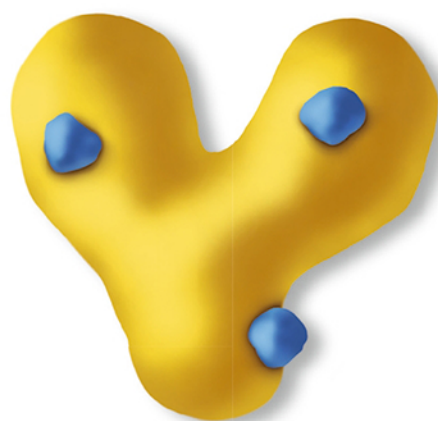
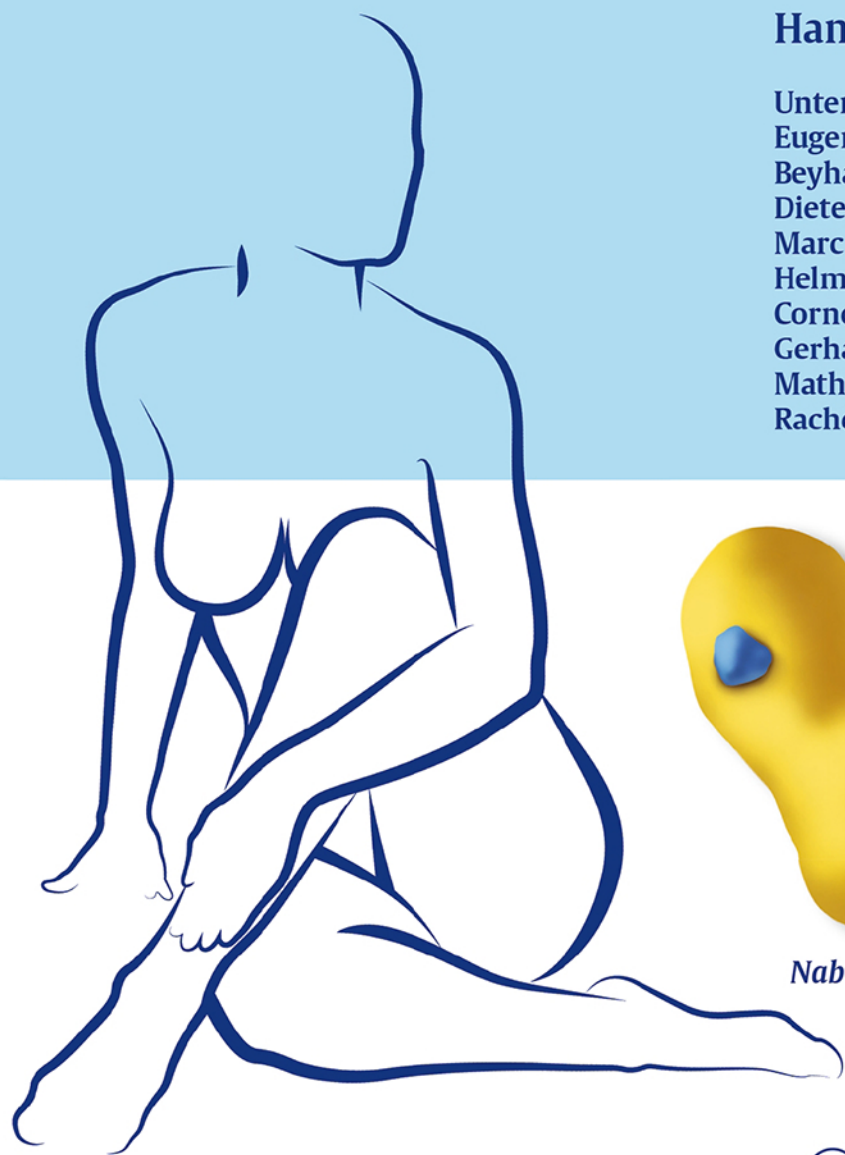


Nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom

Wirkmechanismen, Studiendaten und Fallbeispiele
aus der klinischen Praxis

Herausgegeben von
Sherko Kümmel
Hans-Joachim Lück

Unter Mitarbeit von
Eugen Ruckhäberle
Beyhan Ataseven
Dieter Steinfeld-Birg
Marc Thill
Helmut Forstbauer
Cornelia Liedtke
Gerhard Schaller
Mathias Warm
Rachel Würstlein



Nab-Paclitaxel



Thieme

Nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom

Wirkmechanismen, Studiendaten
und Fallbeispiele aus der klinischen Praxis

Herausgegeben von
Sherko Kümmel
Hans-Joachim Lück

Unter Mitarbeit von
Eugen Ruckhäberle
Beyhan Ataseven
Dieter Steinfeld-Birg
Marc Thill
Helmut Forstbauer
Cornelia Liedtke
Gerhard Schaller
Mathias Warm
Rachel Würstlein

31 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Kümmel, Sherko, PD Dr. med.
Direktor der Klinik für Senologie/
Interdisziplinäres Brustzentrum
Kliniken Essen Mitte
Evang. Huysens Stiftung/Knappschaft GmbH
Henricistr. 92
45136 Essen

Lück, Hans-Joachim, Prof. Dr. med.
Gynäkologisch-Onkologische Praxis am Pelikanplatz
Pelikanplatz 23
30177 Hannover

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Diese Publikation wurde mit inhaltlich nicht einschränkender Unterstützung der Celgene GmbH, München, angefertigt.

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2015 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Ziegler + Müller, Kirchentellinsfurt
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Ziegler + Müller, Kirchentellinsfurt
Druck und Buchbinder: Grafisches Centrum
Cuno GmbH & Co. KG, Calbe

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Nab-Paclitaxel – eine zielgerichtete Chemotherapie für die Behandlung des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Lück und PD Dr. med. Sherko Kümmel

Taxane sind auch weiterhin Substanzen, die die Grundlage der systemischen Therapie des Mammakarzinoms, insbesondere des HER2-negativen Mammakarzinoms darstellen, auch wenn sich die Aufmerksamkeit der Berichterstattung zunehmend auf die sogenannten Biologicals verlagert hat. Bei Taxanen der ersten Generation ist es aufgrund ihrer Wasserunlöslichkeit notwendig Lösungsmittel zuzusetzen, die erhebliche Nebenwirkungen verursachen und so deren klinischen Einsatz limitieren.

Nab-Paclitaxel (Abraxane®) ist eine lösungsmittelfreie kolloidale Suspension von Paclitaxel gebunden an humanes Serumalbumin, das die spezifischen Transporteigenschaften von Albumin für eine zielgerichtete Chemotherapie ausnutzt. Im Jahre 2005 erteilte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Zulassung für *nab-Paclitaxel* für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Die europäische Zulassung erfolgte 2008. *Nab-Paclitaxel* erzielt gute klinische Resultate in der Erst- und Mehrlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und hat sich in den Therapieempfehlungen und in der klinischen Praxis etabliert.

Zehn Jahre seit der Erstzulassung sind ein guter Anlass zu rekapitulieren, was wir über die Anwendung von *nab-Paclitaxel* beim metastasierten Mammakarzinom wissen. Diese Publikation bietet zunächst einen klassischen Überblick über den Wirkmechanismus von *nab-Paclitaxel* und die relevanten klinischen Daten von *nab-Paclitaxel* beim metastasierten Mammakarzinom. Die klinische Realität ist jedoch sehr viel komplexer und die Behandlungsgeschichten der individuellen Patientinnen unterscheiden sich voneinander und auch von der typischen Studienpatientin. Jeder Fall ist anders. Daher erscheint es uns sinnvoll und praxisnäher, in diesem Büchlein über die reine Vermittlung von evidenzbasierten Fakten hinaus die besonderen Aspekte der Therapie mit *nab-Paclitaxel* anhand von Fallbeispielen zu veranschaulichen.

Wir wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, eine interessante Lektüre mit relevanten Anregungen für Ihre tägliche Praxis.

