

Translationale Forschung beim Mammakarzinom – Workshop zur Erarbeitung neuer Forschungsideen im Rahmen des Biedenkopf Symposiums XIII der Banss-Stiftung

Gemeinsames Symposium im Namen der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt, der German Breast Group und der Banss-Stiftung

Translational Research for Breast Cancer – Workshop for new research ideas at the Biedenkopf Symposium XIII of the Banss Foundation

Joint Symposium of the University Gynecological Hospital Frankfurt, the German Breast Group and the Banss Foundation

Autoren

G. von Minckwitz^{1,2}, H. Eidtmann³, B. Groner⁴, N. Harbeck⁵, J. Huober⁶, T. Karn¹, M. Komor², M. Lenhard⁷, S. Loibl², B. Martin¹, V. Müller⁸, D. Niederacher⁹, A. Rody¹, M. Roller², M. Schrauder¹⁰, C. Thomssen¹¹, M. Kaufmann¹

Schlüsselwörter

- translationale Forschung
- Therapieoptimierung
- Biomarker
- Brustkrebs

Key words

- translational research
- therapy optimization
- biomarkers
- breast cancer

eingereicht 20. 6. 2008
revidiert 17. 10. 2008
akzeptiert 20. 10. 2008

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1039167
 Geburtsh Frauenheilk 2008; 68:
 1160–1165 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York ·
 ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gunter von Minckwitz
 GBG Forschungs GmbH
 Schlessnerstraße 42
 63263 Neu-Isenburg
 minckwitz@
 germanbreastgroup.de

Zusammenfassung



Die translationale Forschung als Bindeglied zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung strebt den Transfer von Erkenntnissen aus Labor und Klinik in neue Therapiekonzepte an. Die Standards für die Biomaterialsammlung sind etabliert und die stetige Entwicklung entsprechender Technologien steht als Grundstein für die translationale Forschung zur Verfügung. Um die Forschung im translationalen Bereich voranzutreiben, sind darüber hinaus aber neue Denkansätze erforderlich. Vom 13.–15. September 2007 trafen sich auf Einladung der gemeinnützigen Banss-Stiftung daher führende Kliniker und Grundlagenwissenschaftler deutscher Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen in Biedenkopf. Im Vordergrund des Symposiums stand die Erarbeitung neuer Forschungsideen unter Verwendung von Aspekten und Fähigkeiten des Innovationsmanagements. Als Einführung in die Thematik wurden neben generellen Therapiekonzepten beim Mammakarzinom (Prof. C. Thomssen) auch aktuelle Studien (Prof. G. von Minckwitz) zum Thema präsentiert und die translationale Forschung aus der Sicht der Klinik (Prof. N. Harbeck) und aus Sicht des Labors (Dr. D. Niederacher) vorgestellt. In einem Vortrag über den derzeitigen Forschungsstand wurde die Frage „Was wir wissen und was wir wirklich wissen sollten“ (Prof. B. Groner) erörtert. Unter Anleitung haben die Teilnehmer in einem Kreativworkshop zentrale Aspekte der translationalen Forschung aufgegriffen und potenzielle neue Ansätze definiert, die in diesem Artikel zusammengefasst sind.

Abstract



Translational Research in oncology links experimental and clinical science with the aim of transferring knowledge from research laboratories and hospitals and translating it into new therapy concepts. The definition of standards for the collection of biomaterials and the continued development of technologies are preconditions for Translational Research. Nevertheless new approaches are required to advance Translational Research. Following the invitation of the Banss Foundation, in September 2007 leading clinicians and scientists from German university hospitals and research facilities met together in Biedenkopf, near Marburg. The symposium aimed to develop new scientific concepts using aspects and features of innovation management. The topic was introduced by presenting general therapy concepts in breast cancer treatment (Prof. C. Thomssen) as well as current clinical breast cancer trials (Prof. G. von Minckwitz). Translational Research was described from a clinical point of view (Prof. N. Harbeck) and from the point of view of the laboratory (Dr. D. Niederacher). The question “what we know and what we really should know” (Prof. B. Groner) was discussed during a presentation on the current state of knowledge in cancer research. This article summarizes the results of the discussion on central aspects of Translational Research in this workshop and offers new approaches.

