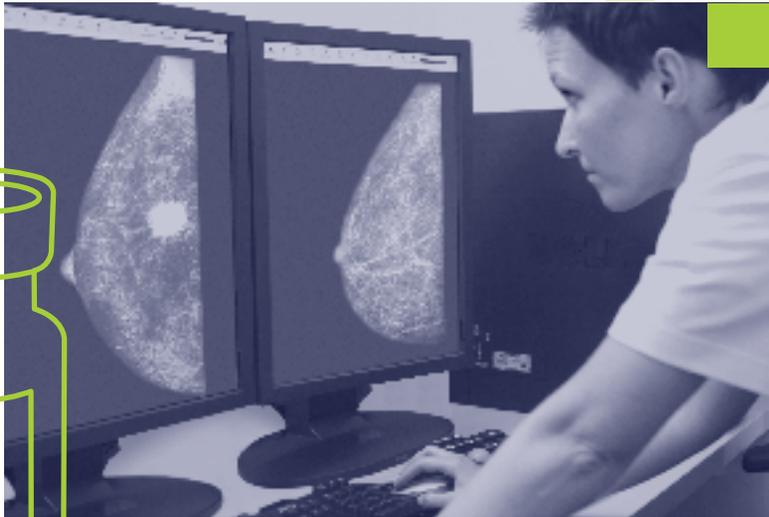


Therapie  
Innovation

7



### Individuell gegen den Tumor

Innovative Therapien  
gegen Brustkrebs

Forschung ist die beste Medizin.  
Die forschenden Pharma-Unternehmen



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.



Als Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertreten wir die politischen Interessen der innovativsten Unternehmen der pharmazeutischen Industrie. Wir setzen uns ein für medizinischen Fortschritt für alle durch ein freiheitliches, aber solidarisch abgesichertes Gesundheitssystem, einen besseren Zugang zu neuen Arzneimitteln und Therapien durch schnellere Zulassung und wettbewerbliche Preise sowie für mehr Freiheit für Patienten durch mehr Information und Wahlmöglichkeiten.

Mit unserer Broschürenreihe „TherapieInnovation“ wollen wir zeigen, welchen Beitrag forschende Pharmaunternehmen zum medizinischen Fortschritt leisten.

## **Individuell gegen den Tumor**

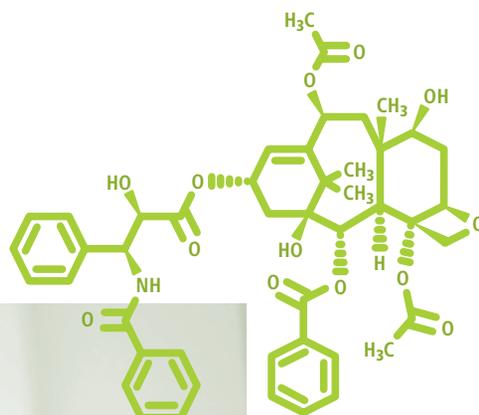
Innovative Therapien  
gegen Brustkrebs



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

## Inhalt

- Wege der Medizin
- 4| **Sechs Bäume für ein Menschenleben**
- Die Erkankung
- 6| **Der häufigste Krebs bei Frauen**
- Die moderne Brustkrebsbehandlung
- 10| **Individuelle Therapie**
- Zukunftsperspektiven
- 16| **Neue Entwicklungen auf dem Prüfstand**
- 19| **Glossar**





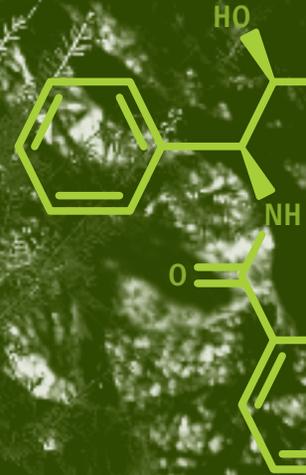
**Liebe Leserin, lieber Leser,**

der Diagnose den Schrecken nehmen – dies ist ein wichtiger Antrieb für unsere Forscherinnen und Forscher, vor allem dann, wenn sie nach neuen Medikamenten gegen schwere Erkrankungen suchen.

Die Diagnose Brustkrebs ist immer ein Schock. Für viele Frauen bedeutet sie nicht nur eine Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Krankheit, was an sich schon eine Grenzerfahrung darstellt. Sie bedeutet zudem häufig eine massive Erschütterung des weiblichen Selbstbewusstseins. Zur Angst vor der Krankheit kommt die Angst hinzu, als Frau womöglich nicht mehr vollwertig zu sein. An dieser Stelle ist eine verständnisvolle Familie, ein liebevolles Umfeld besonders hilfreich, um die Betroffene in deren Kampf gegen die Krankheit zu unterstützen. Das trägt genauso zu einer erfolgreichen Therapie bei wie gute, engagierte Ärzte, moderne Diagnose- und Bestrahlungsverfahren und natürlich moderne Arzneimittel. Unseren Forschern ist es gelungen, Medikamente zu entwickeln, die dazu beitragen, dass 65 Prozent aller Frauen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert wird, eine Lebenserwartung von mindestens 20 Jahren haben – ein großer Durchbruch angesichts der schlechten Aussichten, die Brustkrebspatientinnen noch in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts hatten. Doch dank immer zielgenauerer Medikamente, die beispielsweise das gesunde Gewebe verschonen, während sie dem wachsenden Tumor die Blutzufuhr abschneiden, konnten nicht nur die Rückfallquoten gesenkt und die Überlebensprognosen erhöht werden. Vielmehr ist es nun möglich, dass 75 Prozent der Patientinnen erfolgreich operiert werden können, ohne dass sie ihre Brust verlieren. Für solche Ergebnisse leben unsere Forscherinnen und Forscher.

Was alles erforscht wurde, wie die einzelnen Therapien wirken – dies erfahren Sie in dieser Broschüre. Wir werden weiter forschen – damit immer mehr Krankheiten ihren Schrecken verlieren.

Cornelia Yzer  
Hauptgeschäftsführerin des  
Verbands Forschender Arzneimittelhersteller



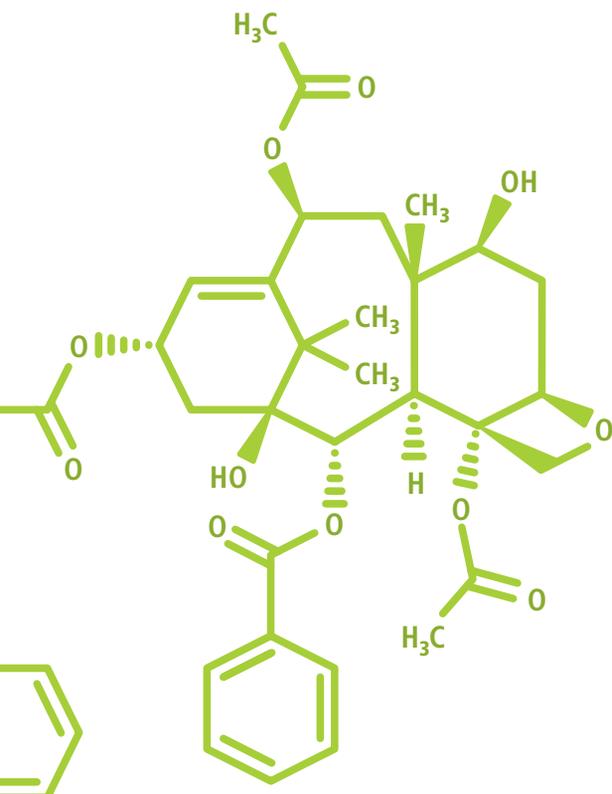
## Wege der Medizin

### Sechs Bäume für ein Menschenleben

*Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts drohte ein Konflikt besonderer Art zu eskalieren: „Stoppt das Fällen der pazifischen Eiben“, verlangten Naturschützer in den USA. Sie fürchteten, diese Eibenart würde ausgerottet, und sahen sich im Recht, ihre Existenz zu verteidigen. Doch die Holzfäller und ihre Auftraggeber fühlten sich ebenso moralisch gerechtfertigt, die Bäume zu fällen. Denn sie sollten nicht für Papier oder Luxusgüter dienen, sondern um Krebspatienten das Leben zu retten. In ihnen fand sich nämlich ein Stoff, auf dem große Hoffnungen ruhten: Paclitaxel.*

Paclitaxel war die wichtigste – und auch nahezu die einzige – Entdeckung eines großen Programms zum Aufspüren neuer Krebsmedikamente in der Natur. Es wurde vom US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) zwischen 1960 und 1981 durchgeführt. 114.000 Extrakte aus rund 15.000 Pflanzenarten wurden in dieser Zeit untersucht. Bereits 1962 sammelten Mitarbeiter des Programms im Nordwesten der USA Rinde und Nadeln der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) ein. Aus den Rindenproben wurden später Extrakte gewonnen, die im Reagenzglas und bei Mäusen das Tumorstadium verlangsamt. Die dafür verantwortliche Substanz wurde 1966 identifiziert und zuerst Taxol, später dann Paclitaxel genannt. Zunächst wurde ihre Erforschung in akademischen Labors fortgeführt,

danach übernahm ein Pharmaunternehmen die weitere Entwicklung der Substanz zu einem Medikament. Bis Paclitaxel im Rahmen einer kleinen Studie bei Patienten erprobt wurde, sollten 17 Jahre vergehen, denn die Substanz bereitete den Wissenschaftlern enorme Probleme. So ließen sich aus der Rinde einer ausgewachsenen pazifischen Eibe gerade einmal 350 Milligramm davon gewinnen. In anderen Teilen des Baumes fand sich die Substanz ebenso wenig wie in mehreren anderen daraufhin untersuchten Eibenarten. Die Behandlung eines einzigen Krebspatienten war damit unweigerlich an das Fällen und Aufarbeiten von rund sechs ausgewachsenen Bäumen einer eher seltenen und unter Naturschutz stehenden Art gebunden: ein hoher Preis.



Nur die pazifische Eibe (Foto) enthält den kompliziert gebauten Wirkstoff Paclitaxel.

Trotzdem sah es zunächst so aus, als käme die Entdeckung des Paclitaxels der Erhaltung der pazifischen Eibe sogar entgegen. Denn zuvor war sie in der Waldwirtschaft als nutzloses „Unkraut“ angesehen worden. Kurz nach der Entdeckung von Paclitaxel hofften Umweltschutz-Institutionen wie der Environmental Defense Fund, dass die gewachsene Wertschätzung die Eiben schützen würde.

