Jeff daran, den Krebs an der Wurzel zu packen. Mit einem einfachen Bluttest will er Tumore so früh erkennen, dass eine Heilung in den meisten Fällen

möglich ist. Und zwar bei jeder Art von Krebs, nicht nur im Darm. Was heute noch auf zahlreiche verschiedene Untersuchungen, auf Mammografie für die Brust, Stuhlproben für den Darm oder Abtasten der Prostata verteilt ist, könnte eines Tages auf eine simple Maßnahme zusammenschrumpfen: die Analyse eines Blutstropfens. Liquid Biopsy, flüssige Gewebeprobe, heißt die Technik daher.

Jeff Huber, bisher Senior Vice President von Google, leitet seit Kurzem das Unternehmen Grail, benannt nach dem sprichwörtlichen heiligen Gral. Illumina, das weltgrößte Unternehmen für Erbgutentschlüsselung, gründete es Anfang des Jahres in San Francisco. Grail verfügt über 100 Millionen Dollar Startkapital, mit Bill Gates und dem Venture Fonds von Amazon-Chef Jeff Bezos sind einige der angesehensten US-Investoren beteiligt. Bis 2019 soll der Bluttest verfügbar sein. „Wir hoffen, dass der heutige Tag ein Wendepunkt im Krieg gegen Krebs ist“, sagte Jay Flatley, CEO von Illumina, anlässlich der Firmengründung.

Die Vision ist so groß wie der bisherigen Kampf gegen den Krebs ernüchternd: 45 Jahre nachdem Richard Nixon dem Krebs den Krieg erklärte, gleicht die Diagnose in vielen Fällen immer noch einem Todesurteil. Das traurige Schicksal von Laura Huber ist nur eines unter vielen Millionen weltweit. Allein in Deutschland erhalten jedes Jahr rund 500 000 Menschen die Diagnose Krebs, jeder Zweite wird daran sterben. Zu kompliziert und vielfältig ist die Krankheit, als dass Mediziner noch an eine einheitliche Heilung glauben. Die größte Hoffnung ist daher die Früherkennung. Aber bis heute ist sie entweder umständlich – wer will schon über drei Tage zu Hause Stuhlproben sammeln, um sie auf Darmkrebs analysieren zu lassen –, unzuverlässig oder sogar schädlich, weil ein Test viel zu oft falschen Alarm gibt. Manchmal ist sie sogar alles zusammen (siehe Seite 31). „Die Schwierigkeit besteht nicht nur darin, Krebs früh zu entdecken, sondern auch mit Sicherheit sagen zu können, dass dieses Wissen für die Patienten ein Vorteil ist“, sagt J. Leonard Lichtenfeld von der American Cancer Society. „Ich kann gar nicht zählen, wie oft wir schon gesagt haben: ‚Oh, wir müssen nur jeden Krebs früh finden, dann hätten wir das Problem gelöst.‘“ Auch Jay Flatley räumt ein: „In der Branche wimmelt es von Fehlschlägen. Bis auf wenige Ausnahmen waren alle bisherigen Screening-Tests eine Katastrophe.“

Wird Grail besser sein? Die Grundlage der Methode bildet ein seit Jahrzehnten bekanntes Phänomen: Hat ein Mensch irgendwo im Körper einen Tumor, lösen sich von ihm immer wieder tote Zellen. Deren DNA zirkuliert noch einige Stunden im Blut. Sie wollen die Forscher aufspüren. Die Entwicklung in der Biotechnologie arbeitet dabei für das Unternehmen. Zu Hilfe kommen ihm neue machtvoll Sequenzieretechniken, die selbst geringe DNA-Mengen im Blut finden. Mit der Methode des Next Generation Sequencing beispielsweise lassen sich Millionen von Genfragmenten gleichzeitig vervielfältigen und analysieren – und das mit Geräten, die nicht mehr größer als ein Kühlschrank sind. Gleichzeitig sind die Kosten dramatisch gesunken: Um das gesamte Genom eines Menschen zu entschlüsseln, sind gerade einmal 1000 Dollar nötig. Der Preis könnten sogar noch deutlich darunter liegen, meinen Insider – würde Illumina nicht sein Quasi-Monopol auspielen.

Abseits der Krebstherapie hat der Ansatz bereits seine Macht gezeigt: Seit 2012 sind in Deutschland pränatale Tests verfügbar,



Foto: Peter Winandy

um Erbutfehler eines ungeborenen Kindes nachzuweisen. Ab der neunten Schwangerschaftswoche können Frauen durch eine einfache Blutprobe feststellen lassen, ob der heranwachsende Embryo beispielsweise am Down-Syndrom leidet. Der zu 99 Prozent zuverlässige Test leistet im Prinzip das Gleiche wie eine Fruchtwasseruntersuchung – allerdings einen Monat früher und ohne das Risiko einer Fehlgeburt. Obwohl noch keine Kassenleistung, wird der pränatale Bluttest in Deutschland bereits tausendfach genutzt.