Translationale Forschung aus Sicht der Klinik und aus Sicht des Labors

Die Intention der translationalen Forschung, Erkenntnisse der Erkrankungen „from bench to bedside – and back to the bench“ zu übersetzen, soll helfen, Heilungschancen zu verbessern, Therapien zu optimieren, und ein Verständnis der Erkrankung zu ermöglichen, um neue „Ziele“ zu identifizieren bzw. neue Therapeutika zu entwickeln.

In Abhängigkeit vom Fachgebiet unterscheidet sich die Art und Weise von Klinikern und Wissenschaftlern, translationale Forschung zu betreiben. Der Kliniker agiert erfolgsorientiert und möchte in erster Linie die Therapie für den Patienten verbessern. Der Wissenschaftler erforscht primär Konzepte, um Zusammenhänge und Ursachen für eine Erkrankung besser zu verstehen. Aus diesem Grund bietet die Kombination aus beiden Disziplinen eine optimale Grundlage für die Durchführung translationaler Forschungsprojekte. Die klinische Seite bringt Patienten und entsprechendes Biomaterial ein und sammelt Daten und Resultate, die im Rahmen von Studien erhoben werden. Der Grundlagenwissenschaftler stellt sowohl methodische Kenntnisse, standardisierte Methoden zur Asservierung und Qualitätssicherung von Biomaterial als auch die Kenntnisse der technischen „Machbarkeit“ zur Verfügung. Translationale Erkenntnisse aus Klinik und Labor können also zur Entwicklung therapeutischer Strategien durch die pharmazeutische Forschung und zur Etablierung diagnostischer Verfahren beitragen auch eine rasche Übertragung in den klinischen Alltag realisieren.

Erfolgreiche translationale Projekte wie die Entwicklung des „Recurrence Score“ [1,2] oder die Validierung des klinischen Nutzens von uPA und PAI-1 [3,4] im primären Mammakarzinom zeigen, wie die Umsetzung einer Hypothese in einen praktikablen Assay funktionieren kann und routinemäßig im klinischen Alltag eingesetzt wird.

Neue Arbeiten zeigen, dass eine enge Vernetzung von Klinik und Labor verbunden mit kontinuierlicher Diskussion bereits für die Definition von Standards essenziell ist, um Fehler und Missinterpretationen frühzeitig zu eliminieren [5].

Aus Sicht des Labors besteht über die reine Organisation (Verfügbarkeit und Sammlung von Biomaterial und klinischen Daten) hinaus auch ein unzureichender Kenntnisstand der komplexen biologischen Zusammenhänge. Um den Fortschritt auf dem Gebiet der translationalen Forschung voranzutreiben und sinnvolle Entwicklungen zu generieren, müssen diese Lücken vor allem durch den Einsatz neuer, innovativer Lösungen geschlossen werden.

Thema des Problemlösungs-Workshops: Neue Ansätze in der translationalen Forschung

In einem Workshop sollte mittels gängiger Kreativtechniken eine Möglichkeit zur Erarbeitung neuer Ansätze in der translationalen Forschung erarbeitet werden. Kreativitätstechniken werden verwendet, um gezielt und effizient Ansätze für die Lösung eines Problems zu generieren. Die Anleitung und Moderation des Workshops wurde durch einen Innovationstrainer (Prof. H. Geschka, Unternehmensberatung Geschka & Partner, Darmstadt) übernommen. Die zentrale Problemstellung des Workshops, „Neue Ansätze in der translationalen Forschung“ zu formulieren, wurde in verschiedenen Fragestellungen verfolgt.

Wie kann man die Therapien optimieren?

