

Das 14. Meeting des International Bladder Cancer Networks in Bochum

Aktuelle Forschung zum Thema „Blasenkrebs“

Beate Pesch, Heiko U. Kafferlein, Georg Johnen

Das jährliche Meeting des International Bladder Cancer Network (IBCN) fand in diesem Jahr in Bochum statt. Im Rahmen des exzellenten wissenschaftlichen Programms wurden unter anderem die aktuellen Entwicklungen bei der Entstehung, Therapie und Nachsorge von Blasenkrebs präsentiert. Ein Themenschwerpunkt war auch die Bedeutung von Biomarkern zur Früherkennung von beruflich bedingtem Harnblasenkrebs beziehungsweise deren Nutzen in der Begleitdiagnostik, um therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Insgesamt nahmen an der Tagung rund 100 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler teil.

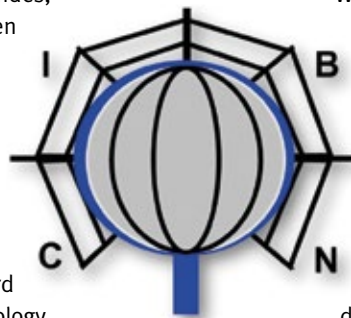
Knapp 200 Fälle von beruflich bedingtem Harnblasenkrebs werden derzeit jährlich als Berufskrankheit unter der Nr 1301 („Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“) neu anerkannt. Blasenkrebs stellt insbesondere eine Herausforderung für die Nachsorge und Therapie dar. Relativ gut differenzierte Tumoren wachsen selten muskel-invasiv und die erkrankten Patienten haben eine sehr gute Überlebenschance, allerdings finden sich hier häufig Rezidive. Dagegen sind die Überlebensraten der muskelinvasiven Blasenkarzinome (MIBC) wesentlich schlechter. Umso wichtiger ist es, Harnblasenkrebs in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. Hierbei ist die Entwicklung von neuen Markern zur Früherkennung und damit auch vor allem ein deutlich tiefer gehendes, grundlagenwissenschaftliches Verständnis zu den molekularen Vorgängen bei der Entstehung von Blasenkrebs von besonderer Bedeutung.

In jüngster Zeit konnten erhebliche Fortschritte bei der Aufdeckung der Mechanismen, die zu Blasenkrebs führen, gemacht werden. Führende Zeitschriften wie Nature und Science haben in 2016 wichtige Beiträge veröffentlicht. So wird nach einem aktuellen Artikel in Nature Reviews Urology und den in 2016 publizierten neuen Richtlinien zur Klassifikation von Harnblasentumoren der Weltgesundheitsorganisation zunehmend zwischen luminalen, basalen und p53-ähnlichen Harnblasentumoren unterschieden, die verschiedene Differenzierungsgrade darstellen und damit auch unterschiedlichen Prognosen unterliegen.

Nahezu alle Vorträge auf dem 14. Meeting des IBCN orientierten sich bereits an den neuen Klassifizierungsvorgaben, die in der Regel entweder mittels eines immunhistochemischen Nachweises von Proteinbiomarkern im Gewebe (z.B. CK5/6, CD44, CK20) oder durch eine komplette Sequenzierung des veränderten Erbmateriale (DNA) im Tumor ermittelt werden kann. So stellte Prof. Seth P. Lerner (Baylor College of Medicine, Houston, Texas) aus dem Projekt „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) die Expressionsmuster vor, die die verschiedenen Tumoren in Subtypen differenzieren und molekular beschreiben. Prof. Bogdan Czerniak (MD Andersen, Houston, Texas) referierte zur Identifizierung neuer molekularer Schalter und Biomarker, deren Expression darüber entscheiden, ob sich Zellen basal oder luminal entwickeln. Prof. Cory Abate-Shen (Columbia University, USA) stellte zusammen mit Prof. Czerniak neue

molekularbiologische Verfahren vor, wie unter anderem die Rolle relevanter Gene und Proteine und damit potenzieller Biomarker bei der Entstehung von Harnblasenkrebs untersucht werden kann. Dieses Verfahren kann auch bei dem zurzeit in der Presse beschriebenen „genome editing“, d.h. der schnellen und zielgerichteten Veränderung des Erbmaterials in tierexperimentellen beziehungsweise zellbasierten *in vitro* Untersuchungen, angewendet werden. Bemerkenswert ist, dass die Entstehung von Blasenkrebs gewisse Parallelen zu der Entstehung von Adenokarzinomen (über die Regression einer relativ ausdifferenzierten Zelle) und Plattenepithelkarzinomen (über weniger differenzierte Krebsstammzellen) beim