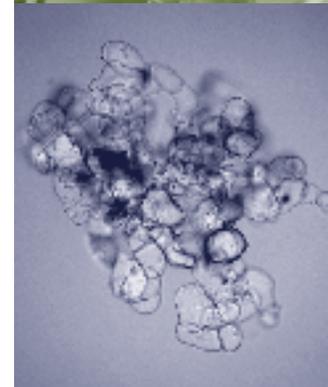
Eiben wachsen jedoch äußerst langsam und erreichen erst nach 100 Jahren ihre volle Größe. Als Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre klinische Studien die hohe Wirksamkeit von Paclitaxel gegen Brust- und Eierstockkrebs belegten, zeichnete sich deshalb schnell ab, dass der Bedarf alles übersteigen würde, was eine nachhaltige Eiben-Waldwirtschaft liefern konnte. Das machte die Naturschutz-Initiativen nervös. Eine alternative Herstellungsmethode musste dringend gefunden werden.

Aufgrund der überaus komplizierten Struktur des Naturstoffs schien eine chemische Herstellung zunächst nicht durchführbar. Aber zwischen 1994 und 1996 konnten drei Forschergruppen zeigen, dass es doch möglich ist, wenn auch nur mit enormen Kosten. Eine Lösung für die Massenproduktion brachte deshalb erst ein weiteres Herstellungsverfahren, das Wissenschaftler vom Institute de Chimie des Substances Naturelles im französischen Gif-sur-Yvette entwarfen: Sie fanden heraus, dass eine einfacher gebaute Substanz aus den Nadeln der gewöhnlichen europäischen Eibe (*Taxus bacchata*), genannt 10-DAB, in mehreren chemischen Schritten zu Paclitaxel umge-

wandelt werden kann. Und Kollegen von ihnen im gleichen Institut erfanden das Docetaxel, eine dem Paclitaxel ähnliche Substanz, die sich ebenfalls aus 10-DAB herstellen lässt. Auch mit dieser Substanz wurde dann von einem Pharmaunternehmen ein Krebsmedikament entwickelt.

Mit der Umwandlung von 10-DAB war der Engpass für die Krebstherapie überwunden, denn Tausende europäischer Eibenhecken in öffentlichen Parkanlagen, die ohnehin regelmäßig geschnitten werden müssen, stellen eine schier unerschöpfliche Quelle dar. Im Jahre 1993, nur wenige Monate nach der ersten US-amerikanischen Zulassung und noch vor der deutschen Zulassung im Dezember, lief für Paclitaxel die halbsynthetische Produktion an. Docetaxel, das 1995 die erste Zulassung für Deutschland erhielt, wurde von vornherein auf der Basis von Eibenschnitt produziert. Mittlerweile kann Paclitaxel sogar noch effizienter hergestellt werden: Es ist gelungen, von Eibenzellen Kulturen anzulegen, aus denen sich Paclitaxel direkt gewinnen lässt. 2002 wurde die internationale Produktion von Paclitaxel auf dieses Verfahren umgestellt, das ein Unternehmen in Deutschland durchführt. Seit Paclitaxel und Docetaxel – zusammen als Taxane bezeichnet – in unbegrenzten Mengen zur Verfügung stehen, konnte ihr Potenzial umfassend untersucht werden. Sie erwiesen sich – meist in Kombination mit weiteren Medikamenten – bei Brustkrebs in frühen wie in fortgeschrittenen Stadien als wichtige Bereicherung des therapeutischen Sortiments. Vielen Patientinnen haben sie mittlerweile das Leben gerettet oder zumindest verlängert. Auch für die Behandlung mehrerer anderer Krebsarten haben sie sich bewährt. Glücklicherweise musste nicht jeder Fortschritt in der Brustkrebstherapie einen so dramatischen Anfang nehmen.

Pharmaforscher haben einen Weg gefunden, Paclitaxel zu gewinnen, ohne dass Bäume fallen müssen: Sie vermehren Eibenzellen im Labor (oben). Die Zellen (unten unter dem Mikroskop) stellen dann den Wirkstoff her.





## Die Erkrankung

# Der häufigste Krebs bei Frauen

*Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen: Etwa jede Zehnte erkrankt im Laufe ihres Lebens daran. In Deutschland werden laut Robert Koch-Institut, Berlin, rund 47.500 Brustkrebskrankungen pro Jahr neu diagnostiziert – Tendenz steigend.*

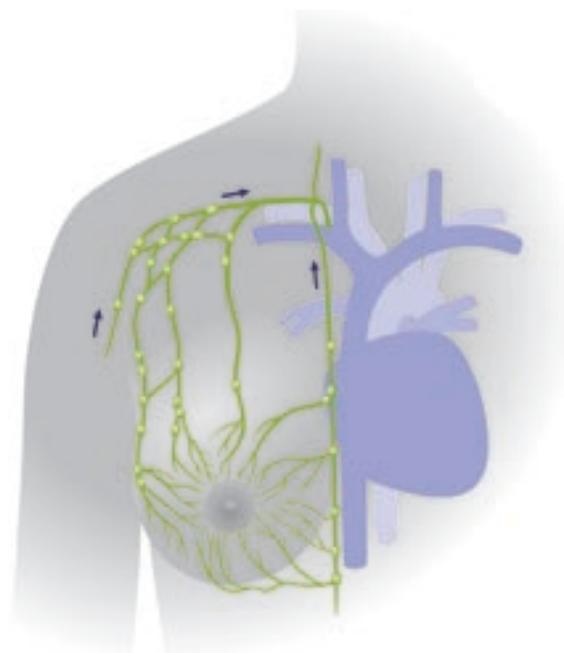
**Regelmäßige Selbstuntersuchung der Brüste kann helfen, Gefahren frühzeitig zu erkennen.**

Verglichen mit anderen europäischen Ländern liegt Deutschland damit im mittleren Bereich. In den Niederlanden, Dänemark, Finnland und Schweden tritt die Erkrankung am häufigsten auf; die wenigsten Brustkrebskrankungen werden aus Spanien, Griechenland und Portugal gemeldet. Ansteigende Patientenzahlen werden aber in ganz Europa beobachtet; möglicherweise liegt es daran, dass europäische Frauen im Schnitt immer weniger Kinder bekommen, ihr erstes Kind immer später bekommen und die Früherkennung immer besser wird.

Die Brust ist nicht irgendein Organ. Für viele Frauen ist sie eng verbunden mit dem Gefühl ihrer Attraktivität, mit ihrem Selbstwertgefühl, ihrem Sexualleben. Unsere Kultur verbindet sie mit Weiblichkeit und Erotik. Und dann ist sie ja noch zum Stillen da ...

Die Brust enthält Milchdrüsen und Milchgänge, umgeben von Bindegewebe, das sie elastisch und fest macht. In den Lücken zwischen dem Drüsen- und dem Bindegewebe ist Fettgewebe eingelagert, dessen Menge und Verteilung die Form der Brust bestimmt (siehe Abb. S. 7).

Blut- und Lymphgefäße durchziehen die Brust. Die Blutgefäße versorgen das Gewebe mit Nährstoffen und Sauerstoff. Die Lymphgefäße leiten überschüssige Gewebsflüssigkeit, die alle Zellen umgibt, ins Blut ab. Sie führen dabei durch Lymphknoten hindurch (siehe Abbildung oben). Diese sind mit weißen Blutkörperchen angefüllt, die versuchen, vorbeikommende Krankheitserreger aufzuhalten. Damit übernehmen sie eine Schutzfunktion. Viele Lymphgefäße der Brust führen durch Lymphknoten in der Nähe der Achselhöhle. Während des monatlichen Zyklus verändert sich die Brust. Sie reagiert auf die Geschlechtshormone Östrogen und Gestagen, indem sie den Blutdurchfluss erhöht und mehr Flüssigkeit einlagert. Kurz vor der Monatsblutung können Knoten spürbar werden; sie bestehen größtenteils aus Bindegewebe. All das bildet sich anschließend wieder zurück.



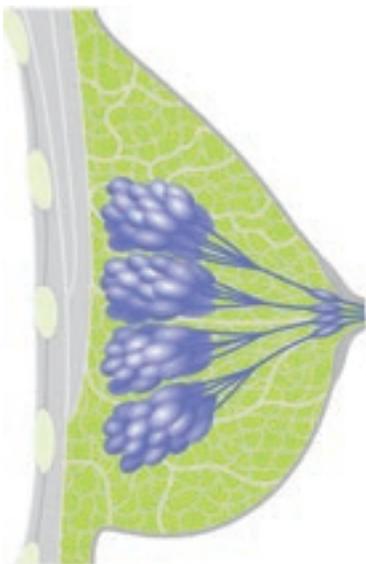
Durch die Lymphbahnen (grüne Linien) und Lymphknoten (grüne Ovale) gelangen auch Brustkrebszellen aus der Brust heraus in die Blutgefäße (violett) und von dort in den ganzen Körper.

### Tumoren in der Brust

Als „Tumor“ bezeichnen Ärzte jede Art von neu auftretender Geschwulst, unabhängig davon, ob sie gut- oder bösartig ist. Die meisten Tumoren der Brust sind gutartig (benigne): Einige Zellen des Bindegewebes vermehren sich übermäßig, bleiben aber als Klumpen zusammen und fangen nicht an, in Nachbargewebe einzudringen. Sie können meist ohne Probleme herausoperiert werden. In der Regel tritt danach kein weiterer Tumor auf.

Bösartige (maligne) Tumoren entstehen fast immer aus Zellen der Milchgänge oder der Drüsenläppchen. Bösartig bedeutet: Die Zellen in dieser Geschwulst vermehren sich ohne Rücksicht auf Gewebegrenzen und können gesunde Zellen verdrängen. Zudem können sich einzelne Zellen vom Verband der anderen lösen und in die Lymphgefäße geschwemmt werden. Wenn sie durch diese zu einem Lymphknoten gelangen, verfangen sie sich zunächst darin. Schaffen sie es aber, den Lymphknoten zu passieren, dann folgen sie dem weiteren Verlauf des Lymphgefäßes bis in eine große Vene und gelangen so ins Blut. Mit dem Blut können sie dann in andere Organe gelangen, beispielsweise zur Leber, zur Lunge, in die Knochen oder ins Gehirn. Dort setzen sie sich schließlich fest und vermehren sich weiter. So bilden sie Tochter Tumoren, Metastasen genannt. Die Metastasen sind das eigentlich Gefährliche an Brustkrebs – und nicht der Krebs in der Brust, der sich durch Operation meist gut entfernen lässt. Denn Metastasen können die Organe, in denen sie wachsen, schwer in Mitleidenschaft ziehen.