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event, unerwünschtes Ereignis	n. s.	nicht signifikant
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	ORR	objektive Ansprechrate, Gesamtansprechrate
AUC	Area under the Curve, Fläche unter der Kurve	OS	Gesamtüberleben
CT	Computertomografie	PFS	progressionsfreies Überleben
d	Tag	PR	Progesteronrezeptor
DCR	Disease Control Rate, Krankheitskontrollrate	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren
DOR	Duration of Response, Ansprechdauer	s. c.	subkutan
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-rezeptor	SPARC	Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine, auch Osteonectin
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer	q	Wiederholung
ER	Östrogenrezeptor	SD	Stable Disease, stabile Erkrankung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor	SPARC	Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon	TNBC	tripelnegativer Brustkrebs
HER2	Humaner epidermaler Wachstums-rezeptor 2	TTF	Time to Treatment Failure, Zeit bis zum Therapieversagen
HR	Hazard Ratio	TTP	Time to Progression, Zeit bis zur Progression
IE	Internationale Einheiten	TTR	Time to Tumor Response, Zeit bis zum Tumoransprechen
ITT	Intention-to-Treat	QLQ C30	Quality of Life Questionnaire C30, Fragebogen zur Lebensqualität
i. v.	intravenös	q3w	d1 q21d alle drei Wochen
KPS	Karnofsky Performance Scale, Karnofsky-Index	qw3/4	d1, 8, 15 q28d
LoE	Level of Evidence, Evidenzniveau	qw2/3	d1, 8 q21d
MBC	metastasierter Brustkrebs		
MRT	Magnetresonanztomografie		
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria		

Inhaltsverzeichnis

1	Wirkstoffprofil	1
	<i>Hans-Joachim Lück, Sherko Kümmel</i>	
1.1	<i>Nab</i> -Paclitaxel	1
1.2	Ergebnisse relevanter klinischer Studien mit <i>nab</i> -Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom	4
2	Fallbeispiele für die Anwendung von <i>nab</i>-Paclitaxel im klinischen Alltag	15
	<i>Hans-Joachim Lück, Sherko Kümmel</i>	
Fall 1	71-jährige Patientin mit metastasiertem hormonrezeptor- positivem Mammakarzinom in reduziertem Allgemeinzustand bei tumorbedingter Symptomatik	17
	<i>Eugen Ruckhäberle</i>	
Fall 2	64-jährige Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen und primär metastasierten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in reduziertem Allgemeinzustand bei tumorbedingter Symptomatik	21
	<i>Beyhan Ataseven</i>	
Fall 3	Eine junge Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom rechts und asynchronem Zweitkarzinom der linken Mamma – Langzeittherapie mit 17 Zyklen <i>nab</i>-Paclitaxel	24
	<i>Dieter Steinfeld-Birg</i>	
Fall 4	42-jährige Patientin mit einem primär metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom – Komplettremission unter Erstlinientherapie mit <i>nab</i>-Paclitaxel	27
	<i>Marc Thill</i>	
Fall 5	58-jährige Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom rechts und Taxan-Rechallenge mit <i>nab</i>-Paclitaxel	30
	<i>Helmut Forstbauer</i>	

Fall 6	65-jährige Patientin mit einem hepatisch und ossär metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom	32
	<i>Cornelia Liedtke</i>	
Fall 7	Eine 57-jährige Patientin mit einem lokoregionären Rezidiv im Sinne eines „Cancer en cuirasse“ und Änderung des Rezeptorstatus von tripelpositiv zu tripelnegativ	35
	<i>Gerhard Schaller</i>	
Fall 8	Eine Patientin mit einem viszeral metastasierten Mammakarzinom – First-Line-Therapie mit <i>nab</i>-Paclitaxel und Trastuzumab	38
	<i>Mathias Warm</i>	
Fall 9	Therapiemanagement und Verlauf eines primär lokal fortgeschrittenen, ausgedehnt metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms mit Hauttoxizität	40
	<i>Rachel Würstlein</i>	
	Sachverzeichnis	46

1 Wirkstoffprofil

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Lück, Hannover; PD Dr. med. Sherko Kümmel, Essen

1.1 Nab-Paclitaxel

In Europa ist *nab*-Paclitaxel (Abraxane®) seit 2008 zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist [1].

Nab-Paclitaxel kann als Kurzinfusion über 30 Minuten verabreicht werden. Wegen des geringen Infusionsvolumens kann danach mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) nachgespült werden, um eine vollständige Verabreichung zu gewährleisten.

1.1.1 Tumorgerichtete Chemotherapie

Mit *nab*-Paclitaxel wurde der neuartige Therapieansatz einer tumorgerichteten Chemotherapie realisiert. Dies gelang mithilfe der *nab*™-Technologie. Albumin fungiert im Körper als physiologisches Trägermolekül für hydrophobe Moleküle und ver-

mittelt die Transzytose von Plasmakomponenten. Tumoren sind abhängig von proteinvermittelten Transportprozessen und weisen daher eine hohe Anreicherung von Albumin auf [2,3]. Die *nab*-Technologie macht sich dessen spezifische Transporteigenschaften und aktive Transportmechanismen zunutze [1,4].

1.1.2 Lösungsmittelfrei durch Kopplung an Humanalbumin

Nab-Paclitaxel besteht aus humanem Serumalbumin, an das Paclitaxelmoleküle gebunden sind. *Nab*-Paclitaxel bedarf daher anders als die Taxane Paclitaxel und Docetaxel keines Lösungsvermittlers. Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid und mit Antihistaminika zur Prophylaxe einer Hypersensitivitätsreaktion ist bei seiner Anwendung nicht erforderlich [1].

Lösungsmittel wie Cremophor oder Polysorbat 80, die für die Herstellung von Infusionslösungen der konventionellen Taxane Paclitaxel und Docetaxel unerlässlich sind, tragen zu deren Toxizität bei

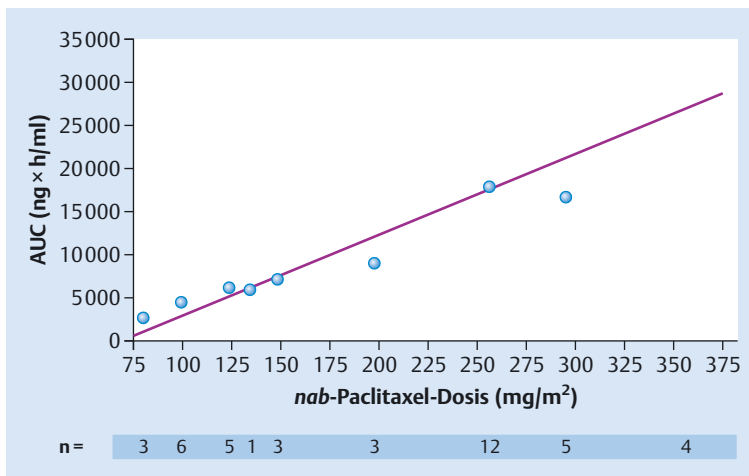


Abb. 1 Lineare Pharmakokinetik von *nab*-Paclitaxel (modifiziert nach [10]).

und sind maßgeblich für deren nichtlineare Pharmakokinetik verantwortlich [5–8]. Sie inhibieren dosisabhängig bereits in physiologisch relevanten Konzentrationen die Bindung von Taxanen wie Paclitaxel an Albumin und Endothelzellen [7]. Darüber hinaus formieren sie sich zu Mizellen und schließen die aktive Substanz so im Plasma ein [8,9]. Dies gilt nicht für das lösungsmittelfreie *nab*-Paclitaxel. Es zeichnet sich durch eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung aus (Abb. 1) [10].

1.1.3 Wirkmechanismus

Nab-Paclitaxel ist eine Suspension von 130 nm großen Nanopartikeln aus humanem Serumalbumin, an das Paclitaxelmoleküle gebunden sind. Im Blut dissoziieren diese Partikel schnell in kleinere Albumin-Paclitaxel-Komplexe d.h. in paclitaxelbeladene Albuminmoleküle (Abb. 2-1). Die Bindung von Albumin an den Glykoproteinrezeptor gp60 auf Endothelialzellen (Abb. 2-2) aktiviert das membranständige Protein Caveolin-1 und die Transzytose

von intakten Nanopartikeln durch die Zellmembran (Abb. 2-3). Es kommt zur Bindung und Oligomerisierung von Caveolin, sowie zur Ausbildung einer Albumin-Paclitaxel-Komplexen beinhaltenen Caveole. Schließlich trennt sich diese Caveole von der Zellmembran und wird durch die Endothelzelle zur dem Interstitium zugewandten Zellmembran transportiert [11–14]. Der Albumin-Paclitaxel-Komplex wird ins Tumorinterstitium entleert und bindet dort an extrazelluläre albuminbindende Matrixproteine (Abb. 2.4) und schließlich an der Tumorzellmembran mit nachfolgender Aufnahme von *nab*-Paclitaxel und der resultierenden Apoptose der Tumorzelle (Abb. 2.5). Es konnte nachgewiesen werden, dass *nab*-Paclitaxel im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel etwa 10-mal stärker an das Gefäßendothel bindet und 4-mal häufiger ein Transport über das Gefäßendothel stattfindet [15]. Durch diesen verbesserten aktiven endothelialen Transport kommt es zu einer höheren Anreicherung von *nab*-Paclitaxel im Tumorgeewebe (Abb. 3) und einer höheren Tumorselektivität [15,16] (Abb. 4).

