

ESMO Lifetime Achievement Award

„Mein Antrieb ist, Übertherapie zu vermeiden“



Interview mit Professorin Nadia Harbeck,
Leiterin des Brustzentrums der LMU, anlässlich der Verleihung
des ESMO Lifetime Achievement Awards

Auszeichnungen hat Professorin Nadia Harbeck in ihrem Berufsleben viele erhalten, aber auf die Verleihung des ESMO Lifetime Achievement Award 2020 ist sie besonders stolz. Dass sie als Gynäkologin von einer internistischen Fachgesellschaft ausgezeichnet worden ist, zeige den interdisziplinären Ansatz der ESMO, so Harbeck. Im Gespräch mit Ludger Wahlers berichtet sie über die verschiedenen Stationen ihrer Karriere und auch darüber, wie sie es geschafft hat, ihre beruflichen Ambitionen mit ihrem Wunsch nach einer großen Familie zu vereinbaren.

Frau Professorin Harbeck, herzlichen Glückwunsch zu dieser besonderen Auszeichnung, die vor Ihnen ja noch keine deutsche Forscherin und auch kein deutscher Forscher erhalten hat.

Vielen Dank. Ich freue mich wirklich sehr darüber, weil damit unser Engagement für eine individuelle, biomarkergestützte Behandlung von Frauen mit frühem Brustkrebs gewürdigt wird. Und das von der ESMO, der wichtigsten europäischen onkologischen Fachgesellschaft, die mit der Auszeichnung einer Gynäkologin ihre interdisziplinäre Ausrichtung beweist.

Seit wann war Ihnen klar, dass das Konzept „one size fits all“ in der Brustkrebstherapie nicht das richtige sein kann?

Das kann man zeitlich nicht so genau festlegen, aber nachdem ich Anfang der 1990er-Jahre in meiner Doktorarbeit über Tumorzellen im Knochenmark gearbeitet hatte, bekam ich die Gelegenheit, mich in einer Forschungsgruppe mit dem Schwerpunkt Proteasen am TU-Klinikum rechts der Isar zu engagieren. Und damals haben Prognosefaktoren und die Individualisierung der Therapie schon eine wichtige Rolle gespielt. Seither bin ich von dieser Möglichkeit fasziniert.

Ein erstes wichtiges Produkt dieser Proteasenforschung war der uPA/PAI-Test.

Anfang der zweitausender Jahre hatten wir gezeigt, dass bei der Metastasierung von Tumorzellen proteolytische Enzyme eine wichtige Rolle spielen. Eines dieser Enzyme, das Plasmin, bildet die Tumorzelle aus Plasminogen über das sogenannte uPA-System, das unter anderem über den Inhibitor PAI-1 reguliert wird. Die beiden Eiweißkomponenten des Systems, also uPA und PAI, können als prognostische Marker fungieren, das haben wir damals herausgefunden.

Das heißt, man misst die Konzentration dieser Eiweiße im Tumorgewebe?

Genau. Wenn die Konzentrationen einen bestimmten Schwellenwert überschreiten, dann ist das Karzinom so aggressiv, dass ein hohes Rückfallrisiko besteht und die Patientin auf jeden Fall eine adjuvante Chemotherapie benötigt. Bleiben beide Werte dagegen unterhalb dieses Schwellenwertes, kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Das war um die Jahrtausendwende schon eine visionäre Idee – getragen von Fritz Jänicke in Hamburg, Henner

Graeff und mir in München, von Christoph Thomssen in Halle und von Manfred Schmitt im Münchner Labor – die Idee eben, am Ergebnis dieses Tests die Therapieentscheidung festzumachen.

Und ist die visionäre Idee jemals in die Praxis umgesetzt worden?

Wissenschaftlich hatten wir damit großen Erfolg. Ich habe die Ergebnisse einer großen gepoolten EORTC-Analyse bei der ASCO-Jahrestagung 2001 vorgetragen. Im Vorfeld der Tagung bin ich seinerzeit von den Organisatoren angerufen worden, ob sie den eingereichten Vortrag tatsächlich richtig verstanden hätten, ob wir wirklich bei 8000 Patientinnen den Test gemacht hätten. Das hatten wir natürlich, und ich hatte die Ehre, die Ergebnisse zu präsentieren. Das war mein erster ASCO-Vortrag überhaupt, und ich bin dafür – stellvertretend für die ganze EORTC-Gruppe – mit dem *ASCO Fellowship Merit Award* für das beste eingereichte Abstract ausgezeichnet worden.



