

## **Stellungnahme der AG Molekularpathologie der DGP zum Thema Liquid Biopsy**

**Anlass: Veröffentlichung des Papers:**

***Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test***  
(Cohen et al., Science, 18 Jan 2018, <http://science.sciencemag.org/content/early/2018/01/17/science.aar3247>)

Das vorgestellte Analyseverfahren einer synchronen Testung von zellfreier DNA und Proteinen im Blut im Sinne einer „liquid biopsy“ wird als Option für eine Screening – /Früherkennungs-Untersuchung zur früheren Identifizierung von operablen Krebspatienten vorgestellt. Zur Diskussion eines Tests als Screeningverfahren müssen jedoch höchste Maßstäbe an Sensitivität, Spezifität und Robustheit des Verfahrens und an die Datenlage erfüllt sein, um unnötige Untersuchungen, Kosten und Verunsicherung der Testpersonen aber auch falsche ‚Sicherheit‘ auszuschließen. Der vorgestellte Test erfüllt diese Anforderungen bei weitem nicht. Die Untersuchung basiert auf einem kleinen, retrospektiven, supervidierten und weitgehend balancierten Kollektiv mit einer optimierten Kontrollgruppe. Damit unterscheidet es sich ganz grundsätzlich von einem prospektiven, unbalancierten und nicht supervidierten in die Normalbevölkerung eingebetteten Screening-Kollektiv. Aussagen in Bezug auf eine mögliche Anwendung zur Früherkennung/zum Screening sind daher ohne jede Basis. Da die Performance-Parameter Sensitivität, Spezifität und Robustheit schon in diesem idealisierten Kollektiv nicht Screening-Anforderungen genügen, lässt sich aber schon ohne entsprechende Untersuchungen annehmen, dass das Verfahren hierfür ohne grundlegende methodische Verbesserungen, Änderungen der Vorgehensweise und entsprechende Datenbasis dieses Ziel nicht erreichen kann.

Problematisch sind auch die noch unverstandene Variabilität der Konzentrationen zellfreier DNA in vielen Bereichen, die potentielle Möglichkeit der Freisetzung von mutierter DNA aus entzündlich überlagerten gutartigen Läsionen (Hautnävus, Darmpolyp) sowie die mögliche Variabilität von proteinbasierten Tumormarkern im Kontext chronischer Erkrankungen, mit der Gefahr falsch positiver Testergebnisse und entsprechender Verunsicherung von zahlreichen gesunden Menschen mit der Notwendigkeit teils teurer und unangenehmer Anschlussuntersuchungen. Insbesondere spiegelt die vorgestellte Arbeit, in welcher symptomatische Krebspatienten mit einer gleichen Anzahl gesunder Kontrollpersonen verglichen wurden, nicht die Realität in der Screeningsituation wieder. Bei einem anerkannten Screeningverfahren muss eine einzelne an Krebs erkrankte Person ohne Symptome aus bis zu mehreren Hundert gesunden Personen und Personen mit anderen Erkrankungen korrekt erkannt werden. Die scheinbar hohe Sensitivität der Studie kann somit nicht auf die Screeningsituation in der Realität übertragen werden, sondern dafür sind große prospektive Studien an einem der Realität entsprechenden Kollektiv an asymptomatischen und gesunden Personen erforderlich. Zusammenfassend ist das dargestellte Verfahren aus methodischer Sicht interessant, in Bezug auf eine Krebsfrüherkennung jedoch ohne jede Aussagekraft.

### **Leitfragen**

**#1 Inwiefern liefert die in dem Paper beschriebene Methode der Liquid Biopsy einen Mehrwert zu den derzeit bereits möglichen (Früh-) Erkennungsverfahren der acht verschiedenen Krebsarten? Wie aussagekräftig sind die Ergebnisse Ihrer Meinung nach?**

In Deutschland werden zurzeit Früherkennungsprogramme für Darmkrebs (Koloskopie), Prostatakrebs (PSA- Wert Bestimmung), Brustkrebs (Mammographie), schwarzen Hautkrebs (visuelle Untersuchung) und Gebärmutterhalskrebs (Zervixabstrich) angeboten. Der in dem Paper von Cohen et al. beschriebene Ansatz ist ein neuer methodischer Ansatz, indem er zwei unterschiedliche Biomarker (Mutation und Proteinexpression) kombiniert. Der vorgestellte Test könnte daher prinzipiell eine Ergänzung der angewendeten Verfahren darstellen.