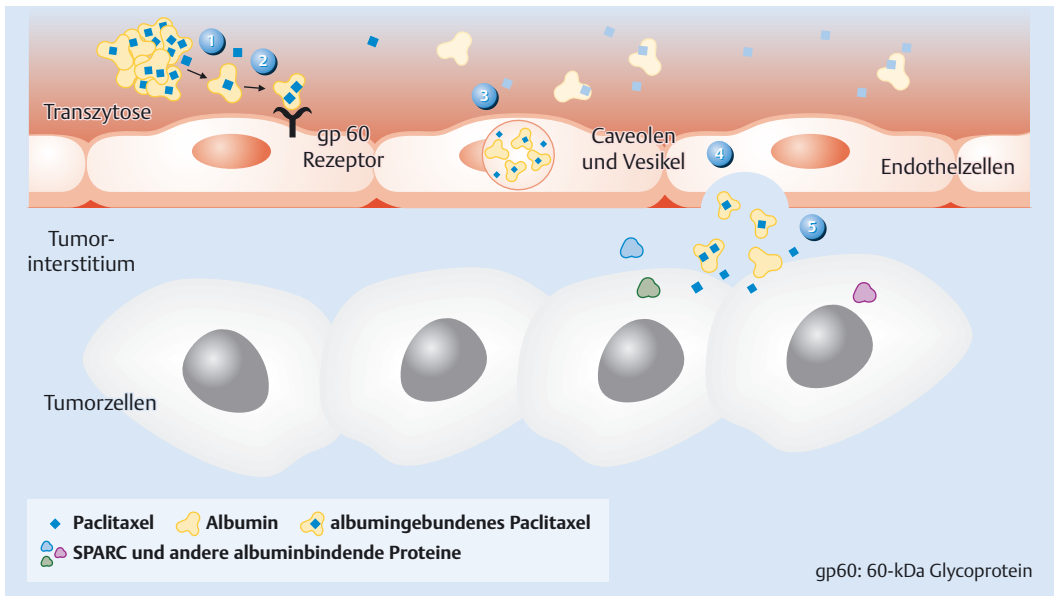


Abb. 2 Wirkmechanismus von *nab*-Paclitaxel (modifiziert nach [66]).

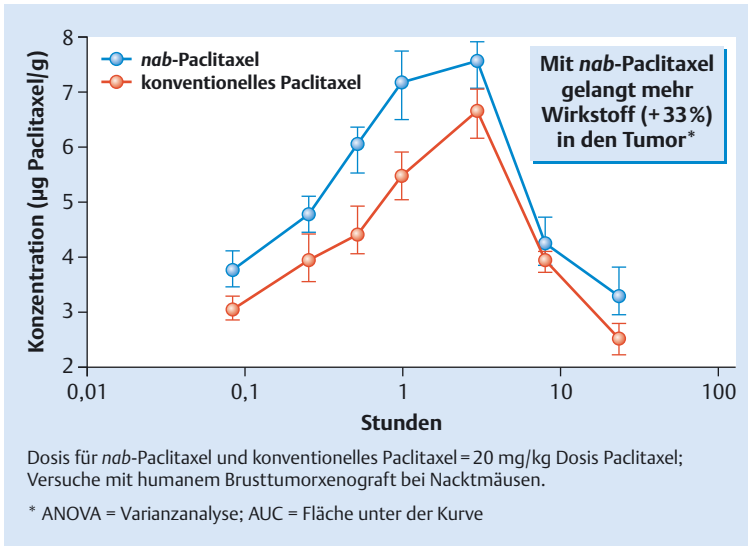


Abb. 3 Wirkstoffanreicherung im Tumor (modifiziert nach [15]).

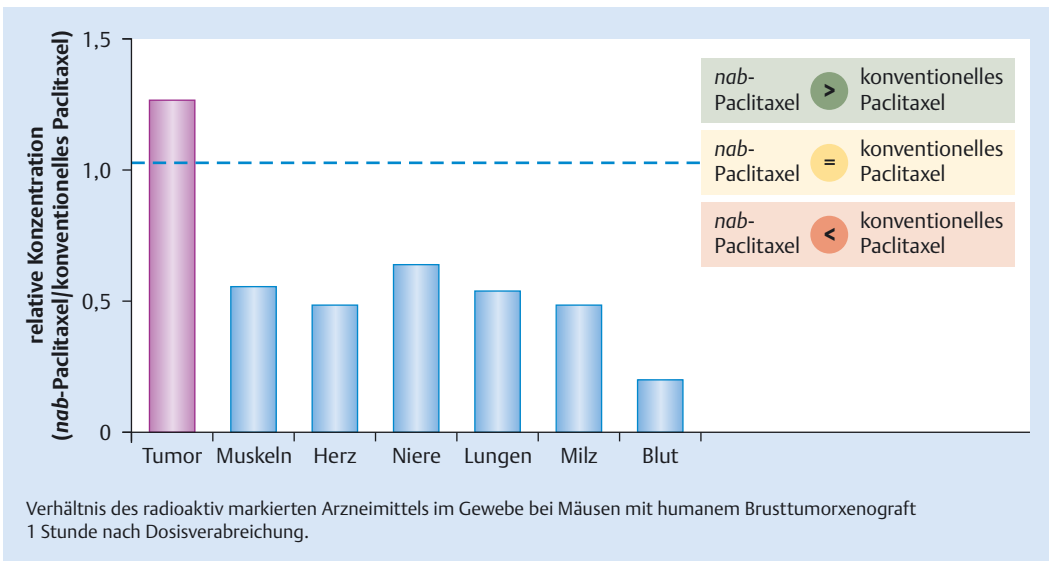


Abb. 4 Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen von nab-Paclitaxel im Gewebe im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel (modifiziert nach [16, 17]).

1.2 Ergebnisse relevanter klinischer Studien mit *nab*-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom

Für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von *nab*-Paclitaxel als Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom liegen Daten aus 2 größeren randomisierten Studien vor. Sie dokumentieren den klinischen Nutzen von *nab*-Paclitaxel gegenüber konventionellem Paclitaxel und Docetaxel für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [18–20].

Nab-Paclitaxel zeigt als Monotherapie auch noch eine erhebliche Aktivität bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die mit Taxanen vorbehandelt sind [21]. Die Studien zur Monotherapie werden im Folgenden ausführlicher besprochen.

Darüber hinaus liegen Ergebnisse aus diversen kontrollierten klinischen Studien für *nab*-Paclitaxel in Kombination mit anderen Zytostatika oder Biologicals vor [22–30]. Hierzu finden sich an den entsprechenden Stellen in den Fallbeispielen tabellarische Überblicke (siehe Fall 2, S. 21, Fall 7, S. 35, Fall 8, S. 38).

1.2.1 Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel: Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel

Grundlage für die Zulassung von *nab*-Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs war eine internationale Phase-III-Studie, in die 460 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs randomisiert wurden. Die Patientinnen im experimentellen Arm erhielten *nab*-Paclitaxel, das in der Dosierung von 260 mg/m² als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen (d1 q21d [q3w]) ohne Prämedikation verabreicht wurde. Die Patientinnen im Kontrollarm wurden mit konventionellem lösungsmittelbasiertem Paclitaxel in der Dosierung von 175 mg/m² alle 3 Wochen und üblicher Standardprämedikation mit Antihistaminika und Dexamethason behandelt (Abb. 5).

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage (ORR), sekundäre Effektivitätspunkte waren Zeit bis zur Progression (TTP) und Gesamtüberleben (OS). Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem Fragebogen EORTC QLQ C-30 erhoben. Zusätzlich wurde pro Zyklus der Allgemeinzustand nach ECOG-Kriterien erfasst. Alle Effektivitätsanalysen basieren auf der Intention-to-treat-(ITT)-Population.

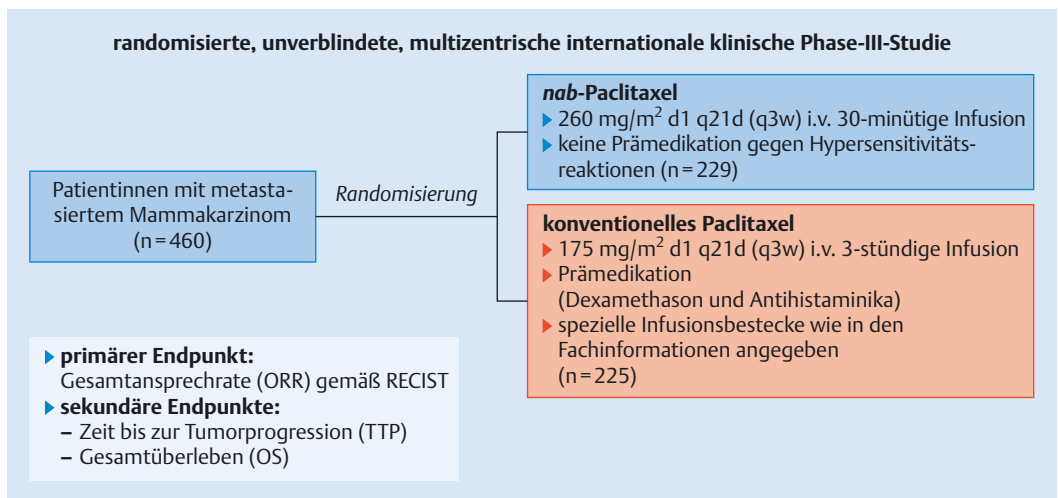


Abb. 5 Design der Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom (MBC) (modifiziert nach [18]).