Zu den konventionellen Behandlungsoptionen des Mammakarzinoms zählen die Operation, die medikamentöse Behandlung (Chemotherapie, Hormontherapie, spezifische Antikörpertherapie) und die Bestrahlung. Die operative Entfernung des Tumors hat eine zentrale Bedeutung bei der Behandlung und erfolgt in der Regel mit dem Ziel der Brusterhaltung. Die selektive Operation des Wächterlymphknotens (SLN, „sentinel lymph node“) und eine gezielte Bestrahlung der Brust haben zu einer deutlichen Verminderung der Radikalität von Eingriffen geführt. Die systemische Behandlung mit einer Chemotherapie, z.B. nach der Operation (adjuvant), dient der Eliminierung vorhandener Krebszellen und wirkt damit der Metastasierung entgegen. Der Einsatz neuer Chemotherapie-Medikamente in unterschiedlichen Kombinationen in der adjuvanten Behandlung hat in den vergangenen Jahren zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Rezidivfreiheit und des Gesamtüberlebens von Mammakarzinompatientinnen geführt. Zur endokrinen Therapie von Tumoren, die in Abhängigkeit von Hormonen wachsen, zählen der Einsatz von Antiöstrogenen (Tamoxifen) oder Aromatasehemmern ebenso wie die Suppression der Hormonfreisetzung bei prämenopausalen Frauen durch eine Entfernung der Eierstöcke oder die Behandlung mit GnRH-Analoga. Zusätzliche Behandlungsoptionen beim Mammakarzinom bieten die spezifische Antikörpertherapie (z.B. Trastuzumab) bei der Behandlung von wachstumsfaktorrezeptorpositiven Tumoren (HER2, ca. 20% aller MaCa-Patientinnen) sowie die dosisdichte Therapie.

Die Behandlung von Patientinnen in klinischen Studien hat eine Reduktion der Mortalität beim Mammakarzinom bewirkt. Über die Kombination oder sequenzielle Gabe verschiedener Wirkstoffe hinaus sind jedoch die Optionen für eine Therapieoptimierung begrenzt. Neue Studienkonzepte (z.B. ALTO-Studie) unter Verwendung sogenannter „targeted therapies“ beurteilen den Einsatz von Therapeutika gegen spezifische Zielmoleküle (z.B. Trastuzumab). Neue Medikamente (wie Lapatinib) mit veränderten Eigenschaften (geänderte Pharmakologie, zur Passage der Blut-Hirn-Schranke befähigt) ermöglichen eine Erweiterung bestehender Therapieoptionen.

In der metastasierten Situation dominieren klinisch orientierte Fragestellungen und die Verwendung neuer zielgerichteter Substanzen die Studienlandschaft (RADAR, TBP). Gerade hier fehlen jedoch meist Konzepte mit wissenschaftlichem Hintergrund, da ein Zugriff auf Gewebe als Untersuchungsgut nicht möglich ist. Neoadjuvante Studien dagegen (z.B. Neo-ALTO, GeparTrio, GeparQuattro, GeparQuinto) bieten optimale Bedingungen für die Implementierung translationaler Fragestellungen, da die Bereitstellung von Biomaterialien zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Therapie erfolgt.

Ein zentrales Problem klinischer Studien ist nach wie vor eine unzureichende Subklassifizierung der Patientengruppen und damit eine optimale individuelle Therapie (● Tab. 1).

Wie kann man das Mammakarzinom neu definieren?

Ein verbessertes Gesundheitsbewusstsein, Früherkennung aber auch Summationseffekt aus Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie haben in Deutschland zu einem Rückgang der Mortalität beim Mammakarzinom um 10–20% geführt. Jedoch besteht die Problematik der korrekten Teilnehmersauswahl in den meisten Studien, sodass Frauen aufgrund mangelnder Selektionskriterien zu aggressiv behandelt werden. Um bestehende Therapien gezielter einzusetzen, ist eine Verbesserung der Tumorcharakterisierung durch Etablierung von Prognosefaktoren (Faktoren, die

Tab. 1 Aktuelle Studien mit translationalen Forschungsansätzen.