Nun soll das Verfahren den weit komplizierteren Kampf gegen den Krebs voranbringen. Die Krankheit entsteht, wenn in einer der geschätzt 37 Trillionen Körperzellen Fehler beim Kopieren des Erbguts passieren. Die Zellen reagieren nicht mehr auf die Signale des Körpers, die ihr Wachstum kontrollieren sollen. Unbemerkt tickt im Körper eine Zeitbombe, bis schließlich ein gefährlicher Tumor entstanden ist. Je früher Mediziner ihn erkennen, umso besser sind die Heilungschancen. Seit einigen Jahren nun sind die Methoden weit genug vorangeschritten, um diese Suche auf ganz neue Weise angehen zu können.

Den Begriff Liquid Biopsy prägte der deutsche Krebsforscher Klaus Pantel, der sich schon seit zwei Jahrzehnten mit der Frage beschäftigt, wie man rückfallgefährdete Brustkrebspatientinnen rechtzeitig therapieren kann. Die Möglichkeit einer Früherkennung beurteilt er zwar skeptisch, doch rein technisch hält er den Ansatz für machbar. „Auch ohne die physiologische Zusammenhänge zu verstehen, könnte man durch eine rein datengetriebene Fleißarbeit signifikante Korrelationen aufzeigen. Man braucht dafür allerdings große Investitionen und einen langen Atem.“ Reichlich Geld hat Jeff Huber nun. Und dass er einen langen Atem besitzt, hat er bereits einmal bewiesen: Huber war der Kopf hinter dem Mammutprojekt Google Maps. Nach der Welt muss er nun also den Krebs überschaubar machen.

Dass die DNA-Biopsie im Prinzip funktioniert, zeigte Bert Vogelstein mit seinem Team an der Johns Hopkins University in Baltimore schon 2007. Damals stellte er ein Verfahren namens BEAMing vor. Die Erbgutfragmente binden an magnetische Partikel und bilden Milliarden mikroskopisch kleine Tröpfchen. Jedes dieser Tröpfchen bildet ein eigenes Reaktionsgefäß, in dem man die jeweiligen DNA-Moleküle vervielfältigen kann.

Die entstehenden DNA-Partikel lassen sich anschließend auslesen. Mithilfe der Technik können bekannte Krebsmutationen im Blut nachgewiesen werden, selbst wenn sie mit der 10 000-fachen Menge des nicht veränderten Gens aus gesunden Körperzellen vermischt sind.

In einer ersten Demonstration der Technik untersuchte das Vogelstein-Team das Blut von 18 Patienten, die aufgrund ihres fortgeschrittenen Darmkrebes operiert wurden. Die Menge an Tumor-DNA im Blut nahm nach der

Operation schlagartig ab, doch bei den meisten Patienten ließen sich auch später noch geringe Mengen mutierter DNA nachweisen. Bei diesen brach bis auf eine Ausnahme der Krebs erneut aus. Dagegen erlitten die Patienten, deren Blut völlig frei von Tumor-DNA war, keinen Rückfall. Vor zwei Jahren präsentierte Vogelstein dann in Zusammenarbeit mit vielen anderen Gruppen Ergebnisse einer weit größeren Studie. Bei über 800 Patienten wiesen sie die Tumor-DNA bei einer Reihe von weiteren Krebsarten nach, darunter Dickdarm, Bauchspeicheldrüse, Blase, Haut, Magen, Speiseröhre, Leber.

Spätestens mit dieser Arbeit hat die Liquid Biopsy Goldgräberstimmung unter Krebsforschern ausgelöst. Wer die Nase vorn hat, kann auf einen gigantischen Markt hoffen: Die weltweiten Ausgaben für Krebsmedikamente haben 2014 erstmals die 100-Milliarden-Dollar-Marke überschritten. „Auf der ganzen Welt positionieren sich derzeit kleinere und große Firmen in der Hoffnung, dass sich die blutbasierte molekulare Krebsdiagnostik erfolgreich vermarkten lässt“, sagt der Onkologe Edgar Dahl, der an der Uniklinik RWTH Aachen an Methoden der Liquid Biopsy beim Brustkrebs forscht. Ein eindeutiger klinischer Nutzen müsse zwar erst durch umfangreiche Studien nachgewiesen werden. Aber „die Entwicklung ist durchaus erfreulich“.