Normalerweise ist das Immunsystem im Stande, neu entstandene Krebszellen zu erkennen und zu zerstören. Tumoren entstehen nur dann, wenn Krebszellen es schaffen, diesen Selbstschutz des Körpers zu unterlaufen.



Querschnitt durch die weibliche Brust. Milchdrüsen blau, Bindegewebe weiß, Fettgewebe grün, Muskeln grau.

## Häufigkeit und Verteilung von Brusttumoren



### Erste Krankheitszeichen

Am Anfang verursacht Brustkrebs keine Schmerzen oder sonstige Beschwerden. Dennoch können manchmal Veränderungen beobachtet werden, etwa neu auftretende Knoten oder Verhärtungen in der Brust, Veränderungen oder Absonderungen der Brustwarze, die Größenveränderung einer Brust oder ein Knoten in der Achselhöhle. Sie müssen nicht auf Krebs hindeuten, können es aber. Um die Ursache solcher Veränderungen festzustellen, stehen Ärzten verschiedene Diagnosemethoden zur Verfügung. Das wichtigste Verfahren ist die Mammographie, das Aufnehmen von Röntgenbildern der Brust. Auch eine Sonographie – eine Untersuchung mit Ultraschall – oder eine Kernspintomographie kann sinnvoll sein. Solche bildgebenden Verfahren reichen jedoch für eine sichere Diagnose nicht aus. Um Brustkrebs zweifelsfrei festzustellen, ist zusätzlich die „feingewebliche Untersuchung“ einer Probe aus dem Tumor nötig, eine Biopsie: Unter dem Mikroskop erkennen Spezialisten die Krebszellen an typischen Abweichungen ihrer Gestalt gegenüber gesunden Zellen. Mit weiteren Tests können sie auch wichtige Eigenschaften der Krebszellen bestimmen, etwa den Rezeptorstatus (siehe S.10).

### Brustkrebszellen während der Teilung



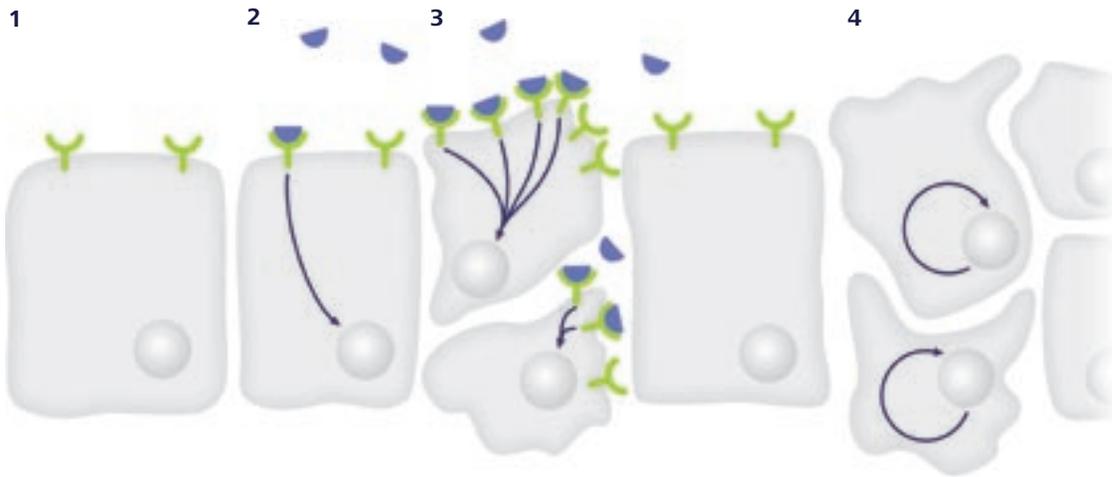
### Was Zellen zu Krebszellen macht

Krebs beginnt mit einer einzigen Zelle, bei der einige Gene durch chemische Stoffe, Strahlen oder fehlerhaft verlaufene Stoffwechselprozesse in der Zelle beschädigt wurden. Die meisten Genschäden führen allerdings nicht zu Krebs. Vielmehr kann die Zelle sie reparieren, oder sie stirbt ab oder sie ist durch die Schäden nur in einigen Funktionen behindert, die nichts mit ihrer Vermehrungsfähigkeit zu tun haben. Gefährlich wird es nur, wenn Gene irreparabel beschädigt werden, die direkt mit der Kontrolle der Zellvermehrung zu tun haben. Das sind vor allem zwei Gruppen von Genen, die fachsprachlich Onkogene und Tumorsuppressorgene genannt werden.

Beide Gengruppen arbeiten normalerweise in einer Zelle als Team zusammen und kontrollieren, dass sich die Zelle genau so oft teilt, wie es der Körper benötigt. Fallen jedoch entscheidende Teammitglieder aus, oder werden sie überaktiv, gerät das System aus seinem ausbalancierten Gleichgewicht und unkontrollierte Vermehrung ist die Folge. Die Zusammenarbeit der beiden Gen-Gruppen ähnelt der Funktionsweise eines Autos: Die Onkogene gleichen dem Gaspedal, die Tumorsuppressorgene den Bremsen. Wird das Gaspedal zu stark betätigt – dies entspricht der Veränderung eines Onkogens – gerät der Wagen ebenso wie die Zelle außer Kontrolle. Gleiches kann sich ereignen, wenn die Bremsen versagen – dies entspricht der Mutation eines Tumorsuppressorgens.

Die Entscheidung, sich zu teilen, trifft eine gesunde Zelle aber nicht alleine. Vielmehr achtet sie auf Signale, die sie zur Teilung auffordern. Die Signale erreichen sie in Form von Botenstoffen, die von anderen Zellen gebildet und verbreitet wurden. Kommen sie von weit her, etwa aus den Eierstöcken, heißen sie Hormone, kommen sie aus nächster Nähe innerhalb der Brust, heißen sie Wachstumsfaktoren. Für jeden Botenstoff verfügt die Drüsenzelle über eigene „Empfangsantennen“ – so genannte Rezeptoren.

So hat sie beispielsweise Östrogenrezeptoren, um das weibliche Geschlechtshormon Östrogen wahrzunehmen, das in den Eierstöcken, Muskeln und im Fettgewebe gebildet wird. Schütten die Eierstöcke gerade kein Östrogen aus – etwa gegen Ende des Menstruationszyklus – teilt sich die Drüsenzelle seltener.



**1. Normale Brustdrüsenzellen teilen sich nicht von allein. Sie warten auf Hormone und andere Botenstoffe, die sie dazu auffordern. Um sie zu empfangen, haben sie Antennen-Moleküle, die Rezeptoren (grün).<sup>1</sup>**

**2. Treffen aus der Umgebung Botenstoffe ein, werden sie von den Rezeptoren erkannt, die daraufhin dem Zellkern signalisieren, dass er eine Zellteilung einleiten soll.**

**3. Krebszellen teilen sich viel zu oft. Ein Grund dafür kann sein, dass sie aufgrund eines Genschadens viel zu viele Rezeptormoleküle gebildet haben. Auf ein Teilungssignal reagieren sie dann zu heftig.**

**4. Andere Krebszellen haben aufgrund eines anderen Genschadens ihre Zellteilung von den Rezeptoren unabhängig gemacht. Sie stiften sich selbst zu ständigem Teilen an.**

<sup>1</sup> Der im Beispiel gezeigte Rezeptor könnte der HER2-Rezeptor sein.

Brustkrebszellen sind in mehrfacher Hinsicht außer Kontrolle geraten. Trotzdem halten sie in der Mehrzahl der Fälle daran fest, sich nur zu teilen, wenn sie Östrogen empfangen. Manche stellen sogar besonders viele Östrogenrezeptoren her und reagieren dann besonders stark auf Östrogen. In anderen Fällen haben sich die Krebszellen aber so verändert, dass sie sich auch ohne Östrogene häufig teilen können.

Bei rund einem Viertel der Brustkrebspatientinnen weisen die Tumorzellen eine Überzahl so genannter HER2-Rezeptoren auf, die einen Wachstumsfaktor empfangen. Diese Zellen reagieren auf diesen Wachstumsfaktor mit überschießender Vermehrung. Mittlerweile haben Forscher noch etliche weitere Rezeptoren entdeckt, die ebenfalls bei manchen Fällen von Brustkrebs in großer Überzahl auftreten.

### Einfluss der Erbanlagen

Brustkrebs wird durch Gendefekte in einzelnen Drüsenzellen verursacht, die plötzlich irgendwann im Leben auftreten. Doch tragen zur Krebsentstehung mitunter auch Gene bei, die bereits bei den Eltern, Großeltern oder noch älteren Vorfahren einen Defekt erhalten haben und seither in dieser Form weitervererbt werden. Solche Gene machen nicht krank, aber anfällig für Krebs. Bei fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebsfälle, so wird geschätzt, könnte eine solche ungünstige Erbanlage eine maßgebliche Rolle spielen. Das gilt insbesondere für Frauen, die ein defektes Gen BRCA-1 oder BRCA-2 geerbt haben. Ihr Risiko, bis zum 85. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, beträgt 85 Prozent – das Risiko anderer Frauen nur 10 Prozent. Wahrscheinlich gibt es noch weitere Gene, die, wenn defekt, das Risiko für Brustkrebs vergrößern, jedoch in geringerem Maße.

Die Abkürzung BRCA steht für englisch breast cancer, und entsprechend werden BRCA-1 und -2 häufig als Brustkrebsgene bezeichnet. Das ist in sofern irreführend, als die intakten BRCA-Gene gerade vor Brustkrebs schützen – es sind Tumorsuppressorgene. Erst wenn dieser Schutz versagt, wie im Fall von Gendefekten, kann das zu Brustkrebs führen. Die meisten Defekte in BRCA-1 und -2 können heute mit Hilfe eines Labortests erkannt werden.

