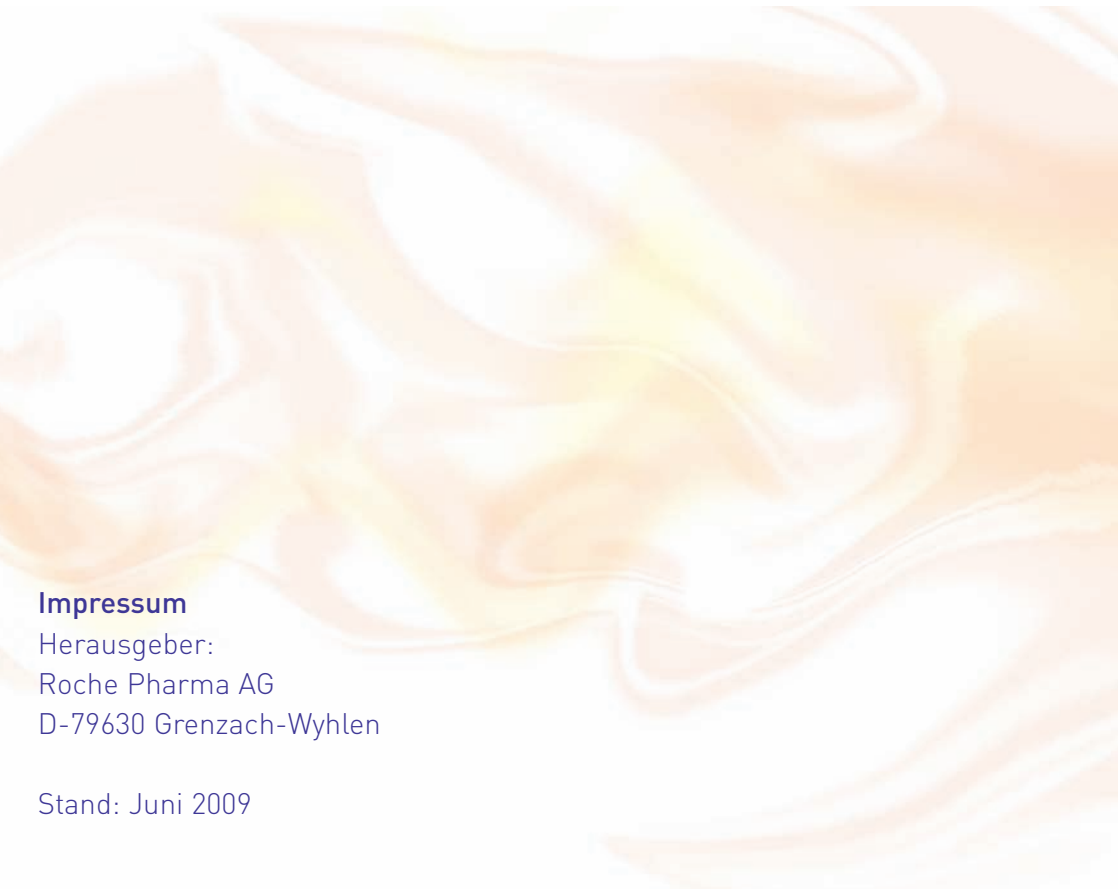




Brustkrebs

Warum sollte ich
meinen HER2-Status
kennen?



An abstract, wavy pattern in shades of orange, yellow, and white, resembling marbled paper or a liquid surface, occupies the lower half of the page. The pattern is fluid and organic, with various swirls and gradients.

Impressum

Herausgeber:

Roche Pharma AG

D-79630 Grenzach-Wyhlen

Stand: Juni 2009



Immuntherapie

mit HER2-Antikörpern bei Brustkrebs

Was ist Brustkrebs?	4
Welche Stadien des Brustkrebs gibt es?	4
Was ist HER2?	5
Was bedeutet HER2-positiv?	6
Warum sollte jede Brustkrebspatientin ihren HER2-Status kennen?	6
Wie wird der HER2-Status bestimmt?	7
Was ist das SHED-Antigen?	8
Welche Bedeutung hat der Nachweis von SHED-Antigen im Blut?	8
Was bewirkt der HER2-Antikörper?	8
Was macht den HER2-Antikörper so einzigartig?	9
Seit wann ist der HER2-Antikörper zur Behandlung zugelassen?	10
Sind Vor- und Kontrolluntersuchungen erforderlich?	10
Wie wird die Antikörpertherapie durchgeführt?	10
Wie verträglich ist die HER2-Antikörpertherapie?	11

1

Was ist Brustkrebs?