Viele der neuen Firmen konzentrieren sich darauf, das Verfahren bei bereits diagnostizierten Patienten anzuwenden, um individuelle Therapien mit maßgeschneiderten Medikamenten zu finden. Eines der führenden Unternehmen auf diesem Feld ist die Kölner NEO New Oncology AG, 2012 von den renommierten Krebsforschern Roman Thomas und Axel Ullrich gegründet. New Oncology bietet als einer der Ersten weltweit einen Bluttest für Krebspatienten an, bei dem 39 klinisch relevante Gene sequenziert werden. Der Test erfasst neben punktuellen Mutationen auch Veränderungen wie Genfusionen und Kopienzahl, die ebenfalls Krebs auslösen können. Für eine Früherkennung im Menschen ist der Test nicht konzipiert, denn er würde bei gesunden Menschen Veränderungen aufzeigen, ohne dass klar ist, „ob diese wirklich zu einer Erkrankung führen“, sagt der medizinische Direktor Lukas Heukamp. Doch bei Krebskranken kann der Test vorhersagen, ob ein Medikament

dem Patienten helfen oder nur sinnlose Nebenwirkungen verursachen wird. Welchen Unterschied das für den Patienten bedeuten kann, zeigte 2013 eine internationale Studie, die unter anderem Roman Thomas geleitet hat. Danach lebten von 100 Lungenkrebspatienten mit einer Mutation im EGFR-Gen, die herkömmliche Chemotherapie erhielten, nach zehn Monaten nur noch 40. Bei einer zielgerichteten Therapie waren es dagegen 90.

Bisher müssen Mediziner für die dazu nötige Diagnose Gewebe aus dem Tumor entnehmen. Oft sind Patienten allerdings schon so krank, dass Biopsien zu belastend wären. Hinzu kommt, dass eine Gewebentnahme immer nur punktuell ist. Aber hat der Arzt wirklich den entscheidenden Teil des Krebsgeschwulstes erwischt? „Durch die neuen Sequenzieretechniken lernen wir erst, dass selbst einzelne Tumore viel heterogener sind als erwartet“, sagt Pantel. „Macht man 20 Biopsien bei einem einzigen Tumor, erhält man 20 verschiedene Antworten.“ Einen Krebs anhand

einer einzelnen Gewebeprobe zu charakterisieren, gleicht dem Versuch, eine Menschenmenge in einem dunklen Saal kennenzulernen, indem man mit der Taschenlampe hineinleuchtet. Die Blutprobe dagegen ist der Versuch einer repräsentativen Umfrage.

Der Unterschied kann Leben retten, wie das Beispiel eines Patienten zeigt, der im letzten Jahr im Luzerner Kantonsspital ums Überleben kämpfte. Der 54-jährige Mann hatte Lungenkrebs, konnte jedoch dank eines modernen Medikaments drei Jahre lang ein relativ modernes Leben führen und sogar Marathon laufen. Dann aber änderte sich sein Krebs, und das Medikament wurde wirkungslos. „Er verlor Gewicht, hatte

Schmerzen und wurde zusehends schwächer“, erinnert sich der behandelnde Arzt Oliver Gautschi. Mit einer Hohlnadel entnahm man wiederholt Gewebeproben des Tumors, konnte darin aber keine neue Mutation nachweisen, die den Verlauf erklärt hätte. Den Durchbruch brachte erst der Bluttest von New Oncology. Die Kölner Firma entdeckte eine Genveränderung,

Botschaften im Blut

Die Techniken der **Liquid Biopsy** machen derzeit rasante Fortschritte. Die Analyse frei zirkulierender Tumor-DNA ist dabei nur eine von mehreren Ansätzen. Denn von jedem Tumor lösen sich fortlaufend auch ganze Zellen ab und werden mit dem Blutstrom davongetragen. Aus diesen **Circulating Tumor Cells (CTC)** lassen sich Therapieempfehlungen ableiten, die bei bestehenden Krebserkrankungen aussagekräftiger sein könnten als die frei zirkulierende DNA. Denn dabei handelt es sich nicht um abgestorbenes Zellmaterial. Daher verraten sie beispielsweise, welche Gene exprimiert werden. Zudem sind unter den CTC auch jene Zellen, die Metastasen bilden. Die technische Herausforderung ist aber auch hier gewaltig: Jede einzelne Tumorzellen muss aus vielen Millionen normalen Blutzellen herausgesiebt werden.