### Auch Männer erkranken an Brustkrebs

*Brustkrebs kann auch Männer treffen. In ihrer Brust gibt es ebenfalls Zellen, die beginnen können, sich unkontrolliert zu teilen und zu metastasieren. Das Robert Koch-Institut in Berlin zählt jährlich allerdings nur 400 neu erkrankte Männer gegenüber 47.500 neu erkrankten Frauen.*

*Gefährdet sind vor allem Männer, in deren Familie gehäuft Brustkrebs aufgetreten ist. Ein erhöhtes Risiko haben aber auch Kraftsportler, wenn sie den Aufbau ihrer Muskeln mit Anabolika oder anderen Hormonen fördern. Hoher Alkoholkonsum kann durch eine Störung des Hormonsystems ebenfalls das Risiko anheben. Die Behandlung von Brustkrebs bei Männern entspricht der bei Frauen.*

## Die moderne Brustkrebsbehandlung

### Individuelle Therapie

*Noch in den 70er Jahren war die Amputation der Brust meist die einzige Möglichkeit, Brustkrebs zu behandeln. Die Chancen auf Heilung lagen bei rund 56 Prozent. Heute dagegen leben auch 20 Jahre nach der Diagnose Brustkrebs noch über 65 Prozent der Patientinnen. Zudem können mittlerweile etwa 75 Prozent der Frauen brusterhaltend behandelt werden. Innovative Arzneimittel haben an den Fortschritten entscheidenden Anteil.*

Bei Brustkrebs gleicht kein Krankheitsfall dem anderen: Die Tumorzellen vermehren sich unterschiedlich rasch, reagieren auf bestimmte Hormone oder auch nicht, bewahren sich viele Eigenschaften typischer Drüsenzellen oder legen diese ab. Ihre Empfindlichkeit für bestimmte Medikamente ist unterschiedlich ausgeprägt. Zur Zeit der Diagnose ist der Tumor unterschiedlich weit gewachsen. In manchen Fällen haben sich bereits Tumorzellen abgelöst und in den Lymphknoten der Achsel verfangen oder diese sogar schon hinter sich gelassen, in anderen Fällen hat dieser Prozess noch nicht begonnen. Das bedeutet: Bei Brustkrebs gibt es nicht die eine Standardtherapie. Vielmehr muss die Behandlung individuell auf jede Patientin, ihre Erkrankung, ihren Allgemeinzustand und ihre Bedürfnisse abgestimmt werden.

#### **Charakterisierung der Erkrankung**

*Ärzte und Tumorforscher haben eine Klassifikation erfunden, mit der die individuelle Krankheitssituation einer Patientin charakterisiert werden kann. Das Krankheitsstadium wird anhand der Kriterien Tumorgroße, Vorhandensein von Tumorzellen in Lymphknoten nahe der Brust und Auftreten von Metastasen in anderen Organen beschrieben. Der Grad der „Bösartigkeit“ der Krebszellen wird daran gemessen, wie stark sie sich in ihrem Erscheinungsbild von normalen Zellen unterscheiden. Außerdem interessiert die Ärzte, welche und wie viele Rezeptoren die Zellen für vermehrungsfördernde Botenstoffe besitzen (vgl. S. 8–9); das fassen sie als Rezeptorstatus zusammen. Die Charakterisierung der Erkrankung ist wichtig für die Therapieplanung.*

#### **Die Strategie**

Die Strategie zur Bekämpfung der Krebszellen ist allerdings immer die gleiche: „Was sich entfernen lässt, entfernen; was sich nicht entfernen lässt, abtöten; was sich nicht abtöten lässt, am Vermehren hindern.“ Dazu stehen grundsätzlich die Operation, die Strahlentherapie und Medikamente verschiedener Art (für die Chemo-, Hormon- oder Antikörpertherapie) zur Verfügung. Dazu kommen noch Medikamente, die die Nebenwirkungen anderer therapeutischer Maßnahmen abmildern.

Je nachdem, wie weit der Brustkrebs fortgeschritten ist, versuchen Ärzte, den Krebs auszuheilen (im Fachjargon: sie behandeln kurativ) oder, wenn es dafür zu spät ist, ihn zurückzudrängen und die Symptome zu lindern, damit die Patientin mehr Lebenszeit bei möglichst guter Lebensqualität erhält (sie behandeln ‚palliativ‘). Die kurative wie die palliative Behandlung kann Jahre dauern.

Im Folgenden sollen einige Therapiebausteine dargestellt werden.

#### **Operation**

Die Methode der Wahl zur Beseitigung des Brusttumors ist die Operation. Noch vor drei Jahrzehnten erfolgte sie nahezu unweigerlich als Amputation der ganzen Brust, da die Ärzte davon ausgingen, dass nur so alle Krebszellen im Umfeld entfernt werden können. Durch Fortschritte in der Operationstechnik und der Arzneimitteltherapie können jedoch mittlerweile 75 Prozent der Patientinnen brusterhaltend operiert werden, ohne dass dies die langfristigen Heilungs-



So individuell wie die Frauen und ihre Lebenssituationen muss auch ihre Therapie bei Brustkrebs sein.

oder Überlebenschancen negativ beeinflusst. Zwei Studien von 2002, in denen die Überlebenschancen von Frauen über 20 Jahre nach brusterhaltender Operation bzw. Brustentfernung verglichen wurden, haben das bestätigt. Selbst wenn der Tumor zunächst zu groß ist, kann versucht werden, ihn medikamentös so zu verkleinern, dass doch noch brusterhaltend operiert werden kann (s.u.).

Zusätzlich zum Tumor werden auch Lymphknoten aus den Achselhöhlen entfernt, weil befürchtet werden muss, dass sich in ihnen bereits abgesiedelte Tumorzellen befinden, die von dort aus weitere Organe befallen können. Durch sofortige Untersuchung des ersten entnommenen Lymphknotens, des so genannten Wächter-Lymphknotens, noch während der Operation wird mittlerweile vermieden, dass unnötig alle Lymphknoten entfernt werden.

Die Operateure entfernen stets sicherheitshalber noch Gewebe rund um den eigentlichen Tumor, das möglicherweise einzelne Krebszellen enthält. Ist der Tumor sehr groß, so dass doch das ganze Brustgewebe unter der Haut entfernt werden muss, kann während oder nach der Operation die Brust mit einem Implantat wieder aufgebaut werden.

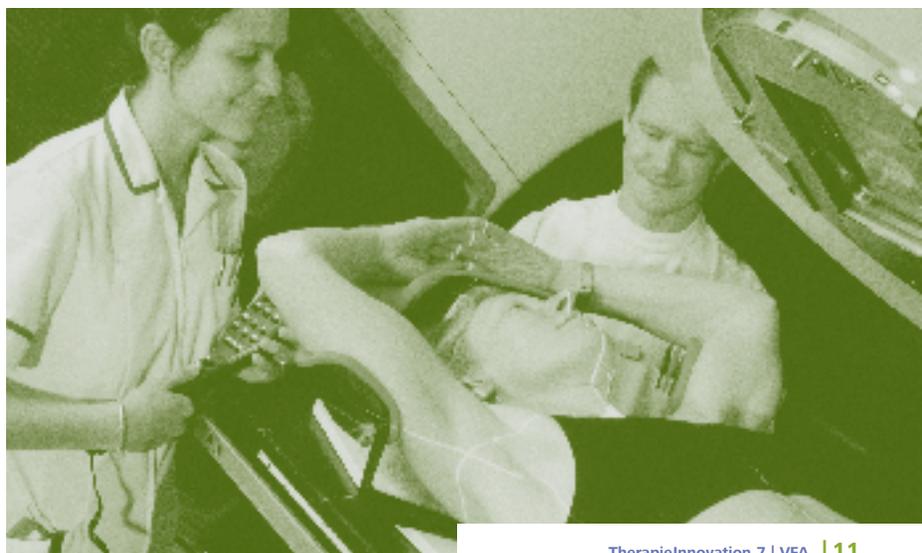
### Strahlentherapie

An eine brusterhaltende Operation schließt sich meist noch eine Behandlung mit Röntgenstrahlen an. Diese so genannte Strahlen- oder Radiotherapie ist im Stande, in der Brust verbliebene vereinzelt Krebszellen zu zerstören. Musste die gesamte Brust operativ entfernt werden, ist eine Nachbestrahlung meist nicht erforderlich.

### Chemotherapie und Supportivtherapie

Die Chemotherapie ist eine Behandlung mit Arzneimitteln, die Zellen bei der Teilung stoppen oder abtöten – so genannten Zytostatika. Da sich Krebszellen häufiger teilen als die meisten anderen Zellen, werden sie von diesen Medikamenten auch härter getroffen als andere. Zytostatika kommen vor allem nach der Operation zum Einsatz, um im Körper verbliebene Krebszellen zu vernichten. Das kann Rückfällen vorbeugen (adjuvante Therapie) oder, wenn das nicht möglich ist, weil sich die Tumorzellen schon zu weit ausgebreitet haben, Rückfälle zumindest so lang wie möglich hinauszögern (palliative Therapie). Ob eine solche Therapie sinnvoll ist, entscheiden die Ärzte gemeinsam mit der Patientin mit Blick darauf, wie hoch ihr individuelles Risiko für einen Rückfall ist.

Mit Röntgenstrahlen können Krebszellen, die nach einer Tumoroperation noch in der Brust verblieben sind, abgetötet werden.



## Beispiel für eine Brustkrebsbehandlung

Beispielhafter „Behandlungsfahrplan“ für eine über 60-jährige Patientin mit Brustkrebs ohne Metastasen. Sie wird adjuvant behandelt. Je nach Ansprechen der Medikamente und den Charakteristika der Erkrankung kämen auch andere Behandlungsabfolgen in Betracht.

**Liposomen (weiße Kugeln) in der Blutbahn auf dem Weg zum Tumor. Im Vordergrund ein angeschnittenes Liposom, darin (violett) der zytostatische Wirkstoff. Die „wolligen“ Anhänge der Hülle aus fettartigen Substanzen schützen das Liposom davor, vom Immunsystem als Fremdkörper erkannt zu werden.**

Daneben wird die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie vor der Operation, einer so genannten neoadjuvanten Therapie, intensiv untersucht. Es wird versucht, hierdurch Tumoren, die zunächst für eine brusterhaltende Operation zu groß sind, zu verkleinern. Das ist in Studien schon häufig gelungen; mitunter ließen sich damit sogar Tumoren komplett auflösen. Neoadjuvante Therapien werden aber bislang nur im Rahmen von Studien durchgeführt.

Bei einer Chemotherapie erhält die Patientin die Zytostatika entweder als Infusionen, durch Spritzen oder als Tabletten. Im Laufe vieler Wochen wechseln sich Behandlungstage mit behandlungsfreien Tagen ab. Meist werden zwei oder drei Zytostatika kombiniert. Welche Kombination sich am besten eignet, ist von Fall zu Fall verschieden.