Brustkrebs wird auch als Mammakarzinom bezeichnet und ist ein bösartiger Tumor der Brust. Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die Prognose hat sich aufgrund frühzeitiger Diagnose und der Vielfalt an heutzutage verfügbaren Therapien deutlich verbessert.

2

Welche Stadien des Brustkrebs gibt es?

Früher Brustkrebs

Früher Brustkrebs bedeutet, dass der Tumor lokal begrenzt ist, und noch keine Absiedelungen in weiter entfernten Körperregionen gebildet hat. Häufig spricht man auch von dem so genannten 'adjuvanten' Stadium. In diesem Stadium ist Brustkrebs in etwa 40 % der Fälle heilbar.

Metastasierter Brustkrebs

Es handelt sich um eine fortgeschrittene Krebserkrankung, bei der sich die Krebszellen fern von ihrem Entstehungsort in der Brust an anderer Stelle im Körper abgesiedelt haben. Diese Krebszellen haben Tochtergeschwülste, so genannte Metastasen, gebildet. Bei Brustkrebspatientinnen findet man Metastasen am häufigsten in den Knochen, in der Leber und in der Lunge.

3

Was ist HER2?

HER2 – auch als ErbB2 oder HER2/neu bezeichnet – ist ein Eiweißmolekül an der Oberfläche von Zellen (Rezeptor). Über diesen Rezeptor werden Signale von der Zelloberfläche wie über eine Art Antenne an das Zellinnere und den Zellkern weitergeleitet. HER2 heißt wörtlich übersetzt aus dem Englischen: Vom Menschen abstammender (Humaner) an der Zelloberfläche befindlicher (Epidermaler) Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.

Der HER2- Rezeptor kann Paare bilden (Dimerisierung) und zwar sowohl mit gleichartigen Rezeptoren, als auch mit anderen Rezeptoren der so genannten HER-Familie. Durch die Paarbildung werden Wachstumssignale ins Zellinnere geleitet (Abb. 1).

Ist die Rezeptordichte auf der Zelloberfläche sehr hoch, finden sich viele Paare, die Wachstumssignale weiterleiten. Die Folge ist, dass die Zelle sich häufig teilt und der Tumor schnell und unkontrolliert wächst.

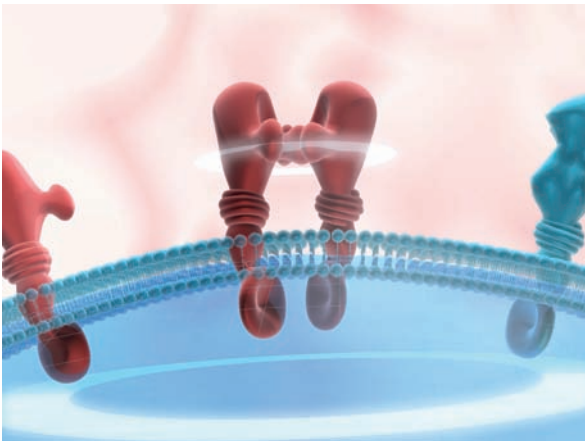


Abb. 1.: Dimerisierung (= Paarbildung) von HER2-Rezeptoren.

4

Was bedeutet HER2-positiv?

Patientinnen werden als HER2-positiv bezeichnet, wenn auf ihrem Brustkrebsgewebe sehr hohe Mengen von HER2 nachgewiesen wurden (Abb.2).

Von HER2-positiven Patientinnen weiß man, dass sie im Vergleich zu nicht HER2-positiven Patientinnen an einer aggressiveren Form von Brustkrebs leiden und deshalb eine ungünstigere Prognose haben. Schätzungsweise sind etwa 20-25 % der Patientinnen mit Brustkrebs HER2-positiv.

HER2-positiv bedeutet aber auch, dass eine zielgerichtete und effektive Immuntherapie gegen diese Zellen verfügbar ist (siehe Frage 9).

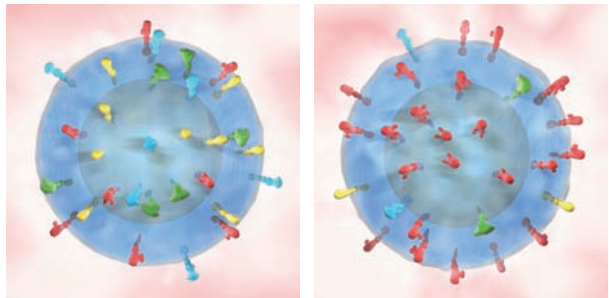


Abb. 2: Gesunde Zelle mit unterschiedlichen Rezeptoren.