Zu den **führenden Forschern** auf dem Gebiet gehört der Deutsche **Klaus Pantel**. Mit seinem Team am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf hat er ein Verfahren entwickelt, bei dem Patienten das Blut nicht mehr entnommen wird. Stattdessen werden sie für eine halbe Stunde an einen Venenkatheter angeschlossen. Ein Apparat fischt die Krebszellen mithilfe von Antikörpern aus dem durchströmenden Blut. Auf Basis seiner Blutanalyse berät Pantel bereits Ärzte bei der Therapieentscheidung, und in Hunderten von klinischen Studien werden CTC bereits als Marker für Therapieerfolge eingesetzt. Für einen großflächigen Routineeinsatz fehlen aber noch standardisierte Verfahren und systematische Wirksamkeitsnachweise. Um beides voranzutreiben, leitet Pantel seit Januar letzten Jahres das neu gegründete **EU-Konsortium Cancer-ID**, in dem akademi-

sche Forschungsgruppen und Firmen aus 13 Ländern kooperieren. Mit an Bord sind unter anderem Boehringer-Ingelheim und Siemens Healthcare Diagnostics. Das Ziel: standardisierte Verfahren der Liquid Biopsy zu entwickeln, die dann in klinischen Studien geprüft werden können.



gegen die gerade ein neues Präparat auf dem Markt war. Innerhalb weniger Tage erholte sich der Mann, nach sechs Wochen waren seine Tumore und die Metastasen deutlich geschrumpft. „Bis heute geht es dem Mann gut, und inzwischen haben wir zwei weitere, sehr ähnliche Fälle, bei denen die Liquid Biopsy die entscheidende Diagnose erbracht hat“, berichtet Gautschi. Der Test von New Oncology kostet 3700 Euro und wird bislang zwar nicht von den Krankenkassen bezahlt. Edgar Dahl ist jedoch überzeugt: „Mit der blutbasierten Diagnostik sollte es möglich sein, die molekulare Entwicklung eines Tumors kontinuierlich zu verfolgen und auf Resistenzen mit einem Wechsel des Medikaments zu reagieren.“

Und doch ließe sich bei Krebs im fortgeschrittenen Stadium der Tod auch mit Liquid Biopsy nur weiter hinauszögern. Die große Hoffnung ruht daher nach wie vor auf einer verbesserten Früherkennung – eine Hoffnung, auf die die kalifornischen Investoren gerade 100 Millionen Dollar gesetzt haben. „Ich finde es gut, dass da mal richtig Geld für molekulare Methoden der Krebsfrüherkennung in die Hand genommen wird“, sagt Dahl.

„Aber die Biologie muss auch mitspielen – noch ist nicht geklärt, ob dieser Ansatz wirklich Kombinationen von Mutationen festmachen kann, die eine eindeutige Aussage zulassen.“

Eine entscheidende Voraussetzung dafür ist, wie gut sich Tumore genetisch charakterisieren lassen. Schon in den achtziger Jahren entdeckten die Forscher die ersten Krebsmutationen – damals herrschte die Hoffnung, dass sämtliche Krebserkrankungen sich durch nur wenige sogenannter Onkogene erklären ließen. In der folgenden Zeit wich dieses Wunschdenken jedoch der bitteren Erkenntnis, dass Krebs weitaus komplizierter ist. So wird zum Beispiel Brustkrebs nur in fünf bis zehn Prozent der Fälle von einer einzelnen Mutation verursacht, die dann mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Erkrankung führt. Das amerikanische Projekt The Cancer Genome Atlas hat inzwischen die Gewebeproben von über 22 000 Krebspatienten analysiert und insgesamt drei Millionen verschiedene Mutationen gefunden.

Zum Glück aber hat auch dieses scheinbare Chaos eine gewisse Ordnung. Denn unter den Dutzenden Genveränderungen in jedem Tumor sind jeweils nur wenige, die den Krebs tatsächlich ausgelöst haben. Für eine wirksame Früherkennung müsste



Foto: The Johns Hopkins Hospital/ Institute of Genetic Medicine

man nun Muster finden, die verlässliche Aussagen ermöglichen. Bislang ist die Erfolgsquote der Liquid Biopsy überschaubar. Im frühen Stadium ließen sich mit ihr nur die Hälfte der Krebsfälle nachweisen. Bei derzeitigem Wissensstand hält Lukas Heukamp von New Oncology einen Früherkennungstest daher für unrealistisch. „Allerdings könnte sich das schon in einigen Jahren ändern, wenn wir durch große Studien über mehr Daten verfügen“, sagt der Molekularpathologe, der zuvor an der Uniklinik in Köln Krebspatienten diagnostiziert hat.