Studie	translationale Substudie	Ziel	Homepage
ALTTO	cMYC PTEN p95HER2	Bestimmung der cMYC-Gen-Amplifikation, PTEN-Expression und p95HER2-Domänen.	http://www.brustkrebs-studien.com/
RADAR	NTX (N-Telopeptide)	Bestimmung des N-Telopeptids im Serum. Erhöhung von NTX steht im Zusammenhang mit der Knochendegradierung und der Knochenmetastasierung.	www.germanbreastgroup.de
TBP	HER-2	Bestimmung des HER2-Status an unmittelbar vor Studienbeginn entnommenem Gewebe in Vergleich mit dem initialen HER2-Status und in Zusammenhang mit dem Effekt der Studienbehandlung.	www.germanbreastgroup.de
Neo-Altto	Biomarker	Identifizierung molekularer Eigenschaften von Tumoren, die auf die Behandlung ansprechen, anhand von immunohistochemischen, FISH-, genetischen und Protein-Analysen. Untersuchung der Expression von Biomarkern vor und während der Behandlung.	www.germanbreastgroup.de
	CTC	Prospektive Untersuchung des Effekts biologischer Wirkstoffe (Lapatinib, Trastuzumab bzw. ihrer Kombination/sequenziellen Verabreichung) auf CTC, des prognostischen/prädiktiven Werts einer Kontrolle der CTC bei Patientinnen mit Brustkrebs; Ermittlung der Beziehungen zwischen CTC-Veränderungen und molekularen Veränderungen im Tumorgewebe.	
GeparQuattro	Biomarker	Untersuchung und Vergleich weiterer molekularer Marker anhand von „core“-Biopsien vor, nach 4 Zyklen und nach Abschluss der Chemotherapie.	www.germanbreastgroup.de
	CTC	Bestimmung und Korrelation zirkulierender Tumorzellen (CTC) im Allgemeinen und Zellen mit spezifischen Charakteristika mit dem Effekt der Therapie.	
GeparQuinto	CTC	Bestimmung und Korrelation zirkulierender Tumorzellen (CTC) und zirkulierender endothelialer Zellen (CEC) im Allgemeinen und Zellen mit spezifischen Charakteristika mit dem Effekt der Therapie.	www.germanbreastgroup.de
	PREDICT	Vergleich der pCR-Rate, brusterhaltenden Operationsrate, klinischen und bildgebenden Ansprechrate (nach 4 Zyklen und vor der Operation) bei Patientinnen, deren Tumor ein günstiges Profil gemäß eines vordefinierten Markersets aufweist, mit Patientinnen, deren Tumor dieses nicht aufweist.	
	Pharmakogenetik	Korrelation von „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs), welche in den Metabolismus oder die Effektivität der einzelnen Therapien eingreifen, mit der beobachteten Toxizität und dem histologisch bestimmten Therapieeffekt.	

das Risiko der Patientin beschreiben, ohne Therapie ein Rezidiv zu entwickeln) und prädiktiven Faktoren (Faktoren, die das Ansprechen eines Tumors auf eine bestimmte Therapie vorherzusagen) notwendig. Eine Vielzahl von klinischen Parametern und biologischen Markern wie Alter, Tumorstadium, Tumortyp und Rezeptorstatus agieren als prognostische und prädiktive Faktoren für das klinische Ansprechen von Brustkrebstumoren in klinischen Studien.

Obwohl diese Faktoren wichtige Informationen für die Prädiktion des Tumoransprechens auf eine Therapie oder das Rezidivrisiko in einer großen Patientengruppe einer klinischen Studien vermitteln, ist die Aussagekraft der individuellen Folgen für jeden einzelnen Patienten nur begrenzt. Individuen mit ähnlichen klinischen Parametern und pathologischen Diagnosen können klinisch sehr verschieden auf Behandlungsregime reagieren. Ein Grund hierfür ist, dass Brustkrebs eine heterogene Erkrankung ist und die Tumoren genetisch hochvariabel sein können. Die Identifizierung neuer Marker ist daher essenziell, um die molekularen Mechanismen zu analysieren, durch welche verschiedene Krebstherapien wirksam sind. Klinische Studien, die die Validität neuer Faktoren für eine verbesserte Patientenzuordnung prüfen, werden aktuell durchgeführt (wie z.B. NNBC3, MINDACT, TAILOR x) (● Tab. 2).

Wie können die Labor-/Forschungsergebnisse über prädiktive Markersysteme effizienter in die klinische Therapie umgesetzt werden?