ESMO Lifetime Achievement Award

Seit 2006 zeichnet die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) internationale Forschungsgruppen, Organisationen oder auch einzelne Forscher mit dem ESMO Lifetime Achievement Award aus. Nadia Harbeck ist die erste Deutsche, die diesen Preis erhält. Die ESMO zeichnet die Gynäkologin aus für ihr jahrelanges Engagement in internationalen Expertengremien, die regelmäßig evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung von Frauen mit Brustkrebs erarbeitet haben. Ausdrücklich gewürdigt wird darüber hinaus ihre „bahnbrechende Forschung zur Individualisierung der Brustkrebstherapie“. Nadia Harbeck habe gezeigt, so die ESMO, dass die sorgfältige Analyse des Tumors und seiner frühen Veränderungen während der Therapie eine Abkehr vom Konzept „Eine Therapie für alle“ ermöglicht.

Aber hat sich der Test in der Praxis durchgesetzt?

Nein, leider oder besser: nachvollziehbarerweise nicht. Einerseits war die Handhabung zu unpraktisch; denn zur Untersuchung kann immer nur Frischgewebe eingesetzt werden, mit Paraffinblöckchen ist der Test nicht machbar. Und zum anderen hat uns dann irgendwann der Fortschritt überholt; denn schon ab Mitte der zweitausender Jahre waren mit dem Recurrence Score und MammaPrint zwei Genexpressionstests zur Beurteilung des genomischen Rezidivrisikos zumindest in Studien verfügbar.

Kann ein uPA/PAI-Test ähnlich relevant für die Individualisierung sein wie der Recurrence Score?

Ja, prinzipiell auf jeden Fall, wenn es um Patientinnen mit einem frühen hormonempfindlichen und nodalnegativen Mammakarzinom geht. Bei hoher uPA/PAI-Konzentration ist das Rückfallrisiko hoch, die Patientin benötigt eine Chemotherapie, bei niedriger uPA/PAI-Konzentration benötigt sie keine. Wir haben auch zeigen können, dass Patientinnen mit hoher Biomarker-Konzentration extrem gut auf die Chemotherapie ansprechen. Ich habe 2013 noch die 10-Jahres-Daten zu uPA/PAI publiziert. Da war mir aber schon klar, dass dieser Test in der Praxis keine große Rolle mehr spielen wird.

Weil dann die Stunde der Genexpressions-Signaturen schlug.

So kann man das sagen. Ich bin 2009 von München nach Köln gewechselt, wo ich bis 2011 das Brustzentrum der Universität geleitet habe. Und in dieser Zeit haben auch die Arbeiten an der Plan-B-Studie begonnen, in der wir letztlich zeigen konnten, dass der Recurrence Score unter Frauen mit einem frühen Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom zuverlässig eine Gruppe mit niedrigem genomischen Rezidivrisiko identifizieren kann.

Der Recurrence Score unterscheidet drei Risikogruppen.

Genau: solche mit niedrigem, mit intermediärem und mit hohem Risiko. Plan-B hat gezeigt, dass Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score tatsächlich so gute Heilungschancen haben, dass sie von einer zusätzlichen Chemotherapie nicht profitieren würden – auch wenn bereits bis zu 3 axilläre Lymphknoten befallen sind.

Erlauben Sie an dieser Stelle eine persönliche Zwischenfrage: Sie haben nicht nur eine beeindruckende berufliche Karriere gemacht, sondern waren bei Ihrem Umzug nach Köln auch schon vierfache Mutter ...

Ja, und ich habe mich in den ersten 10 Jahren meiner Forschungstätigkeit bei internationalen wissenschaftlichen Kongressen vorzugsweise von männlichen Kollegen, auch von denen mit mehreren Kindern, fragen lassen müssen, wer denn jetzt gerade „auf meine Kinder aufpasse“. Die Frage, welche Forschungsergebnisse ich denn präsentieren würde, schien da manchmal zweitrangig.

ESMO Lifetime Achievement Award

Und was haben Sie darauf geantwortet?

Dass ich das zusammen mit meinem Mann organisiere – aber sehr daran interessiert sei, wie die Kollegen als Familienväter das denn für sich selbst lösten. Es gab unter den Kollegen sicher viele, die das ganz blauäugig gefragt haben, ohne zu merken, dass sie damit Frauen auf ein Rollenbild reduzieren, das wir längst überwunden zu haben glaubten.

Aber ohne indiskret sein zu wollen: Sie müssen ein gut funktionierendes Unterstützungsnetzwerk haben respektive gehabt haben.

Das ist richtig. Ich wollte immer beides: Frauenärztin werden und eine große Familie haben.

Kann man auch beides gut machen?

Das kann nur funktionieren, wenn man auf Zeit für sich selbst verzichtet. Das tut man im Übrigen immer, wenn man Kinder hat, völlig unabhängig von der Karriere. Außerdem funktioniert es nur, wenn man einen Partner hat, der das mitträgt, und schließlich auch Kinder, die das mittragen, sobald sie größer geworden sind und verstehen, worum es geht.

