

## **Antikörpertherapie beim Mammakarzinom**

Prof. Dr. med. Christian Jakisch

### **Aktueller Stand der Ziel gerichtete Therapie des Brustkrebs**

Unzweifelhaft ist die Hemmung des unkontrollierten Wachstums von Krebszellen das oberste Therapieziel. Hierzu ist neben der Operation und Bestrahlung in der Onkologie vor allem Systemtherapie zu nennen. Bei der Systemtherapie können die Wirkstoffe entweder als Infusionen, oder über die Aufnahme von Tabletten oder Kapseln in den Magen und Darmtrakt der Blutbahn zugeführt werden können. Bisher konnten sich hierbei nur die Chemotherapie oder die antihormonelle Therapie behaupten. Wobei uns klar sein muss, dass die Chemotherapie die am wenigsten spezifische Therapieform ist, sie wirkt lediglich bei sich schnell teilenden Zellverbänden, das sind Tumorzellen üblicherweise, indem die genetische Replikation (Verdoppelung, oder Zellteilung) gestört wird. Aber sie ist bekanntermaßen eben mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Deutlich spezifischer in der Wirkung ist die antihormonelle Therapie, wenn die Hormonrezeptoren an der Zelloberfläche ausgeprägt sind (die Zelle ist dann Hormon Rezeptor positiv).

Zahlreiche Faktoren beeinflussen Wachstum und Teilung von Zellen – insbesondere von Krebszellen. Die vermittelten Wachstumssignale werden auf der Zelloberfläche von Rezeptoren empfangen, und als Wachstumssignale an den Zellkern weitergeleitet. Auch das HER2-Protein ist ein solcher Rezeptor. HER2 steht für Humaner (menschlicher) epidermaler (an der Zelloberfläche befindlicher) Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.

Sitzen nur wenige dieser Rezeptoren auf der Zelloberfläche, erhält die Zelle wenige Wachstumssignale und die Zellteilung verläuft normal. Bei etwa 20 % der Frauen mit Brustkrebs tritt jedoch eine sog. HER2-Überexpression auf, d. h. die HER2-Rezeptoren sitzen dicht an dicht auf den Tumorzellen. Wenn sich diese Rezeptoren miteinander verbinden, werden verstärkt Wachstumssignale an das Zellinnere geleitet und die Krebszellen vermehren sich unkontrolliert (Abb. 1).

Vor Jahren ist es gelungen, einen Antikörper zu entwickeln, der sich gegen das HER2-Protein richtet: Der HER 2-Antikörper bindet an den HER2-Rezeptor und blockiert ihn dadurch. Wachstumssignale werden nicht mehr übertragen, und das Wachstum der Zelle wird gestoppt. Zusätzlich aktiviert der Antikörper die Immunabwehr, indem er die Tumorzellen durch Besetzung ihrer Oberfläche markiert. So kann das Immunsystem die

Tumorzellen erkennen und zerstören. Mit dem HER2-Antikörper steht eine zielgerichtete und effektive Immuntherapie für Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren zur Verfügung.

Der HER2-Antikörper wird in Form einer Infusion verabreicht. Bei frühem Brustkrebs (adjuvante Therapie im Anschluss an die Brustkrebsoperation) wird die HER2-Antikörpertherapie, zumeist nach einer Chemotherapie ein Jahr lang durchgeführt.

Bei fortgeschrittenem Brustkrebs sollte die Behandlung so lange durchgeführt werden, wie das Krebswachstum gestoppt werden kann. Sollte die Erkrankung trotz HER2-Antikörpertherapie weiter fortschreiten, gibt es dann weitere gegen den HER2-Rezeptor gerichtete Behandlungsmöglichkeiten (z. B. mit sog. „small molecules“).

Hierzu zählt der Tyrosinkinasehemmer Lapatinib, der auf der intrazellulären Seite des Her2neu Rezeptors angreift (Abb. 2).

Seit dem Jahr 2000 wird der HER2-Antikörper in der EU zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses bei positivem HER2-Status eingesetzt. Seit Mai 2006 ist die Therapie auch für die Behandlung der frühen Stadien des Brustkrebses (adjuvante Therapie) zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen sind bei der Antikörpertherapie i. d. R. sehr gering. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen treten während oder kurz nach der ersten Infusion grippeähnliche Symptome auf, die mit entsprechenden Medikamenten gut behandelt werden können. Herz- und Lungenfunktion sollten während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Patientinnen, deren Lungen- oder Herzfunktion schwer beeinträchtigt ist, sollten nur nach strenger Indikationsstellung mit dem Antikörper behandelt werden, da es bei ihnen sonst zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen kann.

Der HER2-Antikörper kann bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium in Kombination mit einer Chemotherapie Rückfälle verhindern und so zur Heilung beitragen. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass auch bei fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs das Tumorwachstum gebremst werden kann. Bisher sind Behandlungsverläufe im metastasierten Stadium bekannt, bei denen Herceptin® erfolgreich über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren angewandt werden konnte. Die Lebensqualität und die Lebenszeit können somit erfolgreich verlängert werden.