Eine erfolgreiche Entwicklung der translationalen Forschung ist nur möglich, wenn von Beginn an eine enge Kooperation zwischen Labor und Klinik besteht, und ein ständiger Dialog (z.B. Aus- und Weiterbildung) stattfindet, der die Entwicklung von Projekten fördert. Zudem ist der Ausbau struktureller Gegebenheiten, wie die Steigerung der Akzeptanz von Beiträgen beider Seiten (Alltag, Mittelvergabe, Publikationen etc.), aber auch die Schaffung einer Infrastruktur (z.B. Gewebe-/Datenbank) grundlegend für die erfolgreiche Etablierung und Umsetzung entsprechender Projekte.

Die Chip-Technologie

Mit der Genomsequenzierung und der Entwicklung der Chip-Technologie stehen Analysemethoden zur Verfügung, die eingesetzt werden, um die meist komplexen Mechanismen von Erkrankungen zu beschreiben. Dadurch tritt die Untersuchung von multifaktoriellen Signaturen und ganzen Signalwegen in den Mittelpunkt. Die Komplexität der Untersuchungen und der generierten Daten hat auch die Entwicklung von zentralen Analyseplattformen und großen Laborzentren sowie die Bioinformatik forciert.

Tab. 2 Prädiktive und prognostische Marker beim Mammakarzinom.

etablierte Marker
▶ Alter
▶ Tumorgroße
▶ histologischer Tumortyp
▶ Grading
▶ Lymphknotenstatus
▶ Anzahl befallener Lymphknoten
▶ Rezeptorstatus (Estrogen/Progesteron)
▶ Her-2/neu-Status
▶ vaskuläre Invasion
neue Marker
▶ Topo II alpha
▶ MAP-tau
▶ Ki-67, SPF, MIB1 (Proliferation)
▶ Bcl-2, p53 (Apoptose)
▶ uPA/PAI-1
▶ YB-1
Gensignaturen
▶ Recurrence Score
▶ Amsterdam Score
▶ Onkotype-DX

Basierend auf der Chip-Technologie wurden bereits Diagnostiktests als Beispiel für laborgetriebene Entwicklung generiert. Die Umsetzung von methodischen Entwicklungen in eine erfolgreiche Diagnostik muss über die Generierung und Etablierung einer diagnostischen Methode hinaus in einer Validierung der Anwendung in klinischen Studien resultieren (z.B. Entwicklung von MammaPrint®-Mikroarray-Tests [Agendia] aus van't-Veer-Signatur und prospektive Validierung in der MINDACT-Studie). Aus Sicht des Labors bleibt die Verfügbarkeit und Qualität von Biomaterialien und klinischen Daten für eine Umsetzung ein kritischer Parameter und unterstreicht die Bedeutung einer prospektiven Materialasservierung zur erfolgreichen Umsetzung entsprechender Entwicklungen.

Die SNP-Analyse

Vielversprechend für neue methodische Aspekte im Sinne der translationalen Forschung ist die Entwicklung von genomweiten SNP-Chips (englisch „single nucleotide polymorphism“). Für die Analyse von Polymorphismen wird DNA verwendet, die recht einfach aus Blut isoliert werden kann. SNP-Chips ermöglichen eine rasche und einfache Erstellung eines genetischen Fingerabdrucks und ein breites Anwendungsspektrum (z.B. SNP-Analysen, genomweite Assoziationsstudien, Penetranz, Copy-Number-Analysen, Identifizierung neuer Kandidatengene). In diesem Zusammenhang bietet die Untersuchung der genetischen Prädisposition ein Modell für die Weiterentwicklung translationaler Ansätze vor allem in klinischen Studien (siehe IKP-211, GeparQuinto, PreFACE).

Wie kann man biologische Systeme identifizieren, die man für therapeutische Verbesserungen nutzen kann?

Charakterisierung von Signaltransduktionswegen

Bekanntes und gut untersuchte Mechanismen der Tumorentstehung und -progression basieren auf dem Wissen über Tumorsuppressorgene, Onkogene und Signalpathways.