Lungenkrebs aufweist, wie dies auch am IPA in einem der WISMUT-Projekte ermittelt worden ist. Dabei wurde für Lungenkrebs festgestellt, dass berufliche Einflüsse wie Strahlung vermehrt zu undifferenzierten und damit aggressiveren Subtypen führen.



Urinbasierte Tumormarker als wichtiges Tool bei der Krebsfrüherkennung

Blasenkrebs ist geradezu prädestiniert zur Früherkennung und Diagnostik mittels Biomarkern, da Krebszellen beziehungsweise krebsinduzierte Veränderungen nicht-invasiv im Urin nachgewiesen werden können. Vor dem Hintergrund der im Rahmen des Meetings präsentierten neuen Erkenntnisse über molekulare Mechanismen ergeben sich interessante Kandidaten, wie der Nachweis von Survivin. Viele dieser Marker können daher besonders wichtig für die Krebsfrüherkennung und in der Nachsorge von nicht muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) sein, der wiederholt als Rezidiv auftritt.

Vorgestellt im Themenschwerpunkt „Biomarker“ wurden auch verbesserte Nachweisverfahren von sehr kleinen Mengen an Biomarkern im Urin mittels hochsensitiver Verfahren. Hierzu gehört auch der von Dr. Jan Gleichenhagen (IPA) vorgestellte Protein-Assay für Survivin. Während im Vorprojekt UroScreen noch die mRNA des Survivins im Urin gemessen wurde, wird nun im Forschungsarm des von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung geförderten Projektes „UROFollow“ bei der Marker-gestützten Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasivem low/intermediate-risk Harnblasentumoren (s. IPA-Journal 01/2016) direkt das Proteinmolekül des Survivins mittels der hochsensitiven Immuno-PCR gemessen. Mit diesem Verfahren können auch kleinste Mengen des deutlich stabileren Proteins nachgewiesen werden und somit die diagnosti-

sche Validität des Survivins in einer prospektiven Studie überprüft werden. Dr. Georg Johnen (IPA) stellte in diesem Zusammenhang die Archivierung prädiagnostischer Proben aus UROFollow in der IPA-Biobank vor. Durch die Archivierung können die Proben auch in zukünftigen Forschungsprojekten genutzt werden. Hier fließen auch Erfahrungen ein, die am IPA beim Aufbau einer Probenbank für die WISMUT-Kohorte gesammelt wurden. Diese neue Forschungsplattform soll es ermöglichen, unter anderem vielversprechende Biomarker wie FGFR3, hTERT oder die im Großforschungsprojekt PURE neu identifizierten Biomarker für Harnblasenkrebs zu validieren.

Dr. C. Günes (Universität Ulm) referierte über das Gen hTERT, welches eine Untereinheit der Telomerase kodiert und für dessen Entdeckung der Nobelpreis verliehen wurde. Telomerasen synthetisieren die „Endstücke“ der Chromosomen (Telomere). Bei jeder Zellteilung gehen etliche Nukleotide verloren, wodurch sich die Telomere im Laufe des Lebens einer Zelle verkürzen. Wird durch Risikofaktoren überdurchschnittlich viel Gewebe geschädigt, könnte Krebs nicht nur häufiger, sondern auch früher auftreten. In ausdifferenzierten Zellen ist die Telomerase nicht mehr nachweisbar. Besonders in



Teilnehmerinnen und Teilnehmer am 14. Internationalen Meeting des Bladder Cancer Networks (IBCN) in Bochum

embryonalen Stammzellen, aber auch in Krebszellen ist die Telomerase dagegen aktiv und verhilft den Krebszellen zu einer fortgesetzten Teilung. Dieser Marker soll daher auch im Rahmen von UROFollow validiert werden, da nur in einer Längsschnittstudie wie UROFollow Tumormarker zuverlässig im Hinblick auf eine frühzeitige Entdeckung von Krebs vor dem Auftreten klinischer Symptome bewertet werden können.