Nach ihrer Wirkungsweise unterscheidet man verschiedene Gruppen von Zytostatika: Einige schädigen das Erbgut von Zellen, die sich auf die Zellteilung vorbereiten, so massiv, dass diese zu Grunde gehen oder ihre Selbsterstörung einleiten. Andere verhindern, dass Zellen bestimmte Substanzen bilden können, die sie für ihre Teilung bräuchten. Wieder Andere wie die eingangs geschilderten Taxane machen die molekulare Seile unbrauchbar, mit denen Zellen bei der Teilung das Erbgut auseinander ziehen, damit jede Tochterzelle ihren Teil erhalten kann. Dazu lösen sie die Seile entweder auf, oder sie lassen sie erstarren.

## Operation

5 Monate

2 Jahre

**Chemotherapie**

6 Zyklen  
à 3 Wochen

**Hormontherapie  
mit einem Anti-Östrogen**

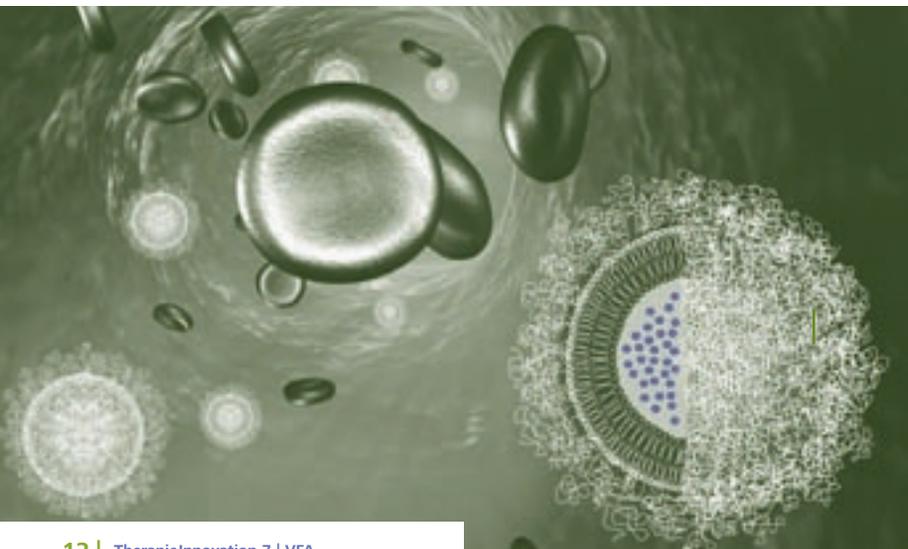
1–2 Tabletten täglich

Leider greifen Zytostatika auch gesunde Zellen an, die sich rasch teilen. Dazu gehören die Blut bildenden Zellen des Knochenmarks, die Zellen der Haarwurzeln sowie die Mund-, Magen- und Darmschleimhautzellen. Das führt zu den häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie – einem Mangel an weißen oder roten Blutkörperchen, Infektanfälligkeit, Haarausfall, Entzündungen im Mundraum und Störungen bei der Verdauung. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen während und Stunden nach der Medikamentengabe und eine anhaltende Erschöpfung, die den Namen Fatigue erhalten hat. Auch Schäden am Herzen können auftreten.

Die meisten dieser Nebenwirkungen können aber heute mit so genannten Supportiv-Medikamenten verhindert oder abgemildert werden: Einige, die so genannten Antiemetika, beugen Übelkeit und Erbrechen vor. Andere unterstützen das geschwächte Knochenmark dabei, vermehrt neue weiße und rote Blutkörperchen zu bilden, was den Abwehrkräften zugute kommt und Erschöpfungszuständen entgegen wirkt; diese Medikamente konnten erst durch Gentechnik hergestellt werden. Seit 2005 kann auch die Regeneration der Mundschleimhaut mit einem ebenfalls gentechnischen Präparat unterstützt werden.

### Gezielter wirkende Zytostatika

Wissenschaftler in Pharmaunternehmen arbeiten an Zytostatika, die möglichst viele gesunde Gewebe wenn schon nicht verschonen, so doch wesentlich weniger hart treffen als die Tumorzellen. Ein erster solcher zytostatischer Wirkstoff gegen Brustkrebs ist seit 2002 verfügbar. Er ist so, wie er verabreicht wird, gar nicht besonders wirksam. Erst in den Tumorzellen wird er in eine sehr wirksame Substanz verwandelt, gewissermaßen „scharf gemacht“. Dann stoppt er die Krebszellen bei der Teilung. Das geschieht in den meisten anderen Zellen nicht. Nur Leberzellen stellen leider eine Ausnahme dar: Sie wandeln den Wirkstoff ebenfalls in die stark wirksame Form um und sind dann in ihrer Vermehrung gehindert.



**Hormontherapie mit einem Aromatase-Hemmer**

1 Tablette täglich

Aber auch ältere Zytostatika konnten die Pharmaforscher dazu bringen, einen Teil der gesunden Zellen zu verschonen – durch Nanotechnologie. So konnten sie die Moleküle eines Zytostatikums in winzige mehrschichtige Kugeln aus fettartigen Substanzen – so genannte Liposomen – einschließen. Nach einer Infusion zirkulieren die Kugeln im Blut und werden vor allem von den Krebszellen aufgenommen, während sie in die meisten anderen Zellen nicht hineingelangen. Es kommt deshalb kaum noch zu Herzschäden oder Haarausfall, allerdings häufiger zu Hautausschlägen. Solche nanotechnologischen Präparate wurden ab 2001 für die Behandlung von metastasiertem Brustkrebs zugelassen. So können moderne Zytostatika in Verbindung mit Supportivmedikamenten dazu beitragen, dass die Chemotherapie viel von ihrem einstigen Schrecken verliert.

**Resistenzen**

Leider verhalten sich Krebszellen in mancher Hinsicht wie Krankheitserreger. So können auch sie gegen ein Arzneimittel, gegen das sie zunächst wehrlos sind, unempfindlich – resistent – werden. Daher werden in der Regel Kombinationen mehrerer Medikamente eingesetzt, von denen jedes einen anderen Angriffspunkt an den Tumorzellen hat.

Wenn es trotzdem zu Resistenzen kommt, muss die Behandlung auf andere Zytostatika umgestellt werden. Da heute über 20 verschiedene Zytostatika für die Behandlung verschiedener Stadien des Brustkrebses zugelassen sind, haben Ärzte stets zahlreiche Möglichkeiten, auf eine für die jeweilige Patientin geeignete zweite oder dritte Therapie zurückzugreifen.

**Hormontherapie**

Schon vor 1900 war bekannt, dass es Brusttumoren gibt, die zum Wachstum Östrogen benötigen (heute ist bekannt, dass das für zwei Drittel aller Brustkrebsfälle gilt). Und schon 1936 wurde die Idee formuliert, dass sich Brustkrebs mit Medikamenten behandeln lassen

könnte, die die Östrogenwirkung unterdrücken. Doch erst 1983 konnte in Deutschland ein erstes Medikament mit dieser Eigenschaft zugelassen werden. Die gegen Östrogen gerichtete Krebstherapie erhielt den Namen Hormontherapie, obwohl nicht mit einem Hormon, sondern gegen ein Hormon therapiert wird. Heute stehen Ärzten drei Klassen von Medikamenten zur Verfügung: Bei jüngeren Frauen werden vor allem GnRH-Analoga eingesetzt (seit 1990); sie drosseln die Bildung von Östrogen in den Eierstöcken. Bei Patientinnen nach der Menopause, wenn die Eierstöcke ihre Hormonproduktion eingestellt haben und Östrogen nur noch im Fettgewebe und in Muskeln gebildet wird, kommen Anti-Östrogene (seit 1983) oder Aromatasehemmer (seit 1984; verbessert seit 1996) zum Einsatz. Anti-Östrogene schirmen alle Zellen gegen Östrogen ab. Aromatasehemmer verhindern, dass Östrogen überhaupt gebildet wird; ihr Name rührt von ihrem Ansatzpunkt im Körper her, dem Enzym Aromatase, das an der Östrogenbildung beteiligt ist. Bislang gilt als adjuvante Standardbehandlung für östrogenabhängigen Brustkrebs nach der Menopause die fünfjährige Einnahme eines Anti-Östrogens oder – falls medizinische Gründe dagegen sprechen – eines Aromatasehemmers. Mittlerweile sind aber auch die durchgehende fünfjährige Anwendung eines Aromatasehemmers und die sequenzielle Therapie mit zwei bis drei Jahren Anti-Östrogen und weiteren zwei bis drei Jahren Aromatasehemmer zugelassen. Studien hatten zuvor die Überlegenheit dieser Therapieformen hinsichtlich Schutz vor Rückfällen und hinsichtlich Überleben belegt. Wie die Chemotherapie ist die Hormontherapie nicht ohne Nebenwirkungen, wenn diese auch vergleichsweise mild ausfallen. So führt die Unterdrückung der Östrogenwirkung durch Aromatasehemmer beispielsweise zu einem Risiko für Knochenbrüche durch Osteoporose. Manche Anti-Östrogene können u.a. Gebärmutter-Komplikationen bis hin zu Gebärmutterkrebs hervorrufen. Es gibt jedoch medizinische Möglichkeiten, die Risiken zu minimieren.

