

Charité Comprehensive Cancer Center

gefördert durch die Deutsche Krebshilfe

IN DIESER AUSGABE

- Schwerpunkt Neuroendokrine Tumore 2
- Gynäkologisches Tumorzentrum 3
- DKTK: Eine Blockade reicht nicht 4

Ansprechpartner und Studien

- Schwerpunkt Neuroendokrine Tumore B1
- Zentrum Gynäkologische Tumore B2

Liebe Leserinnen und Leser,

die Charité und das CCCC entwickeln die interdisziplinäre Tumorthherapie systematisch immer weiter. Dies ist das Oberthema der neuen Ausgabe unseres Newsletters, in der wir unter anderem unsere Teams aus zwei Organtumorzentren vorstellen. Und die wichtige Besonderheit der Charité, die durch ihre Größe möglich ist: Für häufige und auch für seltene Erkrankungen gibt es Spezialisten in den unterschiedlichen Fächern, die systematisch und strukturiert zusammen arbeiten. Und wenn besondere Behandlungsformen in einer schwierigen Situation nötig sind? Dann wird auch dieses angeboten, und die Indikationen dazu werden in der Tumorkonferenz interdisziplinär im Team besprochen. Und wenn die bisherigen etablierten Therapien ausgeschöpft sind? Durch Integration wissenschaftlicher Arbeitsgruppen in alle Organkrebszentren arbeiten wir ständig an Weiterentwicklungen - auch in Kooperation mit den anderen führenden Unikliniken und Forschungsinstituten in Deutschland und in anderen Ländern.

Mit freundlichen Grüßen und allen guten Wünschen

Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz
Komm. Direktor des CCCC

Prof. Dr. rer. nat. Reinhold Schäfer
Stellv. Direktor des CCCC

„Wir sind doch Ärzte“

Der neue Leiter der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Prof. Dr. Johann Pratschke, über seine neue Aufgabe und warum die Charité eine Herausforderung ist.

Herr Professor Pratschke, fünf Jahre waren Sie Chef von Österreichs renommiertester chirurgischer Klinik. Warum haben Sie die Uni Innsbruck verlassen und sind im Juni nach Berlin zurückgekehrt?

Als ich den Ruf nach Berlin bekam, war ich 48. Für einen Chirurgen in Leitungsposition ist das noch jung. Da sucht man im Leben schon noch nach neuen Herausforderungen.

Und die Charité war so eine Herausforderung?

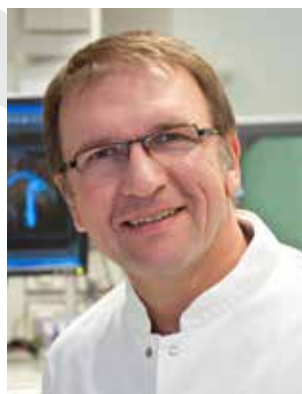
Die Charité hat einen großen Namen und gilt als eine der führenden Kliniken in Europa. Wenn Sie an einer so altherwürdigen Institution arbeiten, haben Sie natürlich eine sehr viel größere Reichweite, um chirurgische Standards und Meilensteine zu setzen.

In welchen Bereichen wollen Sie denn Ihre Handschrift hinterlassen?

Heute ist es relativ schwer, noch neue chirurgische Verfahren zu etablieren. Im Bereich der Laparoskopie können wir aber durchaus noch Akzente setzen, etwa indem wir das minimal-invasive Operieren bei hochkomplexen Krebsoperationen weiterentwickeln. Das war auch ein Grund, warum ich sechs Mitarbeiter mitgebracht habe. In den letzten Monaten haben wir zum Beispiel die ersten laparoskopischen Gastrektomien durchgeführt, also den kompletten Magen per Schlüssellochtechnik entfernt. Ganz davon abgesehen hat sich ja die Bundesregierung im Gesundheitswesen eine Qualitätsoffensive vorgenommen - hier kann man sich als Chirurg sicher positiv einbringen.

Was haben Sie sich in der Forschung vorgenommen?