Die Signalwege von gesunden und Tumorzellen haben nur relativ wenige Endpunkte, die die lebensnotwendigen Vorgänge für die Zelle beschreiben (z.B. Wachstumsregulation, Zellzyklus,

Apoptose). Onko- und Tumorsuppressorgene codieren Gene relevanter Endpunkte und führen nach Mutation zu einem veränderten Phänotyp [6]. Die begrenzte Anzahl relevanter Signalwege (z.B. Signaling via RTK, PI3K, RB und p53) reicht vermutlich aus, um die zellulären Störungen auf verschiedenen Ebenen (Transkription und Translation) zu beschreiben. Die Signalwege hingegen teilen sich Komponenten, interagieren und beeinflussen sich gegenseitig, wodurch die Regulation letztendlich über komplexe Netzwerke erfolgt. Eine gezielte Analyse der Signalwege und Endpunkte könnte folglich helfen, neue Ziele zu definieren und neue Medikamentenentwicklungen zu initiieren. Die große Masse an Genen (40 000) ließe sich dann gruppieren und auf eine kleine Anzahl signalwegrelevanter Gene eingrenzen.

Tumorzellgenetik

Die Anzahl beteiligter/betroffener Gene an der zellulären Alteration ist immens. Neben einer Vielzahl von „Cancer predisposition genes“, die eine Prädisposition für eine Erkrankung z.B. durch somatische oder Keimbahnschädigungen vermitteln, müssen vielfältige zelluläre Mechanismen (z.B. veränderte Genexpression, Translation, Genamplifikation, Epigenetik, Translokation) beachtet werden, die einen veränderten Phänotyp begünstigen können. Das Ziel, korrelative und kausale Zusammenhänge zu differenzieren, ist bei der Masse an Zielgenen nicht zu bewältigen. Zumal die verschiedenen Tumorentitäten sehr heterogen sind und die Konsistenz selbst innerhalb einer Entität variiert. Die Komplexität der Defekte wird auch in der Vielfältigkeit betroffener Gene und scheinbar tumorunabhängiger Genklassen (zellulärer Transport, Metabolismus, Proteintransport) reflektiert.

Vorgänge, die die Entstehung eines Tumors oder dessen Progression begünstigen, sind weitgehend unklar. Zwar sind einzelne Gatekeepergene (Prädispositionsgene) und Modelle für initiale Mechanismen (schrittweise Anhäufung von Mutationen nach Weinberg) bekannt, diese reichen aber zur generellen Klärung der Mechanismen nicht aus. Die Mutationsrate allein zeigt keine Unterschiede in normalen und malignen Zellen, vielmehr scheint chromosomale Instabilität (Chromosomal instability (CIN) und Aneuploidien) charakteristisch für Tumoren zu sein.

Metastasierungskaskaden

Auch der Mechanismus der Metastasierung ist nur unzureichend beschrieben. Man nimmt an, dass der primäre Tumor bereits die Anlage für eine Metastasierung trägt und eine aberrante Regulation von Genen im Hinblick auf metastasierende Prozesse bewirkt. Daten zeigen, dass die meisten genetischen Abnormalitäten bereits frühzeitig vorhanden und nicht mit einem metastatischen Stadium assoziiert sind. Die biochemischen Prozesse der frühen Metastasierung (erhöhte Zellmotilität, Produktion matrixdegradierender Proteasen) sind bekannt, eine genetische Veränderung in entsprechenden Zielgenen konnte nicht definiert werden. Man vermutet, dass bei der gewebespezifischen Metastasierung die heterogene primäre Tumormasse u.a. metastatische Stammzellen (metastatic cancer stem cells, mCSC) enthält, welche Faktoren sekretieren, die die prämetastatische Nische für die spätere Migration und Metastasierung der Tumorzellen bilden.

Microenvironment und Zell-Zell-Interaktion

Die Zell-Zell-Interaktion von Tumorzellen und normalen Zellen, die Interaktion mit dem jeweiligen Microenvironment und der Einfluss auf das angeborene und adaptive Immunsystem nehmen bei der Erforschung einen wichtigen Stellenwert ein. Kombinationstherapien, die auf verschiedene Zelltypen der Tumorumgebung und deren Interaktion wirken, scheinen daher besonders effektiv zu sein [7]. „Targeted Drugs“ und individualisierte Therapiekonzepte konnten als Behandlungsoptionen gegen bekannte limitierende, kausale Komponenten entwickelt werden und sind für die Behandlung vielversprechend. Die Umsetzung solcher Entwicklungen hat erst begonnen. Grundsätzlich lassen sich zwei Medikamentenklassen unterscheiden, Antikörper (z. B. Trastuzumab) und Kinase-Inhibitoren (EGFR-Therapeutika).