Verbesserung der Überlebenschancen bei muskelinvasivem Blasenkrebs

Nur etwa jeder zweite Patient lebt noch fünf Jahre nach Diagnose eines MIBC. Das Meeting beschäftigte sich daher auch mit möglichen neuen Therapieformen, die im Rahmen der Tertiärprävention auch für die Versicherten von großer Bedeutung sein können. Insbesondere ging es hier speziell um die Immuntherapie und den möglichen Einsatz von Viren bei der Behandlung von Blasenkrebs. Gerade Harnblasenkrebs, der im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen wie Brust-, Prostata- und Lungenkrebs sowie gastrointestinalen Tumoren eher „unterforscht“ war, hat durch die erfolgreiche Anwendung neuer immuntherapeutischer Verfahren innerhalb weniger Jahre erhebliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen. So wurden



Das 14. IBCN Meeting bot den Teilnehmenden auch Platz für einen regen wissenschaftlichen Austausch.

im Rahmen des Symposiums mehrere derzeit laufende klinische Trials zur Immuntherapie spezifisch bei MIBC vorgestellt, mit zum Teil deutlich geringeren Mortalitätsraten. Neben der Immuntherapie werden seit längerem auch abgeschwächte Tuberkulosebakterien im Rahmen der adjuvanten BCG-Therapie bei gering differenzierten (high-grade) Blasenkarzinomen intravesikal (direkt in die Harnblase) eingebracht. Die Bakterien können von den Krebszellen aufgenommen werden und sie so zerstören. Sie fördern letztendlich aber auch den Einstrom von Immunzellen in das Tumorgewebe, die wiederum die Krebszellen bekämpfen, so dass man auch hier von einer (indirekten) Immuntherapie sprechen kann. Obwohl diese Therapie mittlerweile zum Standardrepertoire gehört, wurden bisher kaum epidemiologische Daten erfasst, um zu erforschen, warum diese Behandlung leider nicht bei allen Patienten erfolgreich angewendet werden kann. Als zukünftige Therapieoption muss man daher alternativ auch die Anwendung onkolytischer Viren in Betracht ziehen, d.h. Krebszellen zerstörende Viren, wie Prof. Jean Rommelare (DKFZ, Heidelberg) in seinem Vortrag berichtete. Dazu gibt es bereits experimentelle Forschungsansätze für Blasenkrebs, aber auch für andere Krebsarten wie Lungenkrebs und das Glioblastom.

Das 14. Meeting des IBCN in Bochum hat gezeigt, dass in den letzten Jahren enorme Fortschritte bei der Aufklärung molekularer Mechanismen, der molekular-pathologischen Klassifizierung, der Diagnostik und Biomarkerentwicklung sowie der Therapie von Blasenkrebs erzielt wurden. Diese Kenntnisse aus der Grundlagenforschung sind sämtlich notwendig für eine gezieltere Entwicklung von Präventionsmaßnahmen, ja stellen letztendlich deren Basis dar. Diese Tagung zeigte aber auch zusätzlich bereits Wege auf, dieses Wissen in die Praxis zu übertragen – und hier speziell in die Prävention des berufsbedingten Harnblasentumors, unter anderem über große Forschungsplattformen wie PURE und UROFollow, in denen Grundlagenwissenschaft und Klinik eng zusammenarbeiten.

Das 15. Treffen des IBCN findet nächstes Jahr vom 21. bis 23. Oktober 2017 in Lissabon statt.

Die Autoren:
Dr. G. Johnen, Dr. Heiko U. Kätterlein,
PD Dr. Beate Pesch
IPA