Für etwa 40% der Patientinnen entsprach die Studientherapie einer First-Line-Therapie. Etwa 80% der Patientinnen waren mit Anthrazyklinen vorbehandelt. Insgesamt handelte es sich um ein für das metastasierte Mammakarzinom typisches Patientinnenkollektiv mit hoher Tumorlast: 76% der Patientinnen hatten mehr als 3 metastatische Läsionen und 79% eine viszerale Erkrankung [18].

Medikamentenexposition

Patientinnen im *nab*-Paclitaxel-Arm erhielten im Median 6 Zyklen, im konventionellen Paclitaxel-Arm 5 Zyklen Chemotherapie [31]. Die verabreichte Dosisintensität im *nab*-Paclitaxel-Arm war 49% höher als im konventionellen Paclitaxel-Arm (85,13 vs. 57,02 mg/m²) [18]. Die mittlere Dosis pro Zyklus lag bei 255 mg/m² für *nab*-Paclitaxel und bei 171 mg/m² für konventionelles Paclitaxel, die mittlere Gesamtdosis Paclitaxel pro Patient betrug im *nab*-Paclitaxel-Arm 1459 mg/m² und 909 mg/m² im konventionellen Paclitaxel-Arm [31].

Gesamtansprechräte

Für den primären Endpunkt konnte eine signifikante Verbesserung durch die Therapie mit *nab*-Paclitaxel nachgewiesen werden. Patientinnen, die mit *nab*-Paclitaxel behandelt wurden, hatten eine Gesamtansprechräte von 33% (95%-Konfidenzintervall [KI] 27,09–39,29) gegenüber 19% (95%-KI 13,58–23,76) unter konventionellem Paclitaxel ($p=0,001$). Dieser Vorteil zeigte sich konsistent und in ähnlichem Umfang in den durchgeführten Subgruppenanalysen. Er galt für Patientinnen mit vorheriger Anthrazyklintherapie in der adjuvanten und/oder metastasierten Situation (34 vs. 18%, $p=0,002$) oder nur in der metastasierten Situation (27 vs. 14%, $p=0,01$). Die Erhöhung der Ansprechräte wurde unabhängig von der Therapielinie bestätigt (Abb. 6). Mit *nab*-Paclitaxel betrug die Gesamtansprechräte für First-Line-Patientinnen 42% gegenüber 27% für die Behandlung mit konventionellem Paclitaxel ($p=0,029$). Bei den Patientinnen mit mindestens einer vorhergehenden Therapie lag sie bei 27% mit *nab*-Paclitaxel vs. 13% mit konventionellem Paclitaxel ($p=0,006$) [18].

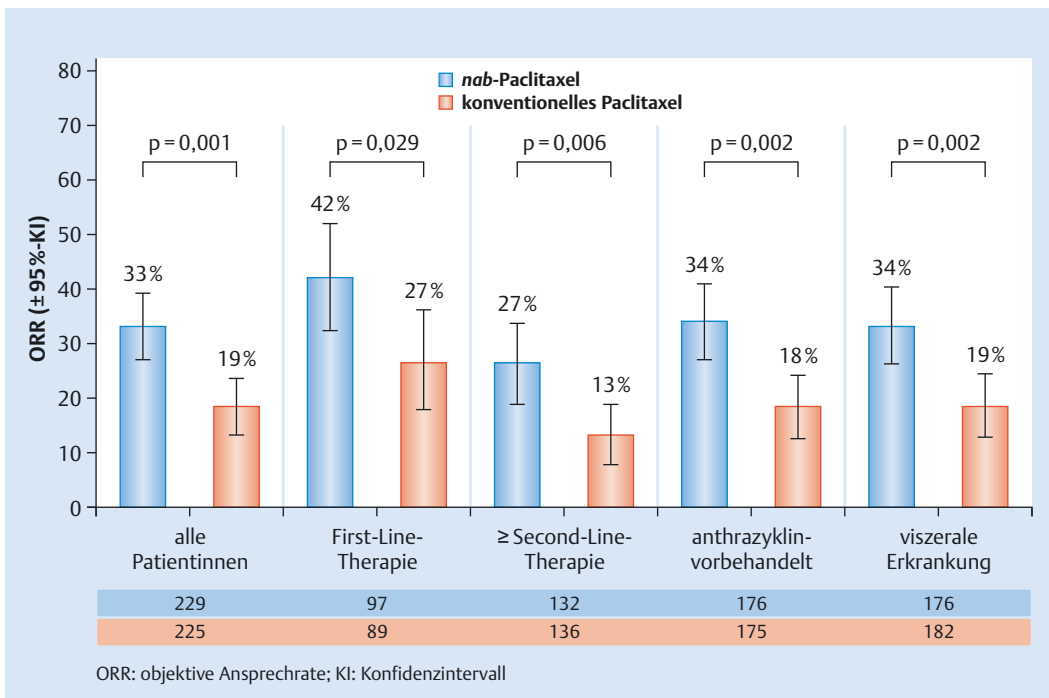


Abb. 6 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Ansprechraten (modifiziert nach [18]).

Zeit bis zum Tumoransprechen

Dabei war das maximale Ansprechen bei 91% der Patientinnen unter *nab*-Paclitaxel bereits in Zyklus 3 erreicht. Zum selben Zeitpunkt lag das beste Ansprechen bei 81% der Patientinnen unter konventionellem Paclitaxel vor [18]. In einer explorativen Analyse betrug die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen mit *nab*-Paclitaxel in der gesamten Studienpopulation und in den untersuchten Subgruppen (≥ 3 Metastasen, viszerale Erkrankung, 1st line, > 1st line) konsistent 6 Wochen [32].

Ausmaß des Ansprechens

In dieser Post-hoc-Analyse zeigte sich darüber hinaus, dass das mit *nab*-Paclitaxel erreichte Ansprechen ausgeprägter war als mit konventionellem Paclitaxel. Mit *nab*-Paclitaxel konnte eine mittlere Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen von 34,5% erreicht werden gegenüber einer Reduktion um 15,4% mit konventionellem Paclitaxel (Abb. 7) [32].

Zeit bis zur Progression

Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression konnte mit *nab*-Paclitaxel signifikant verlängert werden. Sie lag im Gesamtkollektiv bei 23,0 Wochen mit *nab*-Paclitaxel und bei 16,9 Wochen im Kontrollarm mit konventionellem Paclitaxel (Hazard Ratio [HR] 0,75; $p = 0,006$), in der Gruppe der Patientinnen mit mehr als einer Linie bei 20,9 vs. 16,1 Wochen (HR 0,73; $p = 0,02$) (Abb. 8) [18].

Gesamtüberleben

In der gesamten Studienpopulation wurde mit *nab*-Paclitaxel ein medianes Gesamtüberleben von 65,0 Wochen und mit konventionellem Paclitaxel von 55,7 Wochen erreicht. Dieser numerische Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Abb. 9). Ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 27% konnte mit *nab*-Paclitaxel bei den Patientinnen in 2. oder größerer Linie gezeigt werden (56,4 vs. 46,7 Wochen, HR = 0,73; $p = 0,024$) (Abb. 10) [18].

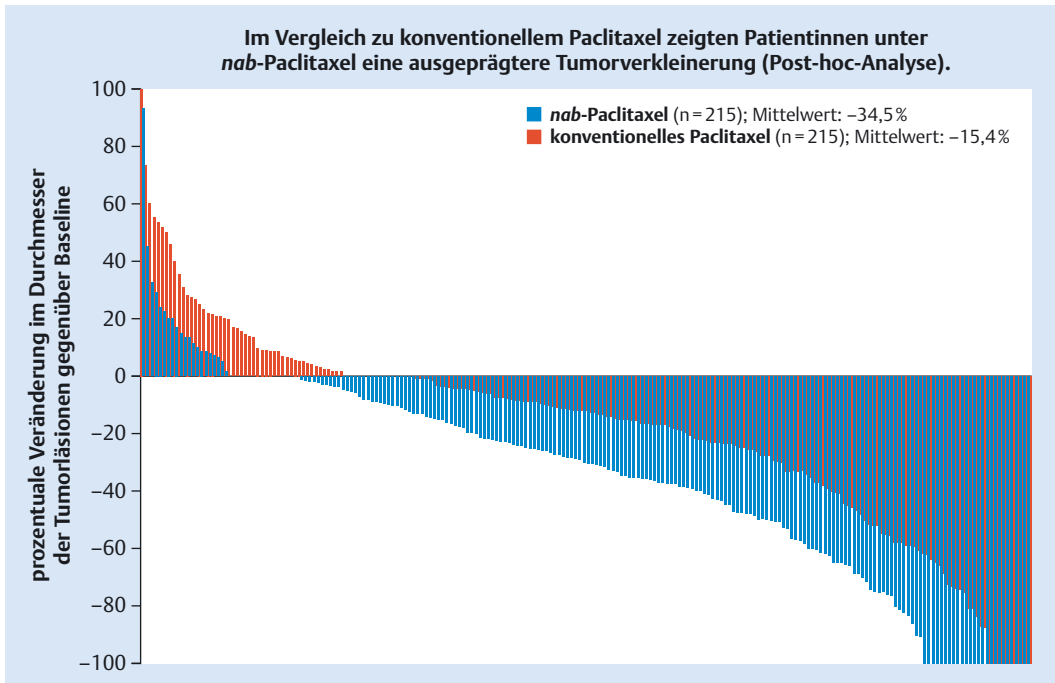


Abb. 7 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Ausmaß des Tumoransprechens (Ansprechtiefe) (modifiziert nach [32]).