Die Kombination aus „targeted drugs“ und Standardmedikamenten zeigen synergistische Effekte. Die Gründe für die Erfolge der Kombinationstherapien sind weitgehend unbekannt. Die Identifizierung und Charakterisierung der agierenden Zielzellen (z. B. Tumorstammzelle) scheint vielversprechend, um praktische und konzeptionelle Lücken zu schließen.

Stammzellen

Im Zusammenhang der Erforschung von Brustkrebs gewinnt vor allem die Stammzellforschung immer mehr Bedeutung [8]. Die Untersuchung von Tumorstammzellen ist schwierig, etablierte Marker fehlen, eine Identifizierung von Stammzellen erfolgt primär über einen Funktionsnachweis und für die Analysen sind spezielle transplantierbare Gewebe erforderlich, für deren Sammlung erst entsprechende Grundvoraussetzungen geschaffen werden müssen, da die bislang gesammelten Biomaterialien für eine entsprechende Analyse meist nicht geeignet sind.

Welche Aufgaben sollten in nächster Zeit in Angriff genommen werden?

Eine effektive translationale Forschung erfordert die Kooperation vieler Einzelpartner, eine ausgedehnte Netzwerkbildung und eine extensive Probensammlung (z. B. Publikation von Easton, Nature 2007 [9]). Die „Kommission für translationale Forschung“ (kurz: TraFoKo) als organisatorische Einheit der AGO hat es sich zum Ziel gesetzt, strukturelle Aspekte der translationalen Forschung zu optimieren. Die Kommission will den Dialog zwischen Klinik und Labor fördern und Leitlinien für die translationale Forschung schaffen (<http://www.trafo.ago-online.de>). Um Netzwerke zu bilden und den Dialog zu verbessern, soll eine „TraFo“ Börse etabliert werden, in der Biomaterialsammlungen aus Studien und unabhängig von Studien zusammengefasst werden und so einem großen wissenschaftlich orientierten Publikum zur Verfügung gestellt werden. Eine solche Börse kann Transparenz fördern sowie Konkurrenz und Ideenklau vermeiden. Darüber hinaus möchte die AGO-Kommission TraFo ein „TraFo-Gütesiegel“ für Gruppen, die explizite Qualitätskriterien erfüllen, verleihen, um eine standardisierte und qualitativ gesicherte Basis für translationale Projekte zu schaffen.

Optimierung der translationalen Forschung in Deutschland

Nach einer Einführung in gängige Kreativitätstechniken durch den Innovationstrainer wurden in Orientierung an der zentralen Fragestellung verschiedene Kreativtechniken („Brainwriting“, „Kartenumlauftechnik“) angewandt, um Ideen zu sammeln und

abschließend die nachfolgenden Punkte als zentrale Aspekte für die Erarbeitung neuer Ansätze der translationalen Forschung beim Mammakarzinom diskutiert.

Ein limitierender Faktor für die Durchführung translationaler Projekte ist nach wie vor die *Verfügbarkeit von Biomaterialien*. Die Materialasservierung in hochspezialisierten Kliniken wie Brustzentren sollte daher verpflichtend sein, um die notwendigen Materialien bereitstellen zu können. Darüber hinaus kann die Etablierung multizentrischer gemeinschaftlicher Gewebekbanken, z. B. in Form virtueller (web-basiert) Plattformen den Zugang zu Biomaterial ermöglichen. Die Teilnahme zur Sammlung und Einbringung von Proben sollte individuell möglich und freiwillig sein. Ein entsprechendes Modell ermöglicht offene Kooperationen, in denen jeder Kooperationspartner Projektvorschläge in Form eines Antrags einreichen und sein Interesse an entsprechendem Probenmaterial anmelden kann. Nach positiver Bewertung des Antrags wird dann das Material für die Untersuchung zur Verfügung gestellt. Dieses Modell bietet eine kostengünstige Möglichkeit, eine multizentrische gemeinschaftliche Materialbank zu etablieren, in der sowohl studienassoziierte als auch unabhängige Proben integriert werden können. Das Konzept der multizentrischen gemeinschaftlichen Gewebekbank wird bei der kommenden Sitzung der TraFo-Kommission der AGO zur Diskussion gestellt werden.