Traditionell war der Forschungsschwerpunkt dieser Klinik immer die Transplantation und Immunologie. Das wollen wir auch beibehalten. Stärker als bisher werden wir uns aber auf die chirurgisch-onkologische Forschung und auf die Regenerationsforschung respektive künstliche Organe konzentrieren.



Einem Chirurgen in Ihrer Position werden auch Managementfähigkeiten abverlangt. Von Umstrukturierung ist die Rede.

Ach, Umstrukturierung klingt immer so dramatisch. Tatsächlich ist es meine Aufgabe, dass die beiden Standorte Virchow und Mitte zusammenwachsen. Das bedeutet: Der Chef wird an beiden Kliniken tätig sein und dafür sorgen, dass beide die gleiche chirurgische Kultur leben.

Außerdem werden wir fachlich eng mit Professor Kreis vom Campus Benjamin Franklin kooperieren.

Bevor Sie nach Innsbruck gingen, waren Sie zehn Jahre an dieser Klinik tätig. Gibt es Dinge, die Sie als Chef jetzt grundlegend verändern möchten?

Wenn man ein paar Jahre weg war, sieht man Dinge, die einem vorher nicht aufgefallen sind. Hier und da gibt es sicher Optimierungsbedarf. Das sind aber alles keine großen Angelegenheiten. Mein Vorgänger Professor Neuhaus war einer der renommiertesten Chirurgen Europas und die Klinik hat aus gutem Grund einen hervorragenden Ruf.

Sie verlangen von Ihren Mitarbeitern auch eine hohe soziale Kompetenz, heißt es.

Wir sind primär Ärzte und die Zuwendung zum Patienten ist mir extrem wichtig. Dazu gehört auch, dass ich niemandem eine Operation einrede, die er nicht braucht. Bei allem ökonomischen Druck, muss das Wohl des Patienten im Vordergrund stehen.

Vermisst die Privatperson Johann Pratschke das idyllische Innsbruck?

Innsbruck ist von der Lage und vom Landschaftlichen her ein Traum, aber Berlin ist eine Stadt, in der ich auch sehr gut leben kann. Ich freue mich darauf, das reichhaltige Kulturangebot mit meiner Familie zu nutzen. Einer der Vorteile der Stadt ist, dass sie allein durch ihre Größe mehr Anonymität und ein geschütztes Privatleben gewährt, das war in Innsbruck naturgemäß nicht immer so. ■

GYNÄKOLOGISCHES TUMORZENTRUM

„Wir sind extrem gut vernetzt“

Das Gynäkologische Tumorzentrum ist Anziehungspunkt für Patientinnen aus ganz Europa. Der gute Ruf gründet auf einer breiten wissenschaftlichen Expertise - und einer ziemlich langen Tradition.

Seit man weiß, dass selbst ein und dieselbe Tumorart verschiedene Facetten haben kann, ist die Krebsbehandlung um ein Vielfaches komplexer geworden. Am Zentrum für Gynäkologische Tumore der Charité setzt man deshalb auf Teamarbeit: Klinik und Wissenschaft sowie die einzelnen Fachdisziplinen arbeiten Hand in Hand. Radioonkologin Prof. Dr. Simone Marnitz sieht darin den wesentlichen Schlüssel zum Erfolg. „Die systematische, interdisziplinäre Arbeit der letzten 15 Jahre ist ein Fortschritt, der allen Patientinnen zu Gute kommt“, sagt Marnitz, die zusammen mit den Gynäkologen eine bundesweit einmalige interdisziplinäre Sprechstunde für Patientinnen mit Gebärmutterkrebs bestreitet.

Dass die systematische, interdisziplinäre Arbeit zu einer insgesamt höheren Lebenserwartung und besseren Lebensqualität für Frauen mit gynäkologischen Tumoren des Beckens geführt hat, bestätigen alle, die an der Behandlung beteiligt sind. Und das sind neben den Gynäkologen und Radioonkologen vor allem Viszeralchirurgen, Onkologen, Pathologen und Urologen. Häufig kommen noch weitere Spezialisten der Charité dazu, etwa wenn man Experten für neuroendokrine Tumore, Sarkome oder Altersmediziner und Kinderonkologen braucht.