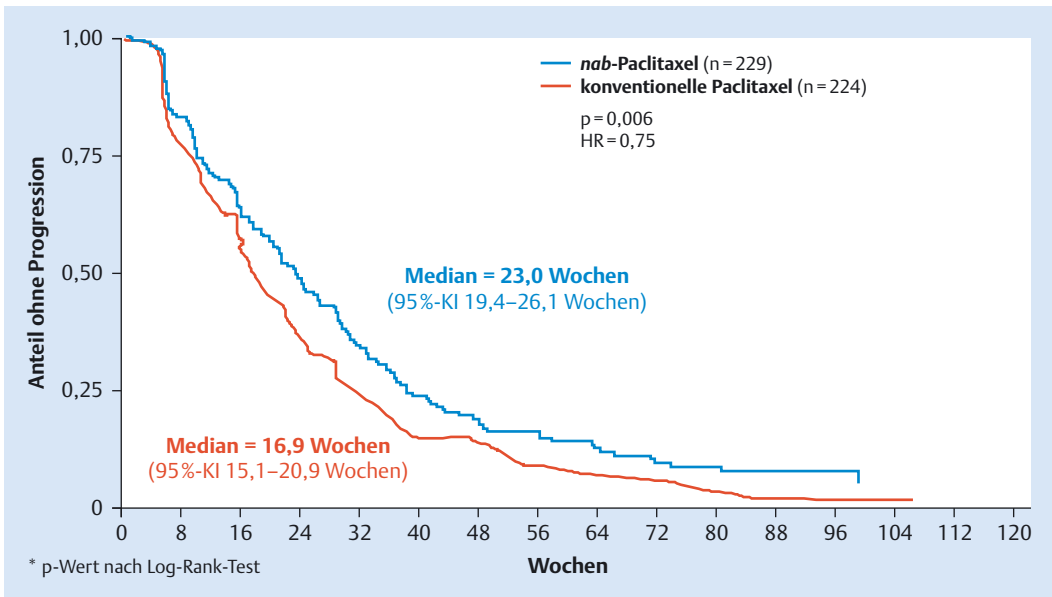


Abb. 8 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Zeit bis zur Progression (TTP) für das Gesamtkollektiv (modifiziert nach [18]).

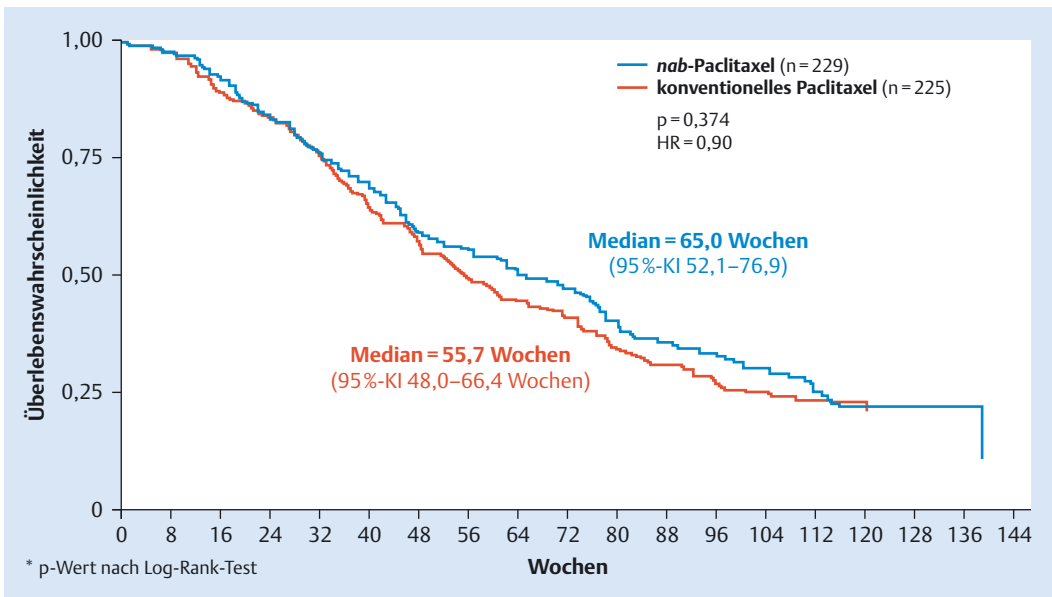


Abb. 9 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Gesamtüberleben (OS) nach ITT-Analyse für das Gesamtkollektiv (modifiziert nach [18]).

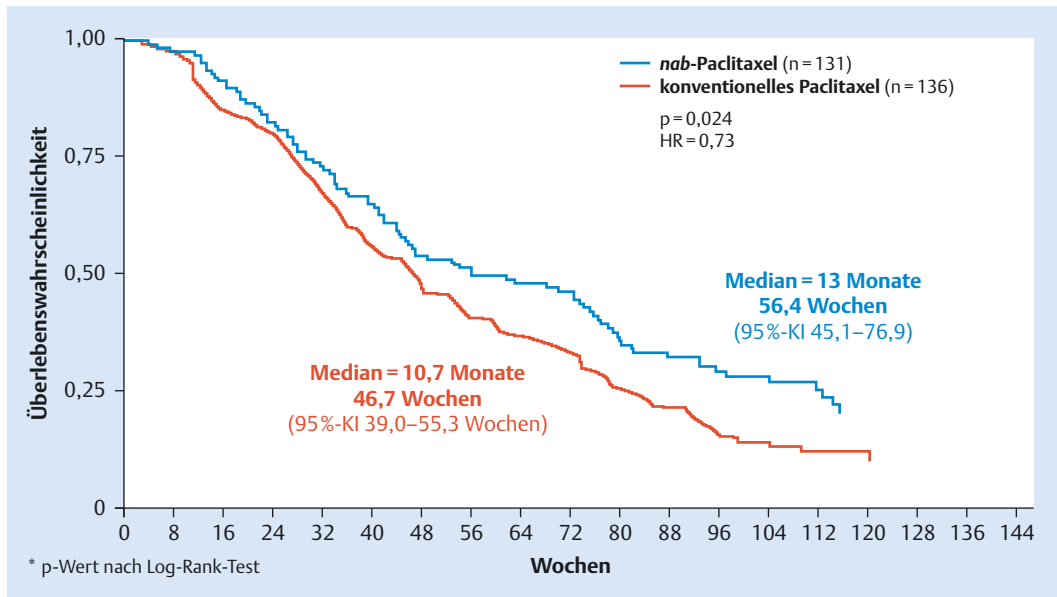


Abb. 10 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Gesamtüberleben (OS) bei > First-Line-Therapie (modifiziert nach [18]).

Sicherheit und Lebensqualität

Die mittlere Dosisintensität für Patientinnen im *nab*-Paclitaxel-Arm lag 49% höher als für Patientinnen mit konventioneller Paclitaxel-Behandlung. Dennoch gab es keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen beiden Armen [18].

nab-Paclitaxel wurde insgesamt gut vertragen. Grad-3- und Grad-4-Neutropenien traten unter *nab*-Paclitaxel seltener auf als unter konventionellem Paclitaxel (Grad 4 9 vs. 22% $p \leq 0,001$). Im *nab*-Paclitaxel-Arm entwickelten Patientinnen häufiger eine sensorische Neuropathie. Motorische Neuropathien und sensorische Neuropathien Grad 4 wurden nicht berichtet. Die Inzidenz an sensorischen Neuropathien Grad 3 betrug 10% im *nab*-Paclitaxel-Arm und 2% im Kontrollarm mit konventionellem Paclitaxel ($p < 0,001$). Dabei hatte die Neurotoxizität in beiden Armen eine unterschiedliche Qualität. Sie konnte im *nab*-Paclitaxel-Arm mit Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen gut beherrscht werden und bildete sich rascher zurück. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Schweregrad 2 und weniger dauerte unter *nab*-Paclitaxel im Median 22 Tage gegenüber 79 Tagen für konventionelles Paclitaxel [18, 31, 33].

Eine Subgruppenanalyse nach Alter der Patientin (<65 und ≥ 65 Jahre) zeigte vergleichbare Sicherheitsprofile für beide Gruppen. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in den Kategorien Neutropenie, Leukopenie, Übelkeit, Hyperglykämie und Flushing war unter *nab*-Paclitaxel deutlich geringer als mit konventionellem Paclitaxel [18].