Als Grundlage für die Durchführung translationaler Forschung ist eine stärkere Vernetzung von Labor und Klinik notwendig, die vor allem *strukturelle Anpassungen* in beiden Bereichen zur Verbesserung der translationalen Forschung erfordern. Mangelnde Forschungszeit für Ärzte und der konstante Personal-mangel an Kliniken erschweren die Bearbeitung translationaler Projekte neben der regulären Krankenversorgung. Ein Ausbau der personellen und strukturellen Ausstattung, z. B. durch die Einführung der Position „forschender Facharzt“ an Kliniken, könnte die Akzeptanz für entsprechende Fragestellungen verbessern. Um die *Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Klinikern* zu optimieren, muss darüber hinaus ein besseres Verständnis der unterschiedlichen Aufgabenbereiche – Labor und Klinik – z. B. durch Hospitation des Wissenschaftlers an den Kliniken geschaffen werden und die kontinuierliche Aus- und Weiterbildung von wissenschaftlichem Personal durch Teilnahme an relevanten Kongressen gewährleistet werden. Auch können Informationsveranstaltungen zum Thema „translationale Forschung“, bei denen sowohl die klinischen als auch die wissenschaftlichen Bereiche präsentiert werden, eine Plattform zum Informationsaustausch schaffen, um die Beachtung translationaler Ansätze zu erhöhen und das *öffentliche Interesse* für die Relevanz der Projekte zu wecken.

Zusammenfassend stellen neben praktischen Entscheidungen (Verbesserung von Biomaterial-/Datenbanken, Entwicklung prädiktiver Systeme zur Verbesserung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses [z. B. Subgruppendefinition, Analyse von Response-/Resistenzmarkern, Signalwegen/Regelkreisen, Pathogenese, Therapiekombinationen], Verbesserung z. B. bestehender Tiermodelle) vor allem die beschriebenen strukturellen Maßnahmen weitere Schritte dar, die Intensivierung der translationalen Forschung in Deutschland voranzutreiben. Eine gemeinsame Planung translationaler Studien durch klinische und präklinische Partner mit einer klaren Aufgabenverteilung des Forschungsmanagements der Projekte zwischen Wissenschaftlern und Klinikern sowie eine klare Strukturierung der Abläufe durch festgelegte Verantwortlichkeiten sind Grundvoraussetzungen für die Realisierung translationaler Forschungsprojekte.

Institute

- ¹ Universitäts-Frauenklinik Frankfurt
- ² German Breast Group, Neu-Isenburg
- ³ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel
- ⁴ Georg-Speyer-Haus, Frankfurt
- ⁵ Universitäts-Frauenklinik rechts der Isar, München
- ⁶ Senologisches Zentrum Ostschweiz, Kantonsspital, St. Gallen
- ⁷ Frauenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
- ⁸ Universitäts-Frauenklinik Hamburg, Institut für Tumorbiologie, Universität Hamburg
- ⁹ Frauenklinik Universitätsklinikum, Düsseldorf
- ¹⁰ Frauenklinik Universitätsklinikum, Erlangen
- ¹¹ Martin-Luther-Universität, Halle Wittenberg

Interessenkonflikt



Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- 1 Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2817–2826
- 2 van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF. Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1631–1635
- 3 Look MP, van Putten WL, Duffy MJ et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 116–128
- 4 Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J. Natl. Cancer Inst* 2001; 93: 913–920
- 5 Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370: 485–492
- 6 Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 331–341
- 7 Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2005; 7: 513–520
- 8 Charafe-Jauffret E, Monville F, Ginestier C et al. Cancer stem cells in breast: current opinion and future challenges. *Pathobiology* 2008; 75: 75–84
- 9 Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al., SEARCH collaborators, kConFab, AOCs Management Group. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087–1093