**Kontrolluntersuchungen ohne weitere Medikamenteneinnahme**

jährlich



**Viele Zytostatika werden über Stunden mit einer Infusion verabreicht. Andere können als Tablette eingenommen werden.**

### Meilensteine in der medikamentösen Behandlung des Brustkrebses<sup>1</sup>

2005	<i>Antikörpertherapie senkt in Studien Rückfallrisiko bei nicht metastasiertem Brustkrebs</i>
2003	<i>Aromatasehemmer nach Anti-Östrogen senkt in Studien Rückfallrisiko</i>
2003	<i>Neuer Medikamententyp gegen Erbrechen nach Chemotherapie (NK1-Rezeptor-Antagonist)</i>
2001	<i>Erstes Zytostatikum in Liposomen mit besserer Verträglichkeit</i>
2000	<i>Erste Antikörpertherapie gegen metastasierten Brustkrebs</i>
1996	<i>Verbesserte Aromatasehemmer der 3. Generation zur Hormontherapie</i>
1994	<i>Erstes Taxan für die Chemotherapie</i>
1991	<i>Erstes Medikament, das Neubildung weißer Blutkörperchen nach Chemotherapie anregt</i>
ab 1990	<i>Neoadjuvante Chemotherapie in Studien</i>
1990	<i>GnRH-Analoga zur Hormontherapie</i>
1990	<i>Neuer Medikamententyp gegen Erbrechen durch Chemotherapie (Setrone)</i>
1984	<i>Erster Aromatasehemmer zur Hormontherapie</i>
1983	<i>Erstes Anti-Östrogen zur Hormontherapie</i>
ab 1980	<i>Chemotherapie in der Brustkrebstherapie</i>

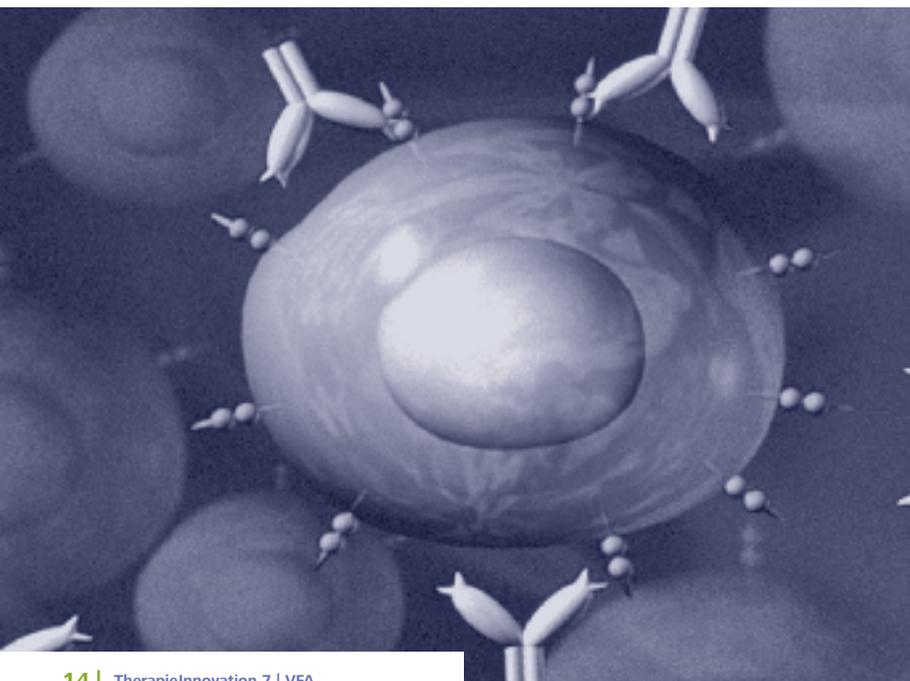
<sup>1</sup> Jahreszahlen für Medikamente  
beziehen sich auf Zulassung in Deutschland

### Zielgerichtete Antikörpertherapie

Auf der Suche nach therapeutisch nutzbaren Unterschieden zwischen Brustkrebs- und gesunden Zellen fielen den Krebsforschern auch die HER2-Rezeptoren auf, die ebenfalls die Zelle beim Eintreffen eines bestimmten Botenstoffs zur Teilung anstiften. Über HER2-Rezeptoren verfügen zwar auch gesunde Zellen, doch die mit Abstand höchste Dichte dieser Rezeptoren findet sich bei den Brustkrebszellen von rund einem Viertel aller Patientinnen. Das Übermaß an HER2-Rezeptoren bewirkt bei ihnen, dass sich die Zellen noch schneller teilen und noch häufiger Metastasen bilden als sonst. Aufbauend auf dieser Entdeckung wurde ein zielgerichtetes Krebsmedikament neuesten Typs entwickelt; es enthält maßgeschneiderte, so genannte monoklonale Antikörper. Natürliche Antikörper werden von Zellen des menschlichen Immunsystems hergestellt. Monoklonale Antikörper werden dagegen von gentechnisch veränderten Zellkulturen produziert. Wie körpereigene Antikörper haben sie eine charakteristische Y-Form und binden sich nur an ganz bestimmte Moleküle – im Falle des HER2-Antikörpers eben an die HER2-Rezeptoren. Werden sie als Medikament injiziert, heften sie sich dicht an dicht an die HER2-reichen Krebszellen, was das Immunsystem auf sie aufmerksam macht, das sie dann zerstört.

Die Behandlung ist nur für diejenigen Patientinnen sinnvoll, die HER2-positiv sind, weshalb Ärzte zunächst den HER2-Status der Krebszellen ermitteln. Dazu werden Zellen aus dem herausoperierten Primärtumor, aus einem wieder aufgetretenen Tumor oder einer Metastase auf HER2-Rezeptoren hin analysiert. Das Antikörperpräparat ist bislang nur zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs zugelassen – alleine oder mit einem Zytostatikum kombiniert. Neueste Studien belegen, dass es auch in der adjuvanten Therapie von Patientinnen ohne Metastasen wirksam ist (HER2-positiven Tumor vorausgesetzt) und das Rückfallrisiko halbiert, wenn es nach einer Standardchemotherapie ein Jahr lang gegeben wird – allerdings bei einem erhöhten Risiko von Herzschäden. Derzeit wird untersucht, wie sich diese vermeiden lassen.

**Tragen Brustkrebszellen auf ihrer Oberfläche zu viele HER2-Moleküle (hier als Doppelkugeln dargestellt), können sie mit Hilfe bestimmter Antikörper bekämpft werden. Die Y-förmigen Antikörper binden sich gezielt an HER2 und markieren so die Krebszelle, die daraufhin vom Immunsystem erkannt und zerstört wird.**



## Knochenmetastasen

Bilden abgesiedelte Brustkrebszellen in einem Knochen Metastasen, führt das häufig zu Knochenabbau und Schmerzen. Hiergegen wurden spezielle Medikamente, die Bisphosphonate, entwickelt; einige von ihnen werden als Injektion verabreicht, andere sind als Tabletten verfügbar. Derzeit wird in Studien untersucht, ob Bisphosphonate Knochenmetastasen sogar verhindern und so lebensverlängernd wirken können.

## Erfolge der medikamentösen Krebstherapie

Wie nachhaltig wirksam eine Krebstherapie ist, zeigt sich erst nach vielen Jahren am Ausbleiben von Rückfällen und an der Lebenszeit nach der Behandlung. Für adjuvante Chemo- und Hormontherapien haben Studien inzwischen solche Langzeiterfolge bestätigt. So zeigte eine 15-jährige Nachbeobachtung von Patientinnen, die bis 1995 im Rahmen von Studien behandelt worden waren, dass beide Therapieformen das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, halbieren konnten.<sup>1</sup> Dabei waren bis 1995 eine Reihe von Präparaten und Medikamentenkombinationen noch gar nicht im Gebrauch, für die mittlerweile belegt ist, dass sie die Rückfallraten in den ersten Jahren nach der Operation weiter senken, was ein Anzeichen dafür ist, dass sie auch langfristig noch besser als die älteren Präparate wirken.

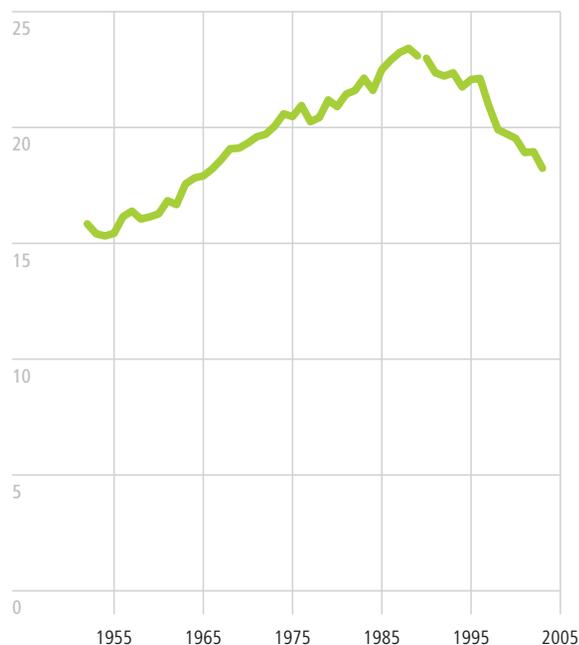
Auch wenn bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die früheren medikamentösen Therapien keinen durchschlagenden Erfolg bei der Verlängerung der Überlebensdauer gebracht haben, so verbesserten sie sehr wohl die Lebensqualität. Neuartige Therapieformen wie Taxane enthaltende Zytostatika-Kombinationen oder die Antikörpertherapie bei HER2-positivem Brustkrebs waren vor 2000 allerdings noch wenig verbreitet oder nicht zugelassen. Ihr Effekt auf die Überlebenszeiten wird sich erst in den nächsten Jahren dokumentieren lassen.

Insgesamt ist die Sterblichkeit durch Brustkrebs in Deutschland seit den 90er Jahren nach jahrzehntelangem Anstieg endlich im Sinken begriffen. Dazu hat neben besseren Therapien auch die häufiger genutzte und qualitativ verbesserte Früherkennung beigetragen.

## Disease-Management-Programme

Regierung und Krankenkassen haben sich 2002 darauf verständigt, für Brustkrebs strukturierte Behandlungsprogramme, so genannte Disease-Management-Programme (DMP) aufzulegen. Die Teilnahme am DMP ist für Patientinnen freiwillig. Den Teilnehmenden wird ein therapeutischer Mindeststandard mit einer engmaschigen Gesundheitsüberwachung zugesagt. Hierfür wurden die medizinisch-therapeutischen Vorgaben vom Koordinierungsausschuss, einem Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten und Krankenkassen, erarbeitet. Darauf aufbauend sind durch das

Sterblichkeit (Frauen) bei Brustkrebs in Deutschland



Quelle: Nikolaus Becker, Evelin Deeg  
Abteilung Klinische Epidemiologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg  
2004

Bundesversicherungsamt bislang mehr als 1400 regionale DMPs zugelassen worden, bei denen sich ungefähr 22.200 Versicherte eingeschrieben haben. Aufgrund des medizinischen Fortschritts ist es dringend geboten, die medizinisch-therapeutischen Vorgaben regelmäßig zu aktualisieren. Das ist mindestens in Jahresabständen vorgeschrieben. Erst 2005 – mit über zweijähriger Verspätung – hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine erste Aktualisierung des bestehenden DMP Brustkrebs auf den Weg gebracht. Obwohl mit dieser Aktualisierung die Versorgung der Patientinnen stärker als zuvor am aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand ausgerichtet und damit die Behandlungsqualität erhöht wurde, sind doch nicht alle aktuellen Erkenntnisse darin eingeflossen.