Randomisierte Phase-III-Studie: *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel

Die Ergebnisse der Studie belegen einen klinischen Benefit für *nab*-Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

- Die Therapie mit *nab*-Paclitaxel resultierte in einem schnellen, effektiven und konsistenten Ansprechen.
- Gegenüber konventionellem Paclitaxel zeigten sich eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrate und eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression.
- Bei Patientinnen mit Vortherapie verlängerte sich das Gesamtüberleben mit *nab*-Paclitaxel signifikant bei einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 27%.
- Die Therapie mit *nab*-Paclitaxel wurde insgesamt gut vertragen.

1.2.2 Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel: randomisierte Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel vs. Docetaxel

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde neben der 3-wöchentlichen die wöchentliche Dosierung von *nab*-Paclitaxel als First-Line-Therapie evaluiert. Insgesamt 302 Patientinnen erhielten in der 4-armigen Studie entweder *nab*-Paclitaxel in einer Dosierung von 300 mg/m² alle 3 Wochen (q3w), in einer Dosierung von 100 mg/m² oder 150 mg/m² wöchentlich (d1, 8, 15 q28d [qw 3/4]) oder Docetaxel in der Dosierung von 100 mg/m² 3-wöchentlich (q3w) [19] (Abb. 11). Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (komplette Remission [CR] und partielle Remission [PR]), sekundäre Effektivitätspunkte waren Krankheitskontrollrate (CR und PR und stabile Erkrankung ≥ 16 Wochen = DCR), progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechdauer (DOR) und Gesamtüberleben (OS). Alle Effektivitätsanalysen basieren auf der ITT-Population [19, 20].

84% der Patienten hatten eine viszerale Erkrankung, 46% hatten zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten [19].

Ansprechen

Mit *nab*-Paclitaxel in wöchentlicher Dosierung von 100 und 150 mg/m² wurde eine höhere Ansprechrate erreicht als mit Docetaxel. Die Ansprechraten

lagen nach Beurteilung durch den unabhängigen Radiologen bei 45%, 49% vs. 35% ($p = 0,224$) [19]. Nach der Prüfarztbeurteilung gab es eine signifikante Steigerung der Ansprechrate mit *nab*-Paclitaxel in der wöchentlichen Dosierung von 100 mg/m² ($p < 0,001$) und 150 mg/m² ($p = 0,002$) im Vergleich zu der mit Docetaxel erreichten (63 und 74% vs. 39%) (Tab. 1) [34].

Ergebnisse einer explorativen Analyse weisen auf eine Dosisabhängigkeit des Ansprechens auf *nab*-Paclitaxel hin (Abb. 12) [32].

Die Krankheitskontrollrate war mit beiden wöchentlichen Dosierungen von *nab*-Paclitaxel signifikant erhöht im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel. Dies galt für die Prüfarztbeurteilung und für die Beurteilung durch den unabhängigen Radiologen. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtansprechrate und Krankheitskontrollrate zwischen der Therapie mit *nab*-Paclitaxel in der 3-wöchigen Dosierung und Docetaxel [19].

Progressionsfreies Überleben

Die Therapie mit *nab*-Paclitaxel in der wöchentlichen Dosierung von 150 mg/m² resultierte in einer signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens gegenüber der Therapie mit Docetaxel. Das galt sowohl für die Analyse nach Beurteilung durch den unabhängigen Radiologen (12,9 vs. 7,5 Monate, $p = 0,0065$; HR 0,495) als

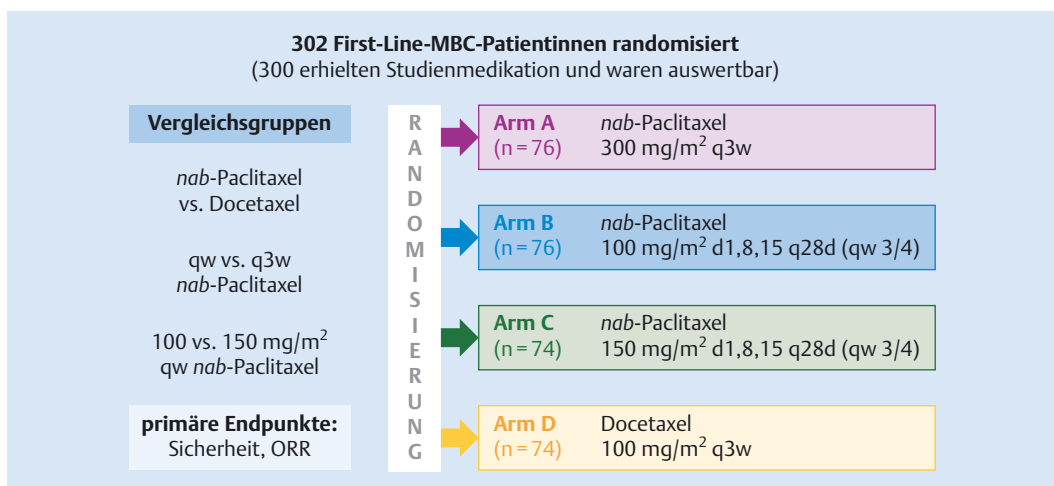


Abb. 11 Randomisierte Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel vs. Docetaxel bei First-Line-MBC: Design (modifiziert nach [19]). MBC = metastasiertes Mammakarzinom

Tabelle 1 Randomisierte Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel vs. Docetaxel: finale Auswertung Effektivität (nach [19, 20]).

	<i>nab</i> -Paclitaxel			Docetaxel			
Effektivität	300 mg/m ² q3w (n = 76) A	100 mg/m ² qw 3/4 (n = 76) B	150 mg/m ² qw 3/4 (n = 74) C	100 mg/m ² q3w (n = 74) D	p-Wert	Hazard Ratio	
Prüfarztbeurteilung							
ORR n (%)	35 (46)	48 (63)	55 (74)	29 (39)	gesamt: < 0,001 ^a C vs. D: < 0,001 B vs. D: 0,002	nicht zutreffend	
DCR n (%)	55 (72)	63 (83)	67 (91)	51 (69)	gesamt: 0,007 ^a C vs. D: 0,005 B vs. D: 0,009	nicht zutreffend	
PFS* (Monate)	10,9	7,5	14,6	7,8	gesamt: 0,008 ^b C vs. D: 0,012	C vs. D: 0,568	
Beurteilung durch unabhängigen Radiologen							
ORR	28 (37)	34 (45)	36 (49)	26 (35)	gesamt: 0,224 ^a	nicht zutreffend	
DCR n (%)	52 (68)	57 (75)	59 (80)	43 (58)	gesamt: 0,027 ^a C vs. D: 0,017 B vs. D: 0,009	nicht zutreffend	
PFS* (Monate)	11,0	12,8	12,9	7,5	gesamt: 0,0498 ^b C vs. D: 0,0065	C vs. D: 0,495	
OS* (Monate)	27,7	22,2	33,8	26,6	gesamt: 0,047 ^b C vs. B: 0,008 C vs. D: n. s.	C vs. B: 0,575 C vs. D: 0,688	

* mediane Werte für PFS und OS; ORR = objektive Ansprechrte, Gesamtansprechrte; DCR = Krankheitskontrollrate = Patienten mit bestätigtem Ansprechen und mit stabiler Erkrankung ≥ 16 Wochen; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; ^anach Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Studienzentrum; ^bnach Log-Rank-Test; n. s. = nicht signifikant

auch für die nach Prüfarztbeurteilung (14,6 vs. 7,8 Monate, p = 0,012; HR = 0,568) (Tab. 1) [19, 20, 34].

100 mg/m² erreichte statistische Signifikanz (HR 0,575; p = 0,008) [20, 34].

Gesamtüberleben

In der finalen Analyse des Gesamtüberlebens betrug das mediane Gesamtüberleben mit *nab*-Paclitaxel in der wöchentlichen Dosierung von 150 mg/m² 33,8 Monate, mit *nab*-Paclitaxel in der wöchentlichen Dosierung von 100 mg/m² 22,2 Monate, 27,7 Monate für *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 300 mg/m² alle 3 Wochen und 26,6 Monate für die 3-wöchentliche Gabe von 100 mg/m² Docetaxel (Abb. 11). Der Unterschied zwischen *nab*-Paclitaxel 150 mg/m² vs. *nab*-Paclitaxel

Sicherheit

Unter Docetaxel traten häufiger Fatigue, Neutropenie oder febrile Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Es gab keinen Fall einer peripheren Neuropathie vom Schweregrad 4. Insgesamt war die Inzidenz von sensorischen Neuropathien in allen Armen vergleichbar [19, 20]. Sensorische Neuropathien vom Schweregrad 3 traten am häufigsten unter *nab*-Paclitaxel 150 mg/m² (22%) und unter *nab*-Paclitaxel 300 mg/m² (21%) auf [20]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neuropathie