Die Autoren der Studie streben jedoch an, mit Hilfe eines einzigen Tests an einer einfachen Blutprobe zugleich auf acht verschiedene Krebslokalisationen zu testen, was aufgrund der viel zu geringen und zwischen den Tumorlokalisationen hochverschiedenen Sensitivitäten und Spezifitäten selbst an dem untersuchten optimierten, d.h. realitätsfernen Kollektiv nicht erreicht wird. Weiterhin ist festzuhalten, dass die Untersuchung acht verschiedene Krebslokalisationen und nicht Krebsarten untersucht, da in jeder der acht Lokalisationen mehrere gänzlich verschiedene Krebsarten mit unterschiedlicher Diagnostik, Klinik und Therapie auftreten. Selbst diese Lokalisationsangaben können nicht aus dem Testergebnis abgeleitet werden, da in einer asymptomatischen Screening-Situation ein positiver Befund nicht von 8 sondern allen denkbaren Tumorlokalisationen entstammen kann. Diese Einschränkungen werden auch von den Autoren selbst teilweise angeführt. Der Ansatz, verschiedensten Tumorerkrankungen mit gänzlich unterschiedlichem Screeningbedarf, diagnostischem Vorgehen, Häufigkeiten und Therapieoptionen in einem Test zu kombinieren, kann auch vor dem Hintergrund unterschiedlicher Performance bei den jeweiligen Erkrankungen schon aus ganz grundsätzlichen Erwägungen im praktischen medizinischen Kontext nicht zielführend sein. Einen Mehrwert des Untersuchungsverfahrens in Bezug auf Screening/Krebsfrüherkennung ist daher nicht zu erkennen und auch vom Ansatz her nicht zu erwarten.

## **#2 Der Bluttest zur Erkennung der Krebsarten wurde an Patienten der Erkrankungsstadien I – III getestet. Inwieweit kann in diesem Stadium der Entwicklung tatsächlich bereits von der postulierten Früherkennung der Krebserkrankungen bei scheinbar Gesunden gesprochen werden?**

Der Ansatz der Autoren ist in Kenntnis der Unmöglichkeit einer echten Früherkennung über diese Methodik keine Früherkennung im eigentlichen Sinn sondern eine frühere Erkennung von Krebserkrankungen in einem noch operablen Zustand. Bekannt ist, dass die Menge an Tumormarkern im Blut stark u.a. mit der Tumorgröße und Ausbreitung - also dem Tumorstadium - korreliert. Das Paper selbst schränkt in der Diskussion der Ergebnisse korrekt ein, dass bereits symptomatische Patienten untersucht wurden, also im Vergleich zum echten Screening in der breiten Anwendung prinzipiell ein eher fortgeschrittenes Kollektiv. Die Sensitivität wird somit bei einer Anwendung im Screening, bei dem kleine Tumoren detektiert werden sollen, deutlich geringer ausfallen, dies ist bereits im Vergleich der Stadien II und III in der kleinen vorgestellten Studie deutlich zu erkennen. Es hat sich zudem gezeigt, dass genau die Krebsfrüherkennungsprogramme besonders erfolgreich sind, bei denen schon Krebsvorläuferläsionen erkannt und therapiert werden können, wie z.B. nicht-invasive Vorläuferläsionen des Gebärmutterhalses, der Brust und des Dickdarms. Mit einem solchen Ansatz lässt sich tatsächlich die Entstehung von Krebs verhindern, was sich sehr viel stärker in der Auswirkung auf die Krebsinzidenz und Mortalität auswirkt, als wenn nur frühe, operable Stadien erkannt werden. Genau diese nicht-invasiven Krebsvorstufen werden sehr wahrscheinlich sehr schlecht bis gar nicht mit dem vorgeschlagenen Testverfahren zu detektieren sein, da diese Läsionen keinen Anschluss an das Lymph- und Blutgefäßsystem

haben und somit wenig bis gar keine DNA an das Blut abgeben werden. Insofern ist es höchst problematisch, wenn ein – aus Patientensicht einfacher und bequemer – Bluttest mit etablierten – und für die Patienten evtl. unangenehmeren – Programmen wie einer Mammographie oder Darmspiegelung verglichen wird, und dann dazu führt dass die Beteiligung an diesen Programmen abnimmt. In dem Fall würde eine Verbreitung und unkritische Anwendung des Tests tatsächlich zu einer Steigerung der Inzidenz invasiver Krebsarten und langfristig sogar zu einer Steigerung der Krebsmortalität führen.