Das Streben nach mehr Qualität hat zu einem längeren Überleben geführt

„Wir brauchen Netzwerke, um die Standards zu verbessern“, sagt Zentrumsleiter Prof. Dr. Jalid Sehouli und berichtet im selben Atemzug von mehreren Dutzend Forschungsvorhaben, mit denen man dasselbe Ziele verfolgt. Da das Zentrum gleichzeitig Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs ist und viele weitere Gütesiegel trägt, gibt es praktisch keine internationale Studie ohne die Berliner. Dabei geht es zum Beispiel in einer Phase-III-Studie um die neuen vielversprechenden PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutationen. Aber auch nach neuen Biomarkern wird in Berlin gefahndet oder nach Tumorsignaturen. Das Netzwerk Eierstockkrebs - ein Gemeinschaftsprojekt



Eierstockkrebsspezialist Sehouli: Unsere Patientinnen profitieren von der Nähe zur Wissenschaft (v.l.n.r.: Dr. R. Chekerov, Prof. Dr. J. Sehouli, L. Sturm)

von Charité und Vivantes - hat zu diesem Zweck bereits mehr als 600 Patientinnen in eine Studie eingeschlossen. Die Ärzte hoffen, Signaturen zu finden, mit denen man künftig Karzinome früher erkennt.

„Eierstockkrebs ist weltweit eine Problemerkranke“, sagt Sehouli. „Einmal, weil es bislang keine Früherkennung gibt und zum anderen, weil immer noch jede zweite Frau einen Rückfall erleidet und daran verstirbt.“ Doch das unerlässliche Forschen, Netzwerken und Streben nach mehr Qualität haben Früchte getragen. Über 65 Prozent der Patientinnen, die tumorfrei operiert werden können, leben nach fünf Jahren noch. „Das ist ein Quantensprung“, meint Eierstockkrebsspezialist Sehouli. Und auch die nicht tumorfrei zu operierenden Frauen hätten inzwischen bessere Prognosen. Studien haben allerdings gezeigt, dass der Erfolg nur in Zentren gegeben ist. Sehouli hat eine Erklärung: „Bei einer Erkrankung wie Eierstockkrebs müssen wir intelligente, multimodale Therapiekonzepte entwickeln und das geht nur dort, wo eine breite wissenschaftliche Expertise und starke Partner vorhanden sind.“

Fortschritte wurden unterdessen auch bei der Behandlung von Gebärmutterhalskrebs gemacht. Diese Tumore werden an der Charité fast nur noch minimal invasiv und kleine Tumore sogar organerhaltend operiert. „Das ist für junge Frauen mit Kinderwunsch eine sehr wichtige Option“, sagt PD Dr. Mandy Mangler, Oberärztin an der Klinik für Gynäkologie am Campus Mitte. Insgesamt hätten sich die Therapiekonzepte in den letzten Jahren enorm verbessert, fasst die Gynäkologin zusammen. „Nicht

nur weil wir schonender behandeln, auch weil wir genauer wissen, wen wir operieren können und wer zum Beispiel besser von einer Radiochemotherapie profitiert.“

Wichtige Informationen liefern auch die Pathologen. Immerhin gibt es beim Zervixkarzinom und beim Eierstockkrebs verschiedene histologische und molekulare Subtypen. „Jeder Subtyp sagt viel über das Verhalten des Tumors und das Therapieansprechen aus“, erläutert die Pathologin Dr. Silvia Darb-Esfahani. „Die histologische Zuordnung ist also extrem wichtig für die Therapieplanung.“

Um nicht nur wissenschaftlich auf der Höhe zu sein, sondern auch beim Service befragt das Zentrum derzeit seine Patientinnen nach ihren Erwartungen. Zahlreiches Informationsmaterial kommt hinzu. Überdies bietet das Zentrum einen Zweitmeinungsservice sowie eine Online-Tumorkonferenz für Eierstockkrebs an - damit auch Patientinnen über die Charité hinaus von der Berliner Expertise profitieren können.

