

# Inhaltsverzeichnis

## **Das Onkogen HER-2/neu und die Entwicklung des therapeutischen Antikörpers Herceptin® 14**

|        |                                                              |    |
|--------|--------------------------------------------------------------|----|
| 1.1.   | HER-2/neu und Malignität.....                                | 14 |
| 1.2.   | HER-2/neu als Target einer medikamentösen Intervention ..... | 15 |
| 1.3.   | Babylonische Sprachverwirrung .....                          | 16 |
| 1.3.1. | Stationen der Entwicklung eines Medikaments .....            | 17 |
| 1.4.   | HER-2/neu und Zellbiologie .....                             | 20 |
| 1.5.   | Literatur .....                                              | 21 |

## **HER-2/neu-Diagnostik beim Mammakarzinom 26**

|        |                                              |    |
|--------|----------------------------------------------|----|
| 2.1.   | Grundlagen der HER-2/neu-Diagnostik .....    | 26 |
| 2.1.1. | Erörterung der diagnostischen Methoden ..... | 27 |
| 2.2.   | Fazit .....                                  | 30 |
| 2.3.   | Literatur .....                              | 31 |

## **Bedeutung einer HER2-Überexpression in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms 34**

|        |                                                                                                               |    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.   | Einleitung .....                                                                                              | 34 |
| 3.2.   | Prädiktive Bedeutung der HER-2/neu-Überexpression auf das Ansprechen von Chemo- und endokrine Therapien ..... | 34 |
| 3.2.1. | Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil (CMF) .....                                                        | 34 |
| 3.2.2. | Anthrazykline .....                                                                                           | 37 |
| 3.2.3. | Taxane .....                                                                                                  | 41 |
| 3.2.4. | Tamoxifen .....                                                                                               | 42 |
| 3.3.   | Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....                                                                    | 47 |
| 3.4.   | Literatur .....                                                                                               | 48 |

## **Die klinische Bedeutung von Trastuzumab (Herceptin®) 52**

|        |                                                                                               |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.   | Phase-I Studien zur Pharmakokinetik und Sicherheit .....                                      | 52 |
| 4.2.   | Phase II-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit .....                                         | 53 |
| 4.2.1. | Phase II-Studie (H0551g) zur Trastuzumab-Monotherapie.....                                    | 53 |
| 4.2.2. | Phase II-Studie (H0552g) zur Kombinationstherapie .....                                       | 53 |
| 4.3.   | Phase III-Studie (H0648g) zur Trastuzumab-Kombinationstherapie .....                          | 53 |
| 4.4.   | Phase II-Studie (H0649g) zur Trastuzumab-Monotherapie beim vorbehandelten Mammakarzinom ..... | 55 |
| 4.4.1. | Trastuzumab als First-Line-Monotherapie (H0650g) .....                                        | 55 |
| 4.5.   | Studienvergleiche .....                                                                       | 58 |
| 4.6.   | Die Kombinationstherapie mit neueren Substanzen.....                                          | 60 |
| 4.6.1. | Paclitaxel und Trastuzumab wöchentlich.....                                                   | 60 |
| 4.6.2. | Docetaxel mit Trastuzumab intermittierend .....                                               | 60 |
| 4.6.3. | Docetaxel mit Trastuzumab wöchentlich.....                                                    | 61 |
| 4.6.4. | Vinorelbin und Trastuzumab.....                                                               | 61 |

|        |                                            |    |
|--------|--------------------------------------------|----|
| 4.7.   | Die Sicherheit von Trastuzumab .....       | 61 |
| 4.7.1. | Die allgemeine Toxizität .....             | 61 |
| 4.7.2. | Die Kardiotoxizität .....                  | 61 |
| 4.7.3. | Die pulmonale Toxizität .....              | 63 |
| 4.8.   | Zusammenfassung und Schlussfolgerung ..... | 64 |
| 4.8.1. | Zusammenfassung .....                      | 64 |
| 4.8.2. | Schlussfolgerung .....                     | 64 |
| 4.9.   | Literatur .....                            | 64 |

## **Zukünftige Entwicklungen**

**68**

|      |                                                                  |    |
|------|------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1. | Anti-HER-2/neu-Immunliposomen .....                              | 69 |
| 5.2. | Immuntoxine und antikörperabhängige Enzym-Prodrug-Therapie ..... | 70 |
| 5.3. | Bispezifische Anti-HER2 Antikörper .....                         | 70 |
| 5.4. | Anti-HER-2/neu-Radioimmuntherapie .....                          | 71 |
| 5.5. | Aktive Immunisierung mit HER-2-Peptiden .....                    | 72 |
| 5.6. | Schlussbemerkung .....                                           | 72 |
| 5.7. | Literatur .....                                                  | 72 |

## **Index**

**76**