Im Vergleich eine HER2-positive Zelle mit einer Überexpression an HER2-Rezeptoren (hier rot dargestellt).

5

Warum sollte jede Brustkrebspatientin ihren HER2-Status kennen?

Die Gründe, warum jede Brustkrebspatientin auf Ihren HER2-Status untersucht werden sollte, sind folgende.

1. HER2 hat einen direkten Einfluss auf den Verlauf der Krebserkrankung: Patientinnen die HER2-positiv sind, haben im Vergleich einen aggressiveren Krankheitsverlauf und der Tumor tritt schneller wieder auf. Daher ist eine risikoadaptierte Therapie wichtig.

2. HER2 hat einen direkten Einfluss auf die Therapie: nicht alle Chemotherapien sprechen bei HER2-positiven Patientinnen gleich gut an.
3. Für HER2-positive Patientinnen bietet sich die Möglichkeit einer zielgerichteten und effektiven Immuntherapie mit einem gegen HER2 gerichteten spezifischen Antikörper.

Diese Therapie ist ausschließlich für Patientinnen mit einem Übermaß an HER2-Rezeptoren sinnvoll, deshalb muss so früh wie möglich (d.h. gleich bei der Primärdiagnose) an einer Gewebeprobe über einen diagnostischen Test der HER2-Rezeptorstatus jeder Brustkrebspatientin bestimmt werden.

Durch eine Biopsie (spätestens jedoch während der OP) wird eine Gewebeprobe des Tumors entnommen. Diese Gewebeprobe, der so genannte Tumorblock, wird in Paraffin eingebettet und auf diese Weise haltbar gemacht. Aus diesem Tumorblock werden dünne Schnitte angefertigt, die dann zur Diagnostik eingesetzt werden. Die gesamte Diagnostik wird von einem Pathologen durchgeführt. Anhand von Laboruntersuchungen wird untersucht, ob und in welcher Menge HER2 nachgewiesen werden kann.

Die derzeit gängigste und einfachste Methode, um den HER2-Status zu bestimmen, ist die Immunhistochemie (IHC). Liefert die IHC-Methode kein eindeutiges Ergebnis (IHC-Score 2+), sollte der HER2-Status über ein zusätzliches Verfahren abgesichert werden. Dies geschieht in der Regel mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Eine weitere, neue Methode ist die Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH); auch diese eignet sich zur Überprüfung eines unklaren Ergebnisses (IHC-Score 2+). Alle Untersuchungen werden mit Hilfe besonderer Färbemethoden an Gewebeschnitten des Tumors vorgenommen.

6

Wie wird der HER2-Status bestimmt?

7

Was ist das SHED-Antigen?

SHED bedeutet im Englischen 'abgespalten' und bezeichnet den Teil des HER2-Rezeptors, der aus der Zelle herausragt und unter bestimmten Umständen ins Blut abgegeben werden kann. Mit Hilfe eines Serumtests kann dieser abgespaltene Teil des HER2-Rezeptors im Blut nachgewiesen werden. Dieser Test ist allerdings nicht geeignet, um den HER2-Status eines Gewebes zu bestimmen. Daher können die Ergebnisse eines SHED-Antigen-Tests (nach der Bestimmungsmethode häufig auch ELISA oder Serumtest genannt) nicht zur Entscheidung für oder gegen eine Antikörpertherapie herangezogen werden. Die Messung des SHED-Antigens ist somit keine Alternative zur HER2-Bestimmung des Tumorgewebes.

8

Welche Bedeutung hat der Nachweis von SHED-Antigen im Blut?

Eine erhöhte SHED-Antigen-Menge kann unabhängig von der Erkrankung d.h. auch bei gesunden Personen oder auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Zwischen der Ausgangskonzentration des SHED-Antigens und der klinischen Wirksamkeit von HER2-Antikörpern besteht kein Zusammenhang. Sie können allenfalls zur Überwachung der Therapie dienen. Daher sollte diese Bestimmung auch nur zur Verlaufskontrolle der Erkrankung bei bekanntem Ausgangswert eingesetzt werden.

9

Was bewirkt der HER2-Antikörper?