„Wir sind extrem gut vernetzt“, sagt Jalid Sehouli über das Zentrum, das mit rund 450 Primärfällen pro Jahr eines der größten von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Gynäkologischen Zentren in Deutschland ist. Dass das Zentrum so viel nationale und internationale Aufmerksamkeit erfährt - Patientinnen aus ganz Europa kommen hierher - fußt übrigens auf einer langen Tradition. Krebserkrankungen der Frau waren schon vor über 200 Jahren ein besonderer Schwerpunkt der Charité. Heute sind sogar alle drei Standorte miteinander vernetzt. ■

ANSPRECHPARTNER & STUDIEN

GYNÄKOLOGISCHES TUMORZENTRUM

Ansprechpartner

Leiter des Zentrums	Prof. Dr. Jalid Sehouli
Zentrumskoordinatorin / QM-Beauftragte CCM	Dr. Dorothee Speiser
Zentrumskoordinator CVK	Dr. Radoslav Chekerov
QM-Beauftragte	Dr. Irena Rohr (CVK) Dr. Eleonore Delarue (CBF)
Koordinatorinnen Translationale Forschung	Dr. Elena Braicu (CVK) PD Dr. Andreas Kaufmann (CBF)
Radioonkologische Koordinatorin	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze
Internistisch-onkologische Koordinatorin	Dr. Anne Letsch

Aktuelle Studien (Auswahl)

- AGO-Symptom Pro 1 Benefit: Beobachtungsstudie Lebensqualität unter Chemotherapie, alle Linien
- AGO-OVAR 2.21 / ENGOT-ov 18: Eine prospektive, randomisierte klinische Phase-III-Studie zur Prüfung von Carboplatin / Gemcitabin / Bevacizumab vs. Carboplatin / pegyliertes liposomales Doxorubicin / Bevacizumab bei Patientinnen mit platinresistentem rezidivierendem Ovarialkarzinom
- AGO-OVAR 2.22-NOVA-TESTAR: Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie nach Abschluss der Chemoth. Erhaltungstherapie mit Niraparib vs. Erhaltungstherapie mit Placebo entweder BRCA-Mutation oder hochgradige seröse Histologie
- AGO-OVAR-OP4_DESKTOP-III-Studie: Eine randomisierte, multizentrische Studie, zum Vergleich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Tumoredebulking-Operation gegen eine alleinige Chemotherapie bei Patientinnen m. einem platin-sensiblen Ovarialkarzinomreziv
- CARMA-Studie: Anwendung von Catatumomab (Removab®) bei Patienten mit malignem Ascites bei EpCAM-positiven Tumoren
- DYN AGE-MAPS: Altersabhängige Aspekte der Krebstherapie und ihre Wechselwirkungen: Molekularprofile, Adhärenz, Patientenziele und soziales Umfeld (MAPS)
- Gannet53: Eine zweiteilige, multizentrische, internationale Phase-I- und Phase-II-Studie zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit des Hsp90-Inhibitors Ganetespib in Kombination mit wöchentlichem Paclitaxel bei Frauen mit platinresistentem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritoneal Karzinom mit mutiertem p53
- GannyMed-IMAB027-IMAB-Antikörper: Eine Phase-I/II-Studie mit IMAB027-Antikörper bei Claudin6-pos. Karzinom. Einschluss auch nur bei ≥ 2 Vortherapien
- JIAE-I1D-MC: Eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-Ib/II-Studie LY2228820 (Inhibitor von p38 MAPK) in Kombination mit Carboplatin + Gemcitabin nur als 2. Linie
- NOGGO-PPE-Salbe-Caelyx: Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Prävention des Hand- und Fußsyndroms bei Patienten mit Chemotherapie (Caelyx), Einsatz einer Salbe zur Prävention des Hand-Fuß-Syndroms bei systemischer Therapie mit PEG-Doxorubicin
- OvaYond-NIS: Multizentrische, offene Beobachtungsstudie zur Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinomrezidivs mit Yondelis® + PLD

Kontinuierliche Aktualisierung der Studienübersicht auf der Website des CCC unter:
http://ccc.charite.de/forschung/klinische_studien/solide_tumorerkrankungen/gynaekologische_tumore/

