

Zielgerichtete Therapien – schon für jede Patientin möglich?

Professor Dr. med. Hans Tesch, Co-Kongresspräsident 2014 der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS), Hämatologisch-Onkologische Gemeinschaftspraxis am Bethanien-Krankenhaus, Frankfurt a.M.

Bei der zielgerichteten Therapie werden Medikamente benutzt, die definierte Strukturen in der Tumorzelle angreifen. Im idealen Fall ist diese Therapie tumorspezifisch und greift nicht die gesunden Zellen an – im Gegensatz zur Chemotherapie. Die ideale zielgerichtete Therapie ohne Nebenwirkungen gibt es leider noch nicht. Allerdings konnten durch das verbesserte Verständnis der Tumorbiologie in den letzten Jahren wichtige Moleküle und Signalwege in den Tumorzellen identifiziert werden, die für die Entstehung, das Wachstum und die Metastasierung der Zellen verantwortlich sind. Durch die Kenntnis dieser Signalwege konnten dann neue Medikamente, zum Beispiel Antikörper bzw. Enzyminhibitoren entwickelt werden, die gezielt Tumorzellen hemmen.

Beim Mammakarzinom unterscheiden wir anhand der Rezeptoren **drei biologische Subgruppen**: 1) Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome (65 %), 2) Her2 positive Mammakarzinome (ca. 20 %) und 3) die sogenannten „triple negativen“ Mammakarzinome (15 %). Für die triple negative Gruppe wurde bisher kein spezifischer Rezeptor oder Signalweg gefunden; daher wird in dieser Gruppe weiterhin die alleinige Chemotherapie durchgeführt. Die Hormonrezeptor-positive Gruppe wird mit der ältesten (seit 1977!) zielgerichteten Therapie sehr erfolgreich behandelt, nämlich der antihormonellen Therapie, zum Beispiel mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern. Diese führen zur Blockade der Hormonrezeptoren oder hemmen die Hormonproduktion.

Das HER2 positive Mammakarzinom steht heute exemplarisch für den großen Erfolg der „neuen“ zielgerichteten Therapie. Das HER2 positive Mammakarzinom ist gekennzeichnet durch die Überexpression des HER2 Rezeptors. Diese Tumoren sind besonders aggressiv und haben primär eine schlechte Prognose. Durch den Einsatz des HER2 spezifischen Antikörpers Trastuzumab konnten die Ergebnisse geradezu revolutioniert werden: in den frühen Stadien ist die Heilungsrate mit dem Antikörper ca. 30 % besser und Patienten in metastasierten Stadien leben mit dem Antikörper deutlich länger.

Inzwischen sind neben Trastuzumab drei weitere zielgerichtete Substanzen in der Therapie des HER2 positiven Mammakarzinoms zugelassen, die auch bei Trastuzumab Resistenz noch wirksam sind bzw. in Kombination mit Trastuzumab die Ergebnisse verbessern: erstens der Tyrosinkinase Inhibitor Lapatinib, der den HER2 Rezeptor an der Kinasedomäne in der Zelle hemmt; zweitens der Antikörper Pertuzumab, der ähnlich wie Trastuzumab den HER2 Rezeptor bindet, jedoch an einer anderen Bindungsstelle angreift und drittens TDM1, ein Konjugat aus dem Trastuzumab Antikörper, an den chemisch ein Zytostatikum gekoppelt ist. Dadurch ist das Konjugat deutlich wirksamer als der Antikörper allein und bringt das Zytostatikum zielgerichtet in die Tumorzelle hinein (sogenannte „Zauberkegel“ von Paul Ehrlich).

Diese drei Substanzen stehen beispielhaft für eine neue Generation zielgerichteter Therapiestrategien, die in großen klinischen Studien weiterentwickelt wurden und schrittweise die Therapieergebnisse verbessert haben. In den nächsten Jahren werden weitere Substanzen folgen. Noch stehen sie nicht allen Patientinnen offen. Aber wir sind auf dem richtigen Weg – von der Biologie der Tumorzelle bis in die Klinik, um den Kampf gegen den Krebs zu gewinnen.

Berlin, 19. Juni 2014 – Es gilt das gesprochene Wort.