Wird also künftig eine Blutuntersuchung beim jährlichen Gesundheitscheck darüber Auskunft geben, ob gerade unbemerkt ein Krebs entsteht? Klaus Pantel bleibt trotz aller Fortschritte skeptisch. „Krebs ist eine Krankheit des Alters, über 40 tragen wir alle Mutationen in uns. Wer intensiv sucht, wird auch viel finden und die Menschen unnötig verängstigen“, befürchtet er und warnt vor einer Lawine von Folgeuntersuchungen im Fall eines positiven Tests. Und selbst wenn sich eindeutige genetische Veränderungen im Blut aufspüren lassen, wartet das nächste Problem: Woher im Körper

stammt die Tumor-DNA? Welches Organ ist betroffen? „Der Tumor wird erst einmal zu klein sein, um ihn zu finden“, meint Pantel. „Man wird also nach sechs Monaten erneut testen und außerdem all die Vorsorgeuntersuchungen machen, die es ohnehin schon gibt.“ Zumindest für dieses Problem sieht Pantel jedoch eine Lösung. In absehbarer Zukunft dürften sich Mutationsmuster finden lassen, die verraten, wo der Krebs lokalisiert ist.

Noch kann auch die Liquid Biopsy also als vor-schnelle Hoffnung im mühevollen Ringen mit der Krankheit enden. Aber ebenso gut könnte sie das Gesicht der Medizin verändern. Als René Laënnec 1816 das Stethoskop erfand, konnte er dessen Bedeutung für die Medizin noch nicht vorhersehen, argumentierten unlängst Eric Topol vom Scripps Research Institute und Stephen Quake von der Stanford University im „Wall Street Journal“. Der molekulare Bluttest, glauben die beiden Forscher, wird sich vielleicht als das Stethoskop der kommenden 200 Jahre erweisen. ❖



Das Drama der Früherkennung

Den Krebs entdecken, noch bevor sich Metastasen ausbreiten – diese Hoffnung gibt es nicht erst seit der modernen DNA-Sequenzierung. In Röntgen- oder Ultraschallbildern lassen sich kleine Tumore entdecken, und manche Eiweißstoffe finden sich bei einer beginnenden Krebserkrankung vermehrt im Blut. Entgegen anfänglicher Hoffnungen sind die meisten Methoden inzwischen jedoch umstritten. Sie haben sich als unzuverlässig erwiesen und erzeugen zu viele Fehlalarme.

Ein ernüchterndes Beispiel ist der PSA-Test. Er soll Prostatakrebs aufspüren. Die Blutuntersuchung schlägt jedoch nicht nur bei aggressivem Prostatakrebs Alarm, sondern auch bei langsam wachsenden Tumoren, die nie zum Problem geworden wären. Damit ein Todesfall verhindert wird, müssten sich 10 000 Männer regelmäßig dem Screening unterziehen – dabei erhalten 33 eine Krebsdiagnose und werden durch die Behandlung womöglich inkontinent oder impotent. Der Test wird daher nicht von den Krankenkassen erstattet.

Auch um die Mammografie ist inzwischen eine heftige Diskussion entbrannt. In Deutschland werden seit 2005 alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren eingeladen, ihre Brust durch Röntgenaufnahmen auf verdächtige Knoten untersuchen zu lassen – der aufwendigste Massenscreen, den es bislang im deutschen Gesundheitssystem gegeben hat. Inzwischen ist aber klar: Um einen Todesfall zu verhindern, müssen 2000 Frauen zehn Jahre lang ihre Brust röntgen lassen. Unter diesen erhalten aber auch 200 fälschlicherweise eine Krebsdiagnose und werden unnötig behandelt – durch Operation und Bestrahlung oder Chemotherapie. Die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs ist immerhin eine Erfolgsgeschichte: Seit der Einführung des Zellabstrichs beim Gynäkologen 1971 haben sich die Todesfälle halbiert.

Ähnliches gilt beim Darmkrebs: Die Untersuchung per Darmspiegelung wird seit 2002 in Deutschland von den Kassen erstattet. Zwar unterzogen sich nur 20 bis 30 Prozent der Berechtigten der unangenehmen Prozedur, dennoch ist nicht nur die Sterblichkeit, sondern auch die Neuerkrankungsrate um 14 Prozent gesunken. Im Gegensatz zu den anderen Methoden dient die Koloskopie nämlich nicht nur der Früherkennung, sondern ist auch eine echte Prävention: Ärzte können Krebsvorstufen in der Darmschleimhaut schon bei der Untersuchung entfernen.

Tumor in einer weiblichen Brust.

Alle Medical/Your Photo Today