Und im Job?

Da hat mich mein erster Chef Professor Henner Graeff sehr gefördert. Er hat mir, obwohl ich ein kleines Kind zuhause hatte, eine Vollzeitstelle gegeben, was zu der Zeit alles andere als selbstverständlich war. Und er hat akzeptiert, dass ich mit den ganz kleinen Kindern keinen Ganztages-Klinikdienst absolvieren konnte, sondern mich stattdessen mit flexiblen Arbeitszeiten in der Forschung engagiert habe. Ich habe die Flexibilität, die einem die Universität bietet, damals schon als Privileg empfunden. Auch mit einem oder sogar mehreren kleinen Kindern zuhause kann man man forschen. Ich war an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München damals die erste, die ihren Habilitations-Vortrag schon vor Abschluss der Facharztprüfung gehalten hat. Ich habe am Ende zwar acht statt nur fünf Jahre für die Facharztausbildung gebraucht – aber dafür war ich anschließend direkt habilitierte Fachärztin.

Würden Sie sich als Familienmenschen bezeichnen?

Ich weiß nicht genau, was Sie damit meinen, aber tatsächlich steht die Familie bei mir an erster Stelle. In meiner Lebensplanung hat meine Familie Priorität, denn sie ist für mich eine unverzichtbare Kraftquelle.

Vielen Dank für diesen Exkurs. Wir waren vorhin stehen geblieben beim Genexpressionstest Recurrence Score, für den in der Plan-B-Studie gezeigt werden konnte, dass sich damit Hormonrezeptor-positive, frühe Mammakarzinome mit niedrigem Rezidivrisiko identifizieren lassen.

So ist es. Der Recurrence Score erwies sich als wesentlich praxistauglicher als der uPA/PAI-Test, weil man mit Paraffinmaterial arbeiten kann. Außerdem hatte der Recurrence Score unter den damals verfügbaren Genexpressionstests die am besten evaluierten Daten. Mein Antrieb war nach wie vor, die Übertherapie zu vermeiden, sprich zu verhindern, dass alle Patientinnen Chemotherapie kriegten.

Plan-B war eine Untersuchung der Westdeutschen Studiengruppe, kurz WSG.

Das ist richtig. Gemeinsam mit der WSG-Gründerin Professorin Ulrike Nitz war ich nach Abschluss der Plan-B-Studie der Auffassung, dass weitere Untersuchungen auf Grundlage der damals gerade etablierten Tumorbilogie sinnvoll wären. In Plan-B ging es ja nur um HER-2-negative Karzinome, uns interessierte aber auch die individualisierte Behandlung von Patientinnen mit anderen Tumorbilgien, neben Luminal-A und -B also auch HER2-negative und tripelnegative Mammakarzinome.

Das war die Geburtsstunde der Umbrella-Studie ADAPT.

Ulrike Nitz und ich haben in Köln diese Studie in enger Zusammenarbeit mit der dortigen Ethikkommission geplant. Für Deutschland war das Umbrella-Konzept etwas ganz Neues. Wir waren und sind fasziniert von der Idee, eine große Studie zu machen, in der es um die adaptierte Brustkrebstherapie, sprich um die auf die einzelne Patientin zugeschnittene Therapie geht, und zwar für alle intrinsischen Subtypen. Die Ethikkommission in Köln war von diesem Konzept ebenfalls so überzeugt, dass sie die Zuständigkeit für ADAPT in Köln behalten hat, auch nachdem ich 2011 wieder nach München, dieses Mal aber an die LMU, gegangen bin.

Das heißt, Sie pflegen auch von München aus nach wie vor enge Verbindungen nach Köln und auch zur WSG?

Auf jeden Fall. Als Co-Director bin ich bei der Westdeutschen Studiengruppe am Design von weiteren klinischen Studien maßgeblich beteiligt. Und die ADAPT-Studie ist ja auch noch nicht zu Ende. Beim diesjährigen SABCS präsentieren wir erste Überlebensdaten zur Studie ADAPT HR+/-HER2, die großen Einfluss darauf haben werden, wie Frauen mit einem frühen hormonempfindlichen Mammakarzinom künftig zu behandeln sind.

Können Sie konkreter werden?

Wir schätzen, dass heute etwa 30% bis 50% dieser Frauen eine Chemotherapie bekommen, von der sie nicht profitieren, eine Therapie also, die nur anstrengend und nebenwirkungsträchtig ist. Wir werden einfache Methoden präsentieren, mit denen sich genau diese Frauen identifizieren lassen.

Frau Professorin Harbeck, haben Sie herzlichen Dank für dieses Gespräch.