Gerade im Bereich Krebs werden Therapieschemata fortlaufend auf Grund neuester Forschungsergebnisse verändert, um für Patienten bestmögliche Chancen zu gewährleisten. Dieser medizinische Fortschritt darf Patientinnen in DMPs nicht vorenthalten werden.

**Früher stieg in Deutschland die Sterblichkeit aufgrund von Brustkrebs immer weiter an. In den 90er-Jahren wurde die Wende geschafft, dank besserer Früherkennung und besserer Therapie. Das Diagramm zeigt altersstandardisierte Angaben.**

<sup>1</sup> Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, *The Lancet* 365 (2005), 1687-1717.



Für ein neues Krebsmedikament müssen Tausende von Substanzen in Labor-Experimenten getestet werden.

### Zukunftsperspektiven

## Neue Entwicklungen auf dem Prüfstand

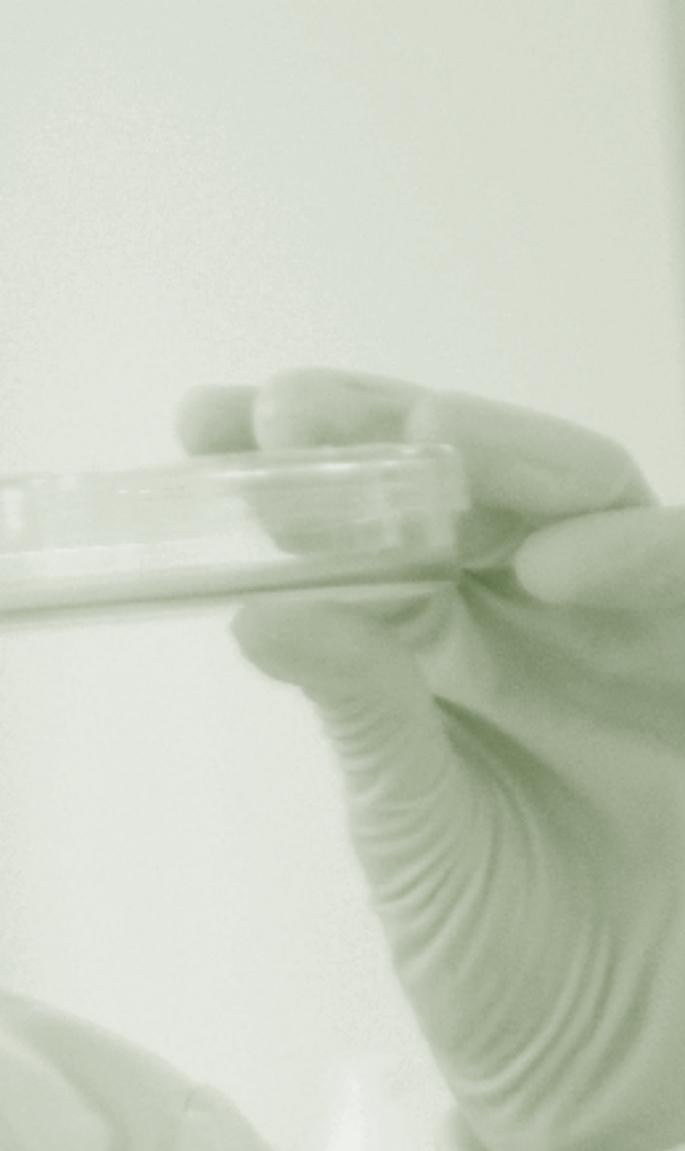
*Die nächsten Jahre dürften weitere wichtige Etappensiege gegen Brustkrebs dank neuer Medikamente bringen. Viele davon bauen auf dem immer besseren Verständnis der Krankheitsprozesse auf molekularer Ebene auf.*

Eine wachsende Zahl forschender Pharmaunternehmen arbeitet intensiv an neuen Medikamenten gegen Brustkrebs. Sie erfinden neue Wirkstoffe in ihren internationalen Krebsforschungslabors, von denen einige auch in Deutschland betrieben werden, etwa von ALTANA Pharma, Bayer HealthCare, Merck und Roche (zudem arbeitet Schering hierzulande an Farbstoffen und Kontrastmitteln für die Krebserkennung).

Erst wenn neue Wirkstoffe in Zellkultur- und Tierversuchen für ausreichend wirksam und sicher befunden wurden, werden sie mit Menschen erprobt. Dies geschieht in zahlreichen Studien im Laufe dreier Phasen, die in Zusammenarbeit mit Kliniken durchgeführt werden. Erst wird mit gesunden Freiwilligen die Verträglichkeit geprüft (Phase I), dann mit wenigen

teilnahmebereiten Patienten die Wirksamkeit (Phase II). Schließlich wird in Phase III überprüft, ob sich die Resultate auch bei Hunderten oder sogar Tausenden von teilnahmebereiten Patienten bestätigen lassen und welche auch weniger häufigen Nebenwirkungen auftreten. Ist bei einem Medikament mit ausgeprägten Nebenwirkungen zu rechnen – wie etwa bei vielen Zytostatika – werden Phase I und II gleich zusammen bei Patienten durchgeführt. Insgesamt dauert die Entwicklung neuer Krebsmedikamente von der Idee bis zur Zulassung rund 12 Jahre.

Derzeit prüfen die VFA-Unternehmen rund 15 neue Medikamente gegen Brustkrebs in klinischen Studien der Phase II oder III; eine laufend aktualisierte Liste findet sich unter [www.vfa.de/brustkrebs](http://www.vfa.de/brustkrebs). Fünf Ansätze spielen dabei eine besondere Rolle.



### Signalhemmung

Eine wichtige Erkenntnis der letzten Jahre ist, dass viele Brusttumoren nicht nur Östrogen, sondern auch viele andere Botenstoffe aus ihrer Umgebung zum Wachstum benötigen. Rezeptoren an den Zelloberflächen nehmen diese wahr und senden daraufhin ein Signal ins Innere, das die Zellteilung antreibt. Mehrere neue Medikamente sind darauf ausgerichtet, diese Signale abzufangen.

Einige dieser so genannten Signalhemmer setzen direkt an den Rezeptoren an, von denen nach HER2 noch etliche weitere gefunden wurden. Gegen mehrere davon werden derzeit Präparate getestet, die als Tablette eingenommen werden können.

Andere Signalhemmer richten sich gegen ein Eiweiß, das in der Zelle als Relaisstation fungiert und eintreffende Signale an den Steuerungsmechanismus für Zellteilungen weiterleitet. Sie leiten sich von einem Naturstoff aus Streptomycceten-Bakterien ab, der sonst bei Organtransplantierten eingesetzt wird.

Welcher Signalhemmer wirksam ist, hängt von den jeweiligen genetischen Veränderungen der Tumorzellen ab. Mit der sinnvollen Anwendung neuer Signal-

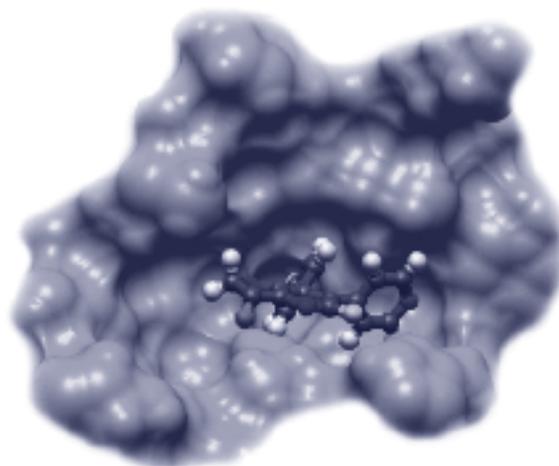
hemmer muss deshalb auch eine immer genauere Gendiagnostik der Tumoren einher gehen. Forschende Pharmaunternehmen entwickeln hierzu beispielsweise Gen-Chips, die eine sichere und schnelle Charakterisierung von Zellen ermöglichen, die bei der Operation entnommen wurden.

### Unterdrückung der Blutversorgung

Gesunde Gewebe sind engmaschig von Blutgefäßen durchzogen. So können sich die Zellen leicht aus nahe gelegenen Gefäßen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Wenn hingegen Krebszellen neu entstehen oder einzelne Metastasezellen ein neues Organ besiedeln, vermehren sie sich rasch zu Zellklumpen, denen ein solches Gefäßsystem fehlt. Sie gleichen hastig hochgezogenen Wohngebieten ohne Anbindung an Wasser, Kanalisation und Strom. Die fehlende „Infrastruktur“ bringt den Tumor-Zellklumpen in Versorgungsnot und sein Wachstum schließlich bei rund zwei bis drei Millimeter Durchmesser zum Erliegen. In dieser Situation „entdecken“ einige Krebszellen jedoch, dass sie durch Ausschütten bestimmter Hormone die Bildung neuer Blutgefäße veranlassen können, die dann – von bestehenden Gefäßen ausgehend – mitten durch den Tumor führen. Ist der Tumor so erst einmal angeschlossen, steht seiner weiteren Vergrößerung und der gefährlichen Metastasenbildung nichts mehr im Wege.

Gegen Darmkrebs ist seit 2005 ein erstes Präparat zugelassen, das die Bildung neuer Blutgefäße verhindert, ein so genannter Angiogenese-Hemmer. Diese und weitere Substanzen, die ähnlich wirken, werden derzeit auf ihre Wirksamkeit bei fortgeschrittenem Brustkrebs hin untersucht. Sie könnten insbesondere verhindern, dass Metastasen zu gefährlicher Größe heranwachsen. Da die Bildung neuer Blutgefäße in gesunden Organen bei Erwachsenen kaum noch auftritt, besteht mit der Anti-Angiogenese die Aussicht auf eine vergleichsweise nebenwirkungsarme Krebstherapie. Einige Präparate eignen sich wahrscheinlich als Signal- und Angiogenesehemmer zugleich.

**Am Computer überprüfen Pharmaforscher, ob ein neuer Wirkstoff (Mitte) wirklich auf ein Biomolekül einwirken kann, das an der Krebsentstehung beteiligt ist. Vom Biomolekül ist nur ein Ausschnitt mit einer Vertiefung in der Oberfläche gezeigt, in die der Wirkstoff passt.**



Dank neuer Kontrastmittel soll Brustkrebs im Kernspintomograph besser diagnostizierbar werden.