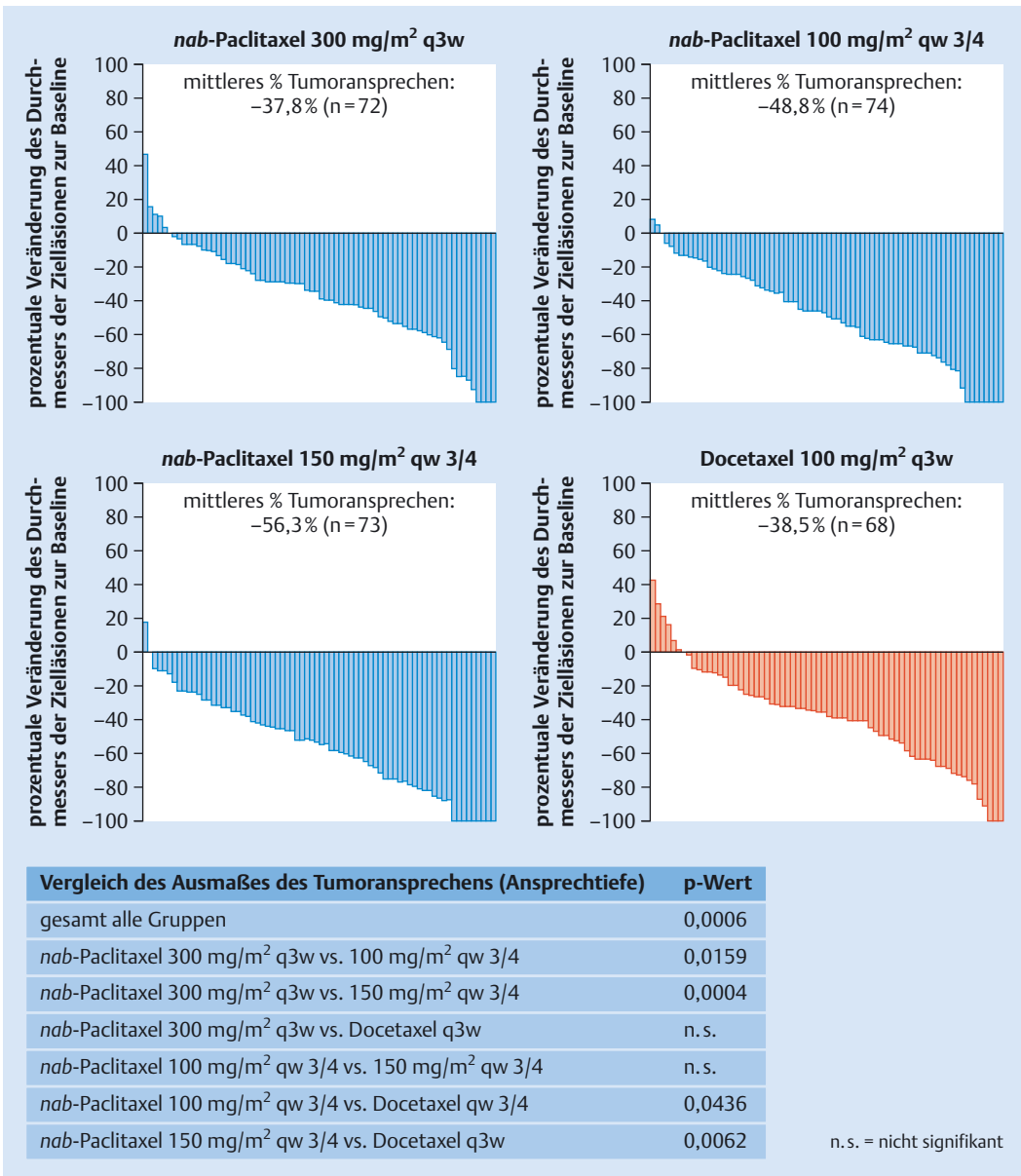


Abb. 12 Randomisierte Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel vs. Docetaxel: Dosisabhängigkeit des Ansprechens auf *nab*-Paclitaxel (modifiziert nach [19, 32]).

vom Grad 3 betrug 151 (300 mg/m²), 189 (100 mg/m²) und 162 (150 mg/m²) Tage für *nab*-Paclitaxel und 176 Tage für Docetaxel. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Grad 2 und weniger war in al-

len *nab*-Paclitaxel-Armen kürzer und lag im Median bei 22 (300 mg/m²), 22 (100 mg/m²) und 20 (150 mg/m²) Tagen für *nab*-Paclitaxel im Vergleich zu 41 Tagen für Docetaxel (p = 0,154) [20].

**Randomisierte Phase-II-Studie
nab-Paclitaxel vs. Docetaxel**

Die Ergebnisse der Studie zeigen einen klinischen Benefit für wöchentlich verabreichtes *nab*-Paclitaxel als Erstlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

- Die Therapie mit *nab*-Paclitaxel resultierte in einem schnellen, effektiven und konsistenten Ansprechen.
- Für wöchentlich verabreichtes *nab*-Paclitaxel zeigte sich eine bessere Effektivität und Sicherheit als für die Therapie mit Docetaxel.
- In der wöchentlichen Dosierung von 150 mg/m² wurde mit *nab*-Paclitaxel gegenüber einer Erstlinientherapie mit 100 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 5 Monate sowie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7 Monate erreicht.

**1.2.3 Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel:
Phase-II-Studie bei MBC
nach Taxanvorbehandlung**

Weitere Ergebnisse zur wöchentlichen Anwendung von *nab*-Paclitaxel liegen aus einer Phase-II-Studie mit 2 Kohorten von ausgedehnt vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzi-

nom vor, deren Erkrankung taxanrefraktär war. Dabei musste die Erkrankung während einer laufenden Therapie mit den konventionellen Taxanen Paclitaxel oder Docetaxel progredient gewesen sein oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer adjuvanten Therapie mit Taxanen aufgetreten sein.

106 Patientinnen, die im Median bereits 3 Chemotherapien (Range 0–7) zuvor erhalten hatten, wurden mit *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen behandelt. Aufgrund der exzellenten Verträglichkeit dieser Dosierung erhielt eine 2. Kohorte von 75 Patientinnen *nab*-Paclitaxel im gleichen Schema in der Dosierung von 125 mg/m² (Abb. 13) [21].

Effektivität

Die Gesamtansprechrate lag bei 14% für die Dosierung von 100 mg/m² und bei 16% für die 125 mg/m². Krankheitskontrollraten von 26 und 37% wurden erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3 bzw. 3,5 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 9,2 und 9,1 Monaten. Es zeigte sich kein Unterschied im Überleben zwischen Patientinnen, die eine stabile Erkrankung von 16 Wochen und mehr erreicht hatten, und Patientinnen mit einem bestätigten Ansprechen (Abb. 14).

Die Patienten erhielten im Median 15,2 Dosen in der 100-mg/m²-Kohorte und 13,1 Dosen in der 125-mg/m²-Kohorte. Dies entsprach einer medi-

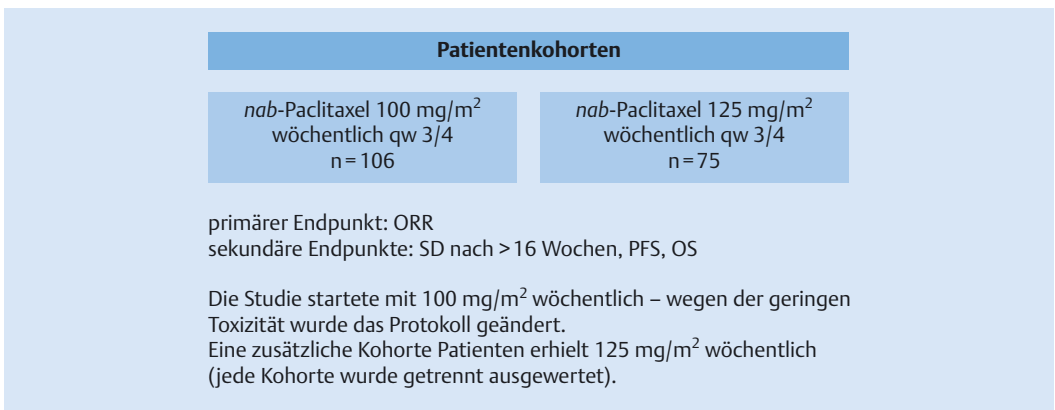


Abb. 13 Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel wöchentlich beim taxanrefraktären metastasierten Mammakarzinom: Studiendesign (modifiziert nach [21]).