Der HER2-Antikörper bindet ähnlich einem Schlüssel-Schloss-Prinzip an den HER2-Rezeptor. Dadurch wird der Rezeptor blockiert, Wachstumssignale können nicht mehr übertragen werden und weiteres Wachstum wird dadurch gestoppt. Die Hauptwirkung des HER2-Antikörpers besteht allerdings in der Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr: in deren Folge werden die Tumorzellen vom körpereigenen Immunsystem erkannt und zerstört. (Abb. 3)

Bei Patientinnen mit positivem HER2-Status konnte gezeigt werden, dass sie in allen Stadien der Erkrankung mit einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Antikörpern länger leben, ein längerer Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung vergeht und sie eine bessere Lebensqualität haben als mit einer Chemotherapie alleine.

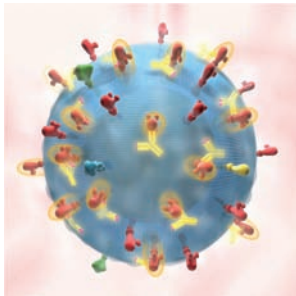
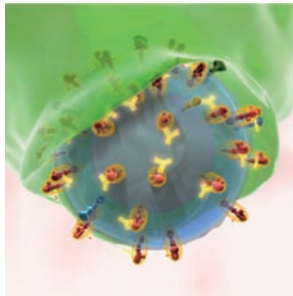


Abb. 3: Der HER2-Antikörper bindet an die Rezeptoren und verhindert so das Wachstum der Zelle.



Gleichzeitig wird die Immunabwehr aktiviert und die Tumorzellen vom Immunsystem durch Makrophagen (=Fresszellen) zerstört.

Es ist die erste gezielte Krebsbehandlung, die zu einer solch eindrücklichen Verlängerung der Überlebenszeit führt. Der HER2-Antikörper wirken ganz spezifisch an den HER2-positiven Tumorzellen. Gesunde Zellen werden hingegen nicht beeinträchtigt. Daher führt die HER2-Antikörpertherapie nicht zu den beeinträchtigenden Nebenwirkungen, die üblicherweise eine Chemotherapie begleiten, wie Übelkeit, Erbrechen, Haarverlust und Schwächung der Abwehrkraft. Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung ist allerdings der Nachweis einer HER2-Positivität.

10

**Was macht den
HER2-Antikörper
so einzigartig?**

11

Seit wann ist der HER2-Antikörper zur Behandlung zugelassen?

Im September 1998 wurde der HER2-Antikörper von der amerikanischen Zulassungsbehörde zur Behandlung von Brustkrebs in den USA zugelassen. Seit dem 28. August 2000 ist das Medikament auch in der Europäischen Union zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs (in Kombination mit Chemotherapie oder als Monotherapie) zugelassen.

Seit Mai 2006 ist der HER2-Antikörper zudem aufgrund der bedeutenden Ergebnisse dreier sehr grosser Studien mit insgesamt über 12.000 Patientinnen weltweit auch zur Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen.

12

Sind Vor- und Kontrolluntersuchungen erforderlich?

Voraussetzung für eine Behandlung mit dem HER2-Antikörper ist ein positiver HER2-Status. Dieser muss vor Beginn einer Therapie anhand einer Gewebeprobe überprüft werden. Außerdem sollte neben einer ausführlichen Patientinnenbefragung und einer körperlichen Untersuchung vor Therapiebeginn die Herzfunktion überprüft werden. Dies geschieht durch ein EKG, einer Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiogramm) oder einer Herzsintigraphie. Auch während der Therapie kontrolliert der Arzt regelmäßig Herz und Lunge.

13

Wie wird die Antikörpertherapie durchgeführt?