* Abkürzungen: QM - Qualitätsmanagement
 CBF - Campus Benjamin Franklin | CCM - Campus Charité Mitte | CVK - Campus Virchow-Klinikum

ANSPRECHPARTNER & STUDIEN

SCHWERPUNKT NEUROENDOKRINE TUMORE

Ansprechpartner

Leiter des Schwerpunktes	Prof. Dr. Bertram Wiedenmann
Koordinatorin des Schwerpunktes / Studienbeauftragte Gastroenterologische Koordinatorin	Prof. Dr. Marianne Pavel
Stellv. Leiter des Schwerpunktes	Dr. Frank-Ulrich Pape
QM-Beauftragter	Dr. René Pschowski
Koordinator Translationale Forschung	Dr. Carsten Grötzinger
Viseralchirurgischer Koordinator	PD Dr. Andreas Pascher
Radioonkologischer Koordinator	Prof. Dr. Winfried Brenner

Aktuelle Studien

- COOPERATE-1 Studie: Eine offene multizentrische Phase-I-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Pasireotid in Kombination mit Everolimus in progredienten metastasierten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren
- COOPERATE-2 Study (CSOM230I2201): A Randomized, Open-label Phase-II Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Oral Everolimus Alone or in Combination with Pasireotide LAR i.m. in Advanced Progressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNET) - The COOPERATE-2 Study
- LEONIS pNET (CRAD001PDE46LEONIS): Eine prospektive, nicht-interventionelle Studie bei Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren, zur Bewertung der Behandlung mit Everolimus (Afinitor®): Compliance, Lebensqualität und prospektive Pharmaökonomie
- Netter 1: A Multicentre, Randomized, Comparator-controlled, Parallel-group Phase-III Study Comparing Treatment with 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients with Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumors
- RADIANT-4 CRAD001T2302: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase-III Study of Everolimus (RAD001) plus Best Supportive Care Versus Placebo plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients with Advanced NET of GI or Lung Origin
- SOM230 Pasireotide-Basketprotokoll-Studie (CSOM230D2203): Eine multizentrische, einarmige, Open-label-Studie in explorativer Phase mit Pasireotide LAR bei Patienten mit seltenen Tumoren neuroendokrinen Ursprungs
- TELESTAR: Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telotristat Etiprate (LX1606) in Patients with Carcinoid Syndrome not Adequately Controlled by Somatostatin Analog (SSA)Therapy

Kontinuierliche Aktualisierung der Studienübersicht auf der Website des CCC unter:
http://cccc.charite.de/forschung/klinische_studien/solide_tumorerkrankungen/neuroendokrine_tumore/

SCHWERPUNKT NEUROENDOKRINE TUMORE

Führend bei einem seltenen Tumor

An der Charité befindet sich Deutschlands größtes Zentrum für Neuroendokrine Tumore (NET). Das Zentrum war Vorreiter bei der interdisziplinären Behandlung dieser relativ seltenen Tumorerkrankung.



Die Taskforce: Die Behandlung neuroendokriner Tumoren zeigt besonders gut, wie unentbehrlich ein breit aufgestelltes Behandlungsteam ist (v.l.n.r.: H. Jann, Dr. E. Tischer, Prof. Dr. B. Wiedenmann, Prof. Dr. M. Pavel, V. Prasad, Prof. Dr. Y. Dörrfel, PD Dr. T. Denecke)

Sie treten im Magen-Darm-Trakt, in der Bauchspeicheldrüse und an vielen anderen Stellen des Körpers auf, haben je nach Ausgangsorgan sehr unterschiedliche Verläufe und sind dazu noch relativ selten: neuroendokrine Tumore - kurz NET. Da sie oft lange keine oder nur unspezifische Symptome machen und häufig verkannt werden, dauert es im Schnitt sechs Jahre bis der Patient die richtige Diagnose bekommt.

An der Charité hat man sich schon vor über 20 Jahren auf diese „schwierigen“ Tumore spezialisiert und 2009 das erste von der europäischen Fachgesellschaft ENETS zertifizierte Exzellenzzentrum gegründet. Heute trägt das Exzellenzzentrum außerdem ein Gütesiegel von der Deutschen Krebsgesellschaft und darf sich „Schwerpunkt Neuroendokrine Tumore“ nennen.