Zudem geben die Autoren an, in ihrer Studie als Kontrolle Probanden ohne chronische Erkrankungen (chronische Nierenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen) eingeschlossen zu haben. In einem echten Screening würden aber alle Patienten-/Probandengruppen mit einem entsprechend hohen Anteil an chronischen Erkrankungen, Multimedikationen und Stoffwechselvariationen untersucht werden. Zur Leistungsfähigkeit des Tests in diesem Realkollektiv, das auch die Testung einer vielfach größeren Zahl an Probanden erfordert, bestehen keine, insbesondere auch keine positiv wegweisenden Daten.

### **#3 Wie realistisch ist eine Anwendung des Tests in der klinischen Praxis unter Berücksichtigung der angegebenen Spezifität und Sensitivität je nach Krebsart?**

Die Untersuchung bezieht sich nicht auf Krebsarten sondern auf Organlokalisationen von Krebs. Hinter den angegebenen Organen stehen jeweils mehrere in ihrer Art gänzlich verschiedene Krebsarten, die unterschiedlich diagnostiziert und behandelt werden müssen, was die Untersuchung überhaupt nicht berücksichtigt. Insofern bietet die Untersuchung schon grundsätzlich keinen Aussage zur Krebsart, sondern allenfalls einen gewissen Lokalisations-Anhaltspunkt. Wie oben bereits ausgeführt wäre die Sensitivität und Spezifität überhaupt erst in realen Screening-Studien zu ermitteln. Die vorläufig angegebene Spezifität von ca. 99% erscheint hoch, ist jedoch im realen Kontext nicht zu halten und würde bedeuten, dass bei der Menge der getesteten Patienten im Screening eine hohe Anzahl an abklärungsbedürftigen Befunden auftreten würden. Diese Patienten würden somit weiteren diagnostischen, teils invasiven Testverfahren zu Abklärungszwecken zugeführt werden müssen. Es besteht also durchaus die Gefahr einer entsprechenden Einordnung gesunder Menschen als Krebspatienten, und vielfältige weitere Folgen für die Betroffenen (Verunsicherung, unerwünschte Folgen der Untersuchungen usw.), deren Umfeld und die Allgemeinheit (Kosten, Belastung des medizinischen Systems). Insbesondere die Spezifität muss somit im Vorfeld hinsichtlich der sozioökonomischen Folgen streng überprüft werden. Schließlich ist auch die Kostenfrage kritisch zu beleuchten, auch wenn die angegebenen Kosten von unter 500\$/Test angesichts des Ziels einer besseren Krebsheilung zunächst machbar erscheinen. Bedenkt man jedoch, dass der Test nur eine sehr geringe Zahl an Patienten im angestrebten Fenster (asymptomatischer Krebsträger, noch operabel) darstellen wird (bei Teilen der untersuchten Krebsarten sicher im Promille-Bereich) und auch nur ein kleinerer Teil der Patienten konkret gegenüber der nicht getesteten Konstellation profitieren könnte, aber auch o.g. zusätzliche und teilweise unnötige Folgekosten entstehen, lassen sich zusätzlich zum geringen medizinischen Gewinn auch die enormen Kosten erkennen. Insgesamt erübrigt sich daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Diskussion bezüglich einer sinnvollen klinischen Anwendung.

Für die AG Molekularpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Dr. med. Dr. nat. med. Udo Siebolts

Prof. Dr. med. Florian Haller

Prof. Dr. Silke Laßmann

Die Stellungnahme wurde auf Anfrage durch das Science Media Center in Köln verfasst:

<https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/research-in-context/details/news/liquid-biopsy-bluttest-zur-frueherkennung-von-krebs/>