

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
	Nadia Harbeck	
<b>1.1</b>	<b>Indikationen für zielgerichtete Substanzen</b> .....	5
1.1.1	Frühes Mammakarzinom .....	5
1.1.2	Fortgeschrittenes Mammakarzinom .....	7
<b>2</b>	<b>Zielgerichtete endokrine Therapie beim Mammakarzinom</b> .....	11
	Jens Huober, Jessica Salmen, Wolfgang Janni	
<b>2.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	11
<b>2.2</b>	<b>Adjuvante endokrine Therapie – postmenopausal</b> .....	13
<b>2.3</b>	<b>Adjuvante Therapie – prämenopausal</b> .....	14
<b>2.4</b>	<b>Endokrine Therapie bei metastasierter Erkrankung</b> .....	15
2.4.1	Prämenopausale Patientin .....	15
2.4.2	Postmenopausale Patientin .....	17
<b>2.5</b>	<b>Endokrine Resistenz</b> .....	19
2.5.1	Östrogendeprivation .....	19
2.5.2	HER2-positives Mammakarzinom .....	20
2.5.3	Endokrine Resistenz und der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg .....	21
<b>2.6</b>	<b>Endokrine Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor PD 0332991 (Palbociclib)</b> .....	25
<b>2.7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	25
<b>3</b>	<b>Zielgerichtete Therapie bei HER2-negativen Tumoren</b> .....	31
	Andreas Schneeweiss	
<b>3.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	31
<b>3.2</b>	<b>Tumorangiogenese und Angiogenesehemmung</b> .....	32
<b>3.3</b>	<b>Bevacizumab (Avastin®)</b> .....	34
3.3.1	Bevacizumab in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	34
3.3.2	Bevacizumab in der Zweitlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	40

3.3.3	Bevacizumab in der Therapie von Patienten mit metastasiertem TNBC .....	41
3.3.4	Indikationsstellung für Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom .....	42
3.3.5	Kontraindikationen für Bevacizumab .....	42
3.3.6	Häufigste Nebenwirkungen von Bevacizumab .....	44
<b>3.4</b>	<b>Ausblick</b> .....	44
3.4.1	Bevacizumab in der Therapie des frühen Mammakarzinoms .....	44
3.4.2	Andere Angiogenesehemmer .....	46
3.4.3	Andere Angriffspunkte für die zielgerichtete Therapie .....	46
3.4.4	Offene Fragen .....	47
<b>4</b>	<b>Zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren</b> .....	51
	Rachel Würstlein, Nadia Harbeck	
<b>4.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	51
<b>4.2</b>	<b>Zielstruktur</b> .....	52
<b>4.3</b>	<b>Zugelassene zielgerichtete Substanzen</b> .....	54
4.3.1	Trastuzumab (Herceptin®) .....	54
4.3.2	Lapatinib (Tyverb®) .....	58
4.3.3	Pertuzumab (Perjeta®) .....	59
4.3.4	T-DM1 (Kadcyla®) .....	60
<b>4.4</b>	<b>Therapie des primären HER2-positiven Mammakarzinoms</b> .....	61
4.4.1	Adjuvante Therapie .....	61
4.4.2	Neoadjuvante Therapie .....	64
<b>4.5</b>	<b>Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms</b> .....	67
4.5.1	Spezielle klinische Fragestellungen .....	71
<b>4.6</b>	<b>Neue Substanzen</b> .....	74
4.6.1	Afatinib (BIBW 2992) .....	74
4.6.2	Neratinib (HKI-272) .....	74
4.6.3	HSP 90 .....	74
<b>4.7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	75
4.7.1	Therapiestandard beim HER2-positiven primären Mammakarzinom .....	75
4.7.2	Therapiestandard beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom .....	75

<b>5</b>	<b>PARP1-Inhibitoren und familiärer Brustkrebs</b> .....	85
	Kerstin Rhiem, Rita K. Schmutzler	
<b>5.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	85
<b>5.2</b>	<b>Diagnostik der Zielstruktur</b> .....	87
5.2.1	Rolle der BRCA-Gene in der Karzinogenese .....	87
5.2.2	Histopathologische und klinische Charakteristika der BRCA1- und BRCA2-assoziierten Mammakarzinome .....	88
5.2.3	Identifikation von Brustkrebspatientinnen mit einer Indikation zur Testung der Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 .....	91
5.2.4	BRCA1/2-Genanalyse .....	92
<b>5.3</b>	<b>Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren</b> .....	93
<b>5.4</b>	<b>Präklinische und klinische Daten</b> .....	98
5.4.1	Präklinische Entwicklung von PARP-Inhibitoren .....	98
5.4.2	Klinische Entwicklung von PARP-Inhibitoren .....	98
5.4.3	Indikationsstellung .....	101
5.4.4	Kontraindikationen und Nebenwirkungen .....	101
<b>5.5</b>	<b>Offene Fragen</b> .....	106
5.5.1	Wie funktionieren PARP-Inhibitoren? .....	106
5.5.2	Könnten weitere PARP-Inhibitoren, die gegen Mitglieder aus der PARP-Familie gerichtet sind, für den klinischen Einsatz entwickelt werden? .....	107
5.5.3	Welche Indikationen kommen für PARP-Inhibitoren infrage? .....	108
5.5.4	Welche Biomarker sind geeignet? .....	108
5.5.5	Könnten PARP-Inhibitoren als Sensitizer der Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt werden? .....	109
5.5.6	Sind PARP-Inhibitoren für den Einsatz in der primären Prävention geeignet? .....	109
<b>6</b>	<b>Management von Nebenwirkungen zielgerichteter Substanzen in der Senologie</b> .....	115
	Friedrich Overkamp	
<b>6.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	115
<b>6.2</b>	<b>Trastuzumab</b> .....	115
6.2.1	Kardiotoxizität .....	115
<b>6.3</b>	<b>Lapatinib</b> .....	117
6.3.1	Kardiotoxizität .....	117
6.3.2	Hauttoxizität .....	117

6.3.3	Nageltoxizität .....	120
6.3.4	Diarrhö. ....	121
6.3.5	Wechselwirkungen .....	121
<b>6.4</b>	<b>Pertuzumab</b> .....	121
<b>6.5</b>	<b>T-DM1</b> .....	122
<b>6.6</b>	<b>Everolimus</b> .....	122
6.6.1	Stomatitis .....	122
6.6.2	Hauttoxizität .....	124
6.6.3	Nicht infektiöse Pneumonitis .....	125
6.6.4	Infektionen .....	127
6.6.5	Laborwertveränderungen .....	127
6.6.6	Wechselwirkungen .....	128
<b>6.7</b>	<b>Bevacizumab</b> .....	129