„Der Hauptvorteil eines solchen Zentrums ist, dass hier Know-how gebündelt wird und alle neuesten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten vorhanden sind“, sagt Zentrumsleiter Prof. Dr. Bertram Wiedenmann. Interdisziplinäre Tumorkonferenzen und eine leitliniengerechte Behandlung seien heute an Tumorzentren zwar eine Selbstverständlichkeit, „aber vor zehn Jahren waren wir mit unserer Qualitätsoffensive ein echter Vorreiter.“

Allein um einen neuroendokrinen Tumor wasserdicht zu diagnostizieren, braucht es eine erhebliche personelle und technische Infrastruktur: Immunhistologische Befunde von Pathologen, nuklearmedizinische Befunde mit einem speziellen PET/CT, radiologische und endoskopische Diagnostik

von den entsprechenden Spezialisten und last but not least eine komplexe Hormondiagnostik von Endokrinologen.

Das NET-Zentrum sieht Patienten aus ganz Deutschland. Viele wollen eine Zweitmeinung

In der wöchentlichen Tumorkonferenz sitzt deshalb rund ein halbes Dutzend verschiedener Spezialisten zusammen, um Befunde zu interpretieren und die bestmögliche Behandlung für jeden Patienten zu finden. Zur Auswahl stehen eine Operation sowie medikamentöse Therapien in Form von Somatostatin-Analoga, Chemotherapie und zwei neue zielgerichtete Medikamente für NET der Bauchspeicheldrüse. Während die systemischen Therapien in den Händen der Gastroenterologen, Endokrinologen und Onkologen liegen, braucht es Nuklearmediziner, um den Tumor mit einer Radiorezeptortherapie von innen zu bestrahlen. Manchmal entscheiden sich die Experten auch für eine Watch-and-Wait-Strategie. „Speziell die NET des Dünndarms wachsen oft so langsam, dass wir den Patienten lange Zeit eine Therapie ersparen können“, erklärt Gastroenterologe Wiedenmann. Die Patienten würden dann engmaschig kontrolliert.

Eine Heilung ist letztlich nur möglich, wenn der Tumor komplett chirurgisch

entfernt werden kann. „An unserem Zentrum werden beispielsweise komplexe abdominelle Operationen durchgeführt, die auf den ersten Blick nicht möglich erscheinen“, berichtet die Leiterin des NET-Schwerpunkts Prof. Dr. Marianne Pavel. Eine weitere Stärke sei ein Team an Leberspezialisten, die die vielen Patienten mit Lebermetastasen behandeln. So können etwa interventionelle Radiologen mit Lokalablationen oder Embolisationen Lebermetastasen kontrollieren oder verkleinern. Bei Befall des Knochens oder hoch aggressiven Tumoren kommen Strahlentherapeuten dazu.

Dass dies alles an einer Einrichtung möglich ist, sieht Pavel als riesigen Fortschritt. „Die Diagnostik und Behandlung von NET ist so komplex, dass hohe Qualität nur multidisziplinär geht“, so die Endokrinologin und Inhaberin einer Stiftungsprofessur für neuroendokrine Tumore.

160 Patienten werden jedes Jahr neu zu den NET-Spezialisten an die Charité überwiesen, aber fast 1.000 Patienten behandeln sie an den beiden Standorten Mitte und Virchow-Klinikum insgesamt übers Jahr. Damit ist die Charité das größte NET-Zentrum in Deutschland und eines der größten in Europa. „Hohe Fallzahlen bedeuten immer auch viel Erfahrung“, betont Dr. Ulrich-Frank Pape, leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik in Mitte, der gleichzeitig das bundesweite NET-Register leitet. Und es gebe noch einen weiteren Aspekt: „Dadurch dass wir so viele Patienten behandeln, können wir auch an klinischen Studien teilnehmen und so unseren Patienten innovative Konzepte anbieten, im frühen wie im späten Stadium.“ In einer klinischen Studie mit dem vielversprechenden Namen „Telestar“ bekommen Patienten zum Beispiel eine neue Tablette zur Behandlung eines Hormonsyndroms. Pape meint, das Mittel sei eine Chance für die Patienten, die sie woanders so schnell nicht bekommen hätten - und Telestar sei nur ein Beispiel von vielen.