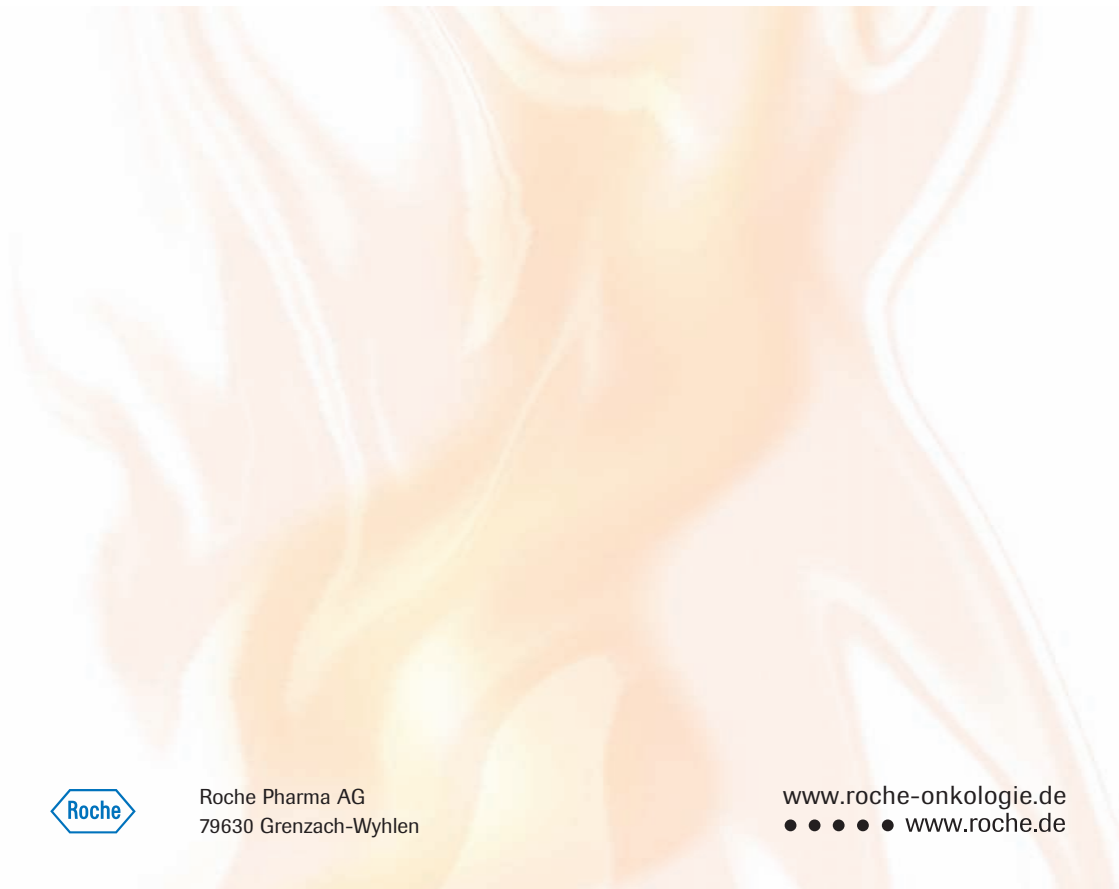
Der HER2-Antikörper wird einmal pro Woche oder alle drei Wochen in Form einer Infusion verabreicht, entweder alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Behandlung beim fortgeschrittenen Brustkrebs (metastasiert) sollte fortgeführt werden, solange die Krebszellen auf die Behandlung mit dem HER2-Antikörper ansprechen und das Fortschreiten der Krebserkrankung gehemmt wird. Ein vorzeitiger Therapiestopp (z.B. aufgrund Stillstand der Erkrankung) ist nicht zu empfehlen und sollte nur bei Unverträglichkeiten erwogen werden. Zur Behandlung des Brustkrebs im Frühstadium wird die Therapie insgesamt über den Zeitraum von einem Jahr geführt.

Bei der Therapie mit dem HER2-Antikörper ist keine Prämedikation (wie z.B. Cortison oder Paracetamol) erforderlich. Die Erstinfusionsdauer beträgt 90 Minuten, die der Folgeinfusionen bei der wöchentlichen Gabe 30 Minuten, wenn die Gabe zuvor gut vertragen wurde) bzw. 90 Minuten bei der 3-wöchentlichen Gabe.

Die bisherigen Erfahrungen haben gezeigt, dass die HER2-Antikörpertherapie im Allgemeinen verträglich ist. Da der HER2-Antikörper nur auf Zellen mit einem Übermaß an HER2-Rezeptoren wirkt, kommen die für eine Chemotherapie typischen Begleiterscheinungen wie Haarausfall und Schädigung des Blutbilds nicht vor. Die Nebenwirkungen bei der Antikörpertherapie sind üblicherweise nur mild bis mäßig ausgeprägt und treten vorwiegend bei der ersten Gabe auf. Es handelt sich hierbei überwiegend um grippeähnliche Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Kopfschmerzen, die gut mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden können. In manchen Fällen kann es zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Atmung oder der Herzfunktion (vor allem in Kombination mit einer Anthrazyklinhaltigen Chemotherapie) kommen. Durch Standardmedikation können diese in aller Regel jedoch behoben werden.

14

**Wie verträglich
ist die HER2-
Antikörpertherapie?**



Roche Pharma AG
79630 Grenzach-Wyhlen

www.roche-onkologie.de
● ● ● ● ● www.roche.de