**Zelle vor der Teilung:** Bündel molekularer Seile sind gespannt, um das Erbmaterial nach oben und unten in die zwei Tochterzellen zu ziehen. Viele Zytostatika greifen an diesen Seilen an.

### Chemotherapie

Auch wenn die Signal- und Angiogenesehemmung große Fortschritte verspricht, besteht dennoch weiterhin Bedarf an neuen Zytostatika. Denn in vielen Fällen liefern zielgerichtete Krebsmedikamente zusammen mit Zytostatika die besten Ergebnisse.

Zwei neue Typen von Zytostatika, die derzeit in klinischen Studien mit Patientinnen erprobt werden, wirken auf die molekularen Zugseile, die für die Zellteilung unerlässlich sind: Einige lassen – ähnlich den Taxanen – diese Seile erstarren; sie wirken aber auch bei Krebszellen, die gegen Taxane resistent geworden sind. Andere verhindern, dass die Seile überhaupt gebildet werden. Die Wirkstoffe dieser Präparate sind chemisch abgewandelte Naturstoffe, die aus Myxobakterien bzw. einem Meeresschwamm gewonnen werden.

Aber auch bei älteren Zytostatika lohnt es sich, neue Verarbeitungsformen zu entwickeln, die dafür sorgen, dass sie nebenwirkungsärmer eingesetzt werden können.

### An klinischen Studien teilnehmen

Frauen, die Interesse haben, an klinischen Studien teilzunehmen, können sich beispielsweise an ihren behandelnden Arzt oder an den Krebsinformationsdienst ([www.krebsinformation.de](http://www.krebsinformation.de)) wenden. Dort erfahren sie, ob und wo Kliniken an Studien mitwirken, die zu ihrer speziellen Krankheitssituation passen. Einen internationalen Überblick über klinische Studien bietet auch [www.ifpma.org/clinicaltrials](http://www.ifpma.org/clinicaltrials).

### Früherkennung

Die Chancen, dass eine Brustkrebserkrankung geheilt oder unter Kontrolle gehalten wird, wird auch in Zukunft sehr davon abhängen, wie früh der Krebs erkannt wird. Dazu können qualitätsgesicherte Früherkennungsprogramme in Verbindung mit einer besseren Diagnostik beitragen. Pharmaforscher haben hierfür neuartige Kontrastmittel entwickelt, die die Blutgefäße in den Tumoren deutlicher sichtbar machen, wenn die Brust im Kernspintomograph betrachtet wird. Auch arbeiten sie an Farbstoffen, mit denen eine „optische Mammographie“ möglich werden könnte, bei der die Brust mit Infrarotlicht statt mit Röntgenstrahlen durchleuchtet wird.

### Vorbeugung

Durch eine gesunde Lebensführung kann jede Frau zur Minderung ihres Brustkrebsrisikos beitragen. So haben Nichtraucherinnen ein geringeres Risiko als Raucherinnen.

Speziell für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko wird aber nach einer medikamentösen Vorbeugungsmöglichkeit gesucht. Erprobt wird derzeit beispielsweise, ob bestimmte Anti-Östrogene bei solchen Frauen nach der Menopause das Risiko merklich senken, ohne aufgrund von Nebenwirkungen zu sehr zu belasten.

Die forschenden Pharma-Unternehmen hoffen, mit diesen Präparaten langfristig dazu beizutragen, dass Brustkrebs immer öfter verhindert, geheilt oder so unter Kontrolle gebracht wird, dass er nicht mehr lebensbedrohlich ist.

## Glossar

Adjuvante Therapie	Behandlung nach Tumor-entfernung, um einem Rückfall vorzubeugen	kanzerogen, karzinogen	krebsauslösend oder krebsbegünstigend
Alkylantien	Gruppe von → Zytostatika	Karzinom	bösartiger Tumor, der von Haut, Schleimhaut oder Drüsengewebe ausgeht
Angiogenese	Bildung neuer Blutgefäße, z.B. in einem wachsenden Tumor	kurative Therapie	Behandlung mit dem Ziel, die Krankheit zu heilen
Angiogenesehemmer	Medikamente, die die → Angiogenese verhindern und neu entstandene Blutgefäße zerstören können	Lokalrezidiv	ein am gleichen Ort wieder auftretender Tumor
Antiemetika	Medikamente gegen Übelkeit und Brechreiz, werden eingesetzt, wenn die erforderlichen → Zytostatika Brechreiz auslösen	Mammakarzinom	Brustkrebs (von lateinisch mamma = Brust)
Anti-Östrogene	Medikamente, die → Östrogene daran hindern, die Vermehrung im Körper verbliebener Tumorzellen zu fördern und so Rückfälle hervorzurufen	Mammographie	Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust
Aromatasehemmer	Medikamente, die die Bildung von → Östrogenen verhindern, die sonst die Vermehrung im Körper verbliebener Tumorzellen fördern und Rückfälle hervorrufen könnten	Mastektomie	operatives Entfernen der weiblichen Brust (gesprochen: Mast-ektomie)
Benigne	gutartig. Benigne Tumoren können sehr groß werden, dringen aber nicht in Nachbar- gewebe ein und bilden keine Metastasen	Metastase	Tochtergeschwulst. Entsteht, wenn Krebszellen vom → Primärtumor mit Lymphe oder Blut in ein anderes Organ geschwemmt werden
Biopsie	Entnahme einer Gewebe- probe zur Untersuchung	Mikrometastasen	Krebszellen, die sich von ihrem Primärtumor ent- fernt, aber noch keine neue Geschwulst gebildet haben
Maligne	bösartig. Maligne Tumoren wachsen in Nachbar- gewebe ein und zerstören sie; sie bilden → Metastasen	monoklonale Antikörper	biotechnologisch herge- stellte Antikörper-Mole- küle einheitlicher Struktur, die als Medikament einge- setzt werden
Carcinoma in situ	Tumor mit bösartigen Zellen, der noch nicht in Nachbar- gewebe einge- drungen ist oder → Metas- tasen gebildet hat	Morbidität	Krankheitshäufigkeit in einer Bevölkerungsgruppe
Grading	Einschätzung von Tumor- zellen danach, wie stark sie sich von gesunden Zellen unterscheiden. Dies ist ein Hinweis auf ihre Bösartigkeit	Mortalität	Sterblichkeit
		multimodale Therapie	Kombination verschiedener Behandlungsweisen, z.B. Operation und Chemo- therapie
		neoadjuvante Therapie	Behandlung mit → Zytosta- tika vor einer Operation, um den Tumor zu verklei- nern

Onkogene	zellteilungsfördernde Gene, die – wenn defekt – an der Krebsentstehung beteiligt sein können	Rezeptorstatus	Vorhandensein oder Fehlen bestimmter → Rezeptoren bei Krebszellen, die die Vermehrungsrate dieser Zelle beeinflussen. Wichtig ist v. a. der Status hinsichtlich Östrogen- und HER2-Rezeptoren
Onkologie	Lehre von den Krebs-erkrankungen	Rezidiv	Erneutes Auftreten von Krebs
Östrogene	Gruppe weiblicher Geschlechtshormone, in Eierstöcken und in geringerem Maße in Muskeln und Fettgewebe gebildet	Signalhemmer	Medikamente, die verhindern, dass Krebszellen sich teilen, wenn Hormone oder andere Botenstoffe auf sie einwirken
Östrogen-rezeptoren	Molekulare Empfangs-antennen von Brustdrüsen-zellen, mit denen sie → Östrogene wahrnehmen	Schema	Ablaufplan einer Chemo-therapie
palliative Therapie	Behandlung mit dem Ziel, die Lebenszeit und Lebens-qualität der Patientin zu verbessern, auch wenn eine Heilung der Krebser-krankung nicht möglich ist	SERM	Selektiver Östrogen-Rezep-tor-Modulator (engl. selec-tive estrogen receptor modulator), Medikament zur Verhinderung von Rückfällen nach Chemo-therapie
Palpation	Tastuntersuchung	Supportiv-therapie	Behandlung, die nicht den Krebs bekämpft, sondern Symptome der Krankheit oder Nebenwirkungen der Therapie mildert
Pathologe	Spezialist, der krankhafte Veränderungen von Gewe-ben und Zellen beurteilt	Symptom	Krankheitszeichen
Primärtumor	zuerst entstandener Tumor	Systemische Therapie	Behandlung, die den ganzen Körper umfasst. Gegensatz: Lokale Therapie
Progression	Fortschreiten der Erkran-kung	Tumorsuppress-orgene	Erbanlagen, die normaler-weise hemmend auf die Zellteilung wirken; fallen T. aus, kann Krebs entstehen
Protokoll	Ablaufplan, beispielsweise einer Chemotherapie	Targeted therapies	Krebstherapien, die auf die Tumorzellen zielen und gesunde Zellen weitge-hend verschonen
Radiatio, Radiotherapie	Strahlenbehandlung	Zyklus	Zeitraum einer Behandlung mit → Zytostatika und die anschließende Erholungs-phase
Remission	Rückbildung eines Tumors; partielle R. = Verkleine-rung; komplette R.: kein Tumor mehr nachweisbar	Zytostatika	Arzneimittel, die die Zell-teilung behindern und so das Tumorwachstum hemmen
Resektion	operatives Entfernen eines Tumors		
Resistenz	Unempfindlichkeit gegen-über einer Behandlung; Tumorzellen können bei-spielsweise gegen → Zyto-statika unempfindlich werden		
Rezeptor	„Antennen“ einer Zelle für Hormone oder ähnliche Botenstoffe		

## Impressum

Herausgeber  
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

Gestaltung  
Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis  
Adler & Schmidt, Kommunikations-Design 5, 7, 8, 9, 12  
BSIP/Superbild U2  
corbis 11  
Custom Medical Stock Photo/K. Beebe 4  
dpa Titel  
essex pharma GmbH 12  
Getty Images 11, 12, 13  
Okapia Titel  
Phyton Biotech GmbH 5  
Roche 14, 16  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2, 6  
Schering AG 18  
SPL/Agentur Focus 2, 8, 16  
VFA/Marc Darchinger 3  
Wellcome Library 18

Grafiken  
Adler & Schmidt Kommunikations-Design

Druck  
Ruksaldruck

März 2006

Weitere Medien des VFA  
finden Sie unter:  
[www.vfa.de/publikationen](http://www.vfa.de/publikationen)  
im Internet.

Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e. V.  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
[www.vfa.de](http://www.vfa.de)