Nach Auskunft der NET-Experten profitieren die Patienten heute insgesamt von einem besseren und längeren Leben. Etwa zwei Drittel der Patienten könnten selbst mit Metastasen noch viele Jahre oder manchmal auch Jahrzehnte gut leben. Und die Behandlung in einem hoch spezialisierten Zentrum habe einen entscheidenden Anteil daran. ■

DEUTSCHES KONSORTIUM FÜR TRANSLATIONALE KREBSFORSCHUNG

Eine Blockade reicht nicht

Resistenzen trüben den Erfolg zielgerichteter Krebsmedikamente. Wissenschaftler vom CCCC haben deshalb ein Modell entwickelt, mit dem sich die Tumorzellen austricksen lassen. Eine erste potente Kombinationstherapie liefert das neue Modell gleich mit.

Wenn Krebsforscher über Fortschritte in der Krebsforschung berichten, wird gerne das Beispiel vom schwarzen Hautkrebs genannt. Im Mittelpunkt der Erfolgsstory steht ein im Jahr 2012 zugelassener Signal-Blocker, der das Leben von Melanom-Patienten, die eine Mutation im Krebsgen B-RAF tragen, um viele Monate bis Jahre verlängern kann. Verständlich, dass dies als Durchbruch gefeiert wird, schließlich gab es gerade in der Therapie des Melanoms jahrzehntelang keinen Lichtblick. Doch dem Prinzip, die Tumorzelle an einer „Schwachstelle“ zu packen, sind Grenzen gesetzt. Die Tumoren werden nach einiger Zeit resistent gegen die zielgerichteten Mittel.

Prof. Reinhold Schäfer zufolge hängt die Resistenzproblematik damit zusammen, dass in Tumorzellen hoch komplizierte Kommunikationsprozesse ablaufen, auch Signaltransduktionsprozesse genannt. „Die Signaltransduktionsprozesse in der Zelle sind weit verzweigt. Blockiert man jetzt die Zelle an einer Stelle, kann diese Wirkung wiederum zelluläre Reaktionen hervorrufen, die nicht mehr kontrolliert werden können“, beschreibt der Sprecher des DKTK-Partnerstandorts Berlin und stellvertretende CCCC-Direktor das Dilemma. Mit anderen Worten: Die eigentlich gewünschte Blockade löst eine Kette unerwünschter Ereignisse aus.

Klar, dass das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung nach Lösungen sucht. Prof. Schäfer, Prof. Nils Blüthgen und Prof. Christine Sers vom Institut für Pathologie, Labor für Molekulare Tu-

morpathologie und dem Institut für Theoretische Biologie der Humboldt-Universität ist bei dieser Suche ein ganz wesentlicher Schritt gelungen. Sie konnten ein mathematisches Modell entwickeln, mit dem die Kommunikationsprozesse in der Zelle simuliert und somit besser verstanden werden können. Mehr noch: Das Modell ermöglicht eine Vorhersage, ob man mit einer Therapiekombination gleich mehrere Ziele auf einmal angreifen kann. Angriffsziele sind Rezeptoren an der Zelloberfläche oder Signalproteine im Zellinneren, weil diese Zellteilung und Wachstum kontrollieren und - wie die Wissenschaftler nun zeigen konnten - in einer verhängnisvollen Wechselbeziehung zueinanderstehen.

Kombinationstherapie hebt Resistenzmechanismus aus

Als Basis für das Modell nutzten die Wissenschaftler Zellkulturen von Darmtumoren. Wurden die Zellkulturen nun entweder mit Wachstumsfaktoren stimuliert oder mit anderen Mitteln gestört, zeigte sich, dass ein negativer Rückkopplungsmechanismus - unter Beteiligung des Rezeptors - eine starke Wechselwirkung zwischen zwei „Zweigen“ des Signalsystems vermittelt. Dadurch entsteht genau jener unerwünschte Effekt, den die Wissenschaftler bereits vermutet hatten. Schäfer: „Die Blockade des ersten Zweigs mit einem schon zugelassenen Signal-Hemmstoff stimuliert sogar einen zweiten Zweig des

Signalsystems, so dass die therapeutische Wirkung vollkommen verlorengeht.“

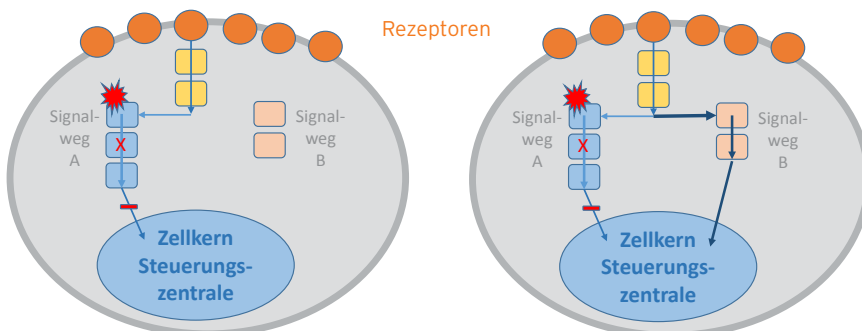
Die spannende Frage, ob sich das Zellwachstum dennoch stoppen lässt, konnten die Wissenschaftler mit Hilfe ihres mathematischen Modells beantworten. Und das lieferte folgende Vorhersage: Hemmt man gleichzeitig das Signalprotein und den Rezeptor, wird die Zellteilung solcher Tumoren gestoppt, die sich durch Mutationen in den Krebsgenen RAF und K-RAS auszeichnen. Im anschließenden Experiment fanden die Wissenschaftler diese Vorhersage bestätigt.

Für die Krebsforschung ist das ein bedeutender Fund, denn beide Genmutationen kommen bei verschiedenen Tumoren wie etwa Darmkrebs und Hautkrebs gehäuft vor und die entsprechenden Inhibitoren sind bereits für die klinische Anwendung zugelassen. Bislang zwar nur als Monotherapie, doch nicht zuletzt wegen der Resistenzen ist das klinische Interesse an Kombinationstherapien enorm.

Krebsforscher Schäfer sieht in dem mathematischen Modell einen vielversprechenden Weg, „um die vielfältigen Möglichkeiten des therapeutischen Eingriffs auszutesten und vor allem um verbesserte therapeutische Effekte vorherzusagen zu können.“ Das Berliner Modell dürfte daher künftig nicht nur Grundlagenforschern neue Erkenntnisse ermöglichen, sondern auch wichtige Hinweise für klinische Machbarkeitsstudien liefern. Und genau das ist es ja, was sich das Konsortium auf die Fahnen geschrieben hat. Forschungsergebnisse sollen schneller vom Labor zum Patienten gelangen.

Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eines der sechs „Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung“. Geforscht wird im DKTK an sieben Partneruniversitäten und dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Das CCCC ist Teil des Konsortiums und repräsentiert den Partnerstandort Charité Berlin.

Stark vereinfachtes Schema der onkogenen Signaltransduktion in Krebszellen



Eine Mutation im Signalweg A treibt die unkontrollierte Zellteilung und das aggressive Verhalten der Krebszellen. Hemmstoffe X blockieren diese Aktivität temporär.

Durch zelluläre Kontrollmechanismen (Rückkopplung) wird der Signalweg B aktiv, die Blockade wirkt nicht mehr. Daher muss auch Signalweg B gehemmt werden, um die Zellteilung zu unterbinden.

IMPRESSUM

Herausgeber:
Charité Comprehensive Cancer Center
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Tel. 030 450 564 622
Fax: 030 450 564 960
E-Mail: cccc@charite.de
Internet: <http://cccc.charite.de/>

Redaktion: Beatrice Hamberger, Cornelia Große
Gestaltung: Christine Voigts, Astrid Holm
Charité Zentrale Mediendienstleistungen
Fotos: Charité, falls nicht anders angegeben

© Charité Comprehensive Cancer Center, 2014.

CANCER HOTLINE +49 30 450 564 222