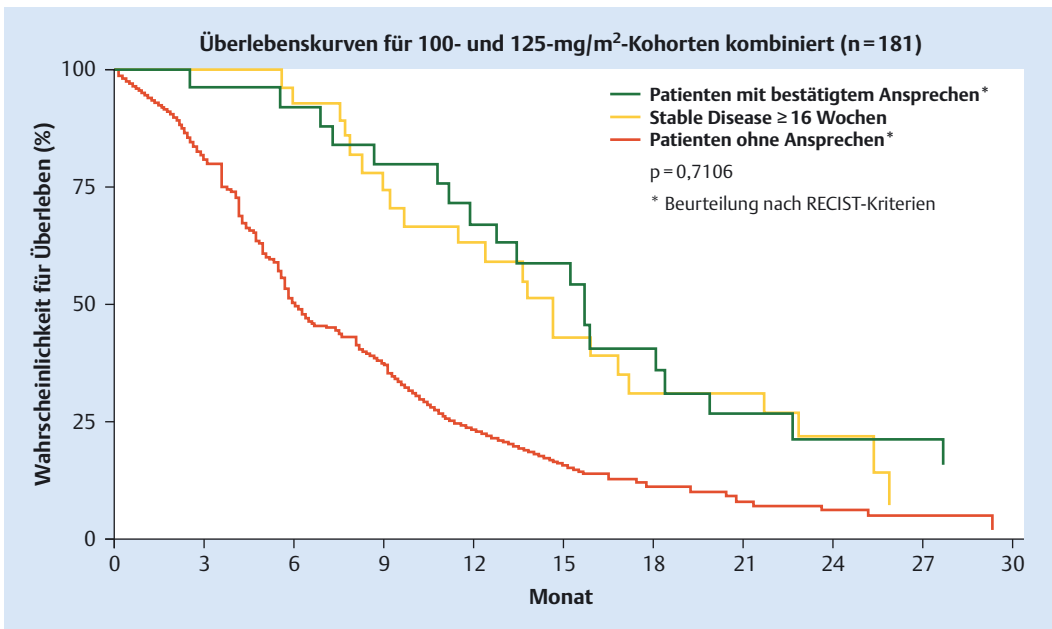


Abb. 14 Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel beim taxanrefraktären MBC: Gesamtüberleben von Patienten mit bestätigtem Ansprechen und stabiler Erkrankung (SD) über ≥ 16 Wochen (modifiziert nach [21]).

anen kumulativen Gesamtdosis von 900,5 mg/m² und 1125 mg/m² [21].

Sicherheit

Nab-Paclitaxel wurde insgesamt gut vertragen (Tab. 2). Neun Patientinnen (8%) in der 100-mg/m²- und 14 (19%) in der 125-mg/m²-Kohorte entwickelten eine sensorische Neuropathie vom Schweregrad 3. Diese trat im Median nach 5 bzw. 3 Zyklen Therapie auf. Bei Patientinnen, bei denen die periphere Neuropathie Grund für eine Unterbrechung der Behandlung war, konnte diese nach einer Verzögerung von 1–2 Wochen in reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden. Neuropathien vom Schweregrad 4 wurden nicht beobachtet. Es gab keine schwerwiegenden Hypersensitivitätsreaktionen. Neutropenien und Leukopenien vom Schweregrad 4 traten in weniger als 5% auf [21].

Phase-II-Studie: *nab*-Paclitaxel nach Taxanvorbehandlung

- In früheren Linien erreicht *nab*-Paclitaxel eine höhere Effektivität.
- Wöchentliches *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 100 und 125 mg/m² erzielte selbst bei vortherapierten, unter konventioneller Taxantherapie progredienten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine gute Wirksamkeit.
- Die gute Verträglichkeit der Therapie mit wöchentlich verabreichtem *nab*-Paclitaxel zeigte sich u. a. in einer geringen Myelosuppression und einer niedrigen Rate von Behandlungsabbrüchen aufgrund peripherer Neuropathie.

Tabelle 2 Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel wöchentlich beim taxanrefraktären metastasierten Mammakarzinom.

unerwünschtes Ereignisse ^a	100 mg/m ² qw 3/4		125 mg/m ² qw 3/4	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
hämatologische Toxizität (%)				
Leukopenie	19	< 1	33	3
Neutropenie (ohne G-CSF)	14	4	31	3
nichthämatologische Toxizität (%)				
Fatigue	5	0	12	0
periphere Neuropathie	8*	0	19 [#]	0
Nausea	4	0	3	0
Diarrhö	< 1	0	5	0
Erbrechen	3	0	1	0
Alopezie	0	0	0	0

Vorbestehende Grad 1 Neuropathie bei: * 41% und [#] 35% der Patienten, ^a Einteilung der Schweregrade nach NCI CTC. Von 23 Patienten mit sensorischer Neuropathie Grad 3 wurden 15 (65%) Patienten mit einer niedrigeren *nab*-Paclitaxel-Dosis weiterbehandelt. Es wurden keine schweren Hypersensitivitätsreaktionen beobachtet, obwohl in beiden Gruppen keine Prämedikation erfolgte (nach Blum et al. [21]).

2 Fallbeispiele für die Anwendung von *nab*-Paclitaxel im klinischen Alltag

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Lück, Hannover; PD Dr. med. Sherko Kümmel, Essen

Es fällt schwer, die berichteten Fälle in thematische Kategorien einzuteilen. Jeder Fall ist anders und soll im Folgenden für sich alleine stehen. Dennoch lassen sich ein paar Grundthemen der Therapie mit *nab*-Paclitaxel erkennen (Tab. 3).

Die Autoren setzen *nab*-Paclitaxel ein, wenn ein hoher Remissionsdruck vorliegt und ein schnelles und verlässliches Ansprechen wichtig ist, sei es bei einem ausgedehnten Lokalbefund, einer hohen Tumormast oder einer viszeral metastasierten Erkrankung. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Tumorsubtyp und einer adjuvanten Taxanvortherapie. Allerdings wird gerade bei der Chemotherapie des tripelnegativen Mammakarzinoms aufgrund seines spezifischen Wirkmechanismus eine besondere Rationale für *nab*-Paclitaxel abgeleitet.

Die Fälle der Patientinnen, die unter der Therapie mit konventionellem Paclitaxel eine Arzneimittelreaktion oder eine Nebenwirkung aufgrund der notwendigen Kortikoidmedikation entwickelt hatten, machen den Vorteil der lösungsmittelfreien Anwendung von *nab*-Paclitaxel ohne die daraus resultierende zwingende Indikation für eine Prämedikation deutlich.

Die Patientinnen erhielten zumeist eine Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel. In einigen Fällen wurden in Anlehnung an publizierte Daten Kombinationen mit Anti-HER2-Therapie, Bevacizumab oder Gemcitabin verabreicht.

Die Fälle sind gute Beispiele für die flexible Dosierung von *nab*-Paclitaxel, das hier überwiegend

wöchentlich eingesetzt wird. Die Dosierung wird abhängig von einem etwaigen Kombinationspartner und vom Allgemeinzustand der Patientin gewählt. Vor dem Hintergrund der linearen Dosis-Wirkungsbeziehung wird bei guter Verträglichkeit unter einer niedrig gewählten Initialdosis auch eine Steigerung der Dosierung von *nab*-Paclitaxel erwogen. Dosisreduktionen sind effektive Maßnahmen im Nebenwirkungsmanagement.

Insgesamt bestätigen die Fälle das bekannte Nebenwirkungsprofil von *nab*-Paclitaxel und zeigen, wie man adäquat auf Nebenwirkungen reagiert. Dies wurde insbesondere für das Management der peripheren Neuropathie deutlich.

Die Autoren verfolgten 2 gleichberechtigte, jedoch unterschiedliche Strategien für die palliative Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel. Die einen behandelten bis zum besten Ansprechen, andere bis zur Progression, wobei die längste berichtete Therapiedauer mit *nab*-Paclitaxel 17 Zyklen über 15 Monate betrug.

Natürlich erhebt die Auswahl dieser 9 Fälle keinen Anspruch auf Repräsentativität. Dennoch kann unterstellt werden, dass die Autoren Fälle ausgewählt haben, die nach ihrer Auffassung typisch sind für die Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms mit *nab*-Paclitaxel. In diesen subjektiv ausgewählten Fällen resultierte sie aufgrund einer raschen, guten und nachhaltigen Wirksamkeit bei guter Handhabbarkeit in einem fassbaren klinischen Nutzen für die Patientinnen.

Tabelle 3 Spezifische Aspekte der Fallberichte.

Aspekt	Fall								
	1 (S. 17)	2 (S. 21)	3 (S. 24)	4 (S. 27)	5 (S. 30)	6 (S. 32)	7 (S. 35)	8 (S. 38)	9 (S. 40)
Startdosierung <i>nab</i> -Paclitaxel (in mg/m ² , Therapieregime)	125, qw3/4	125, qw3/4	100, qw3/4	125, qw3/4	125, qw2/3	150, qw3/4	150, qw	100, qw3/4	100, qw2/3
<i>nab</i> -Paclitaxel Dosierungsänderung	✓	✓	✓				✓		
hormonrezeptorpositives, HER2-negatives Mammakarzinom	✓	✓	✓						
tripelnegatives Mammakarzinom				✓	✓	✓	✓		
HER2-positives Mammakarzinom							✓	✓	✓
hohe Tumorlast/hoher Remissionsdruck	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓
viszerale Metastasierung	✓		✓	✓	✓			✓	✓
Taxan nach Taxanvorbehandlung					✓	✓			
First-Line	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓
> First-Line			✓						
Reaktion auf Paclitaxel-Therapie oder Prämedikation	✓	✓				✓			✓
<i>nab</i> -Paclitaxel-Monotherapie	✓		✓			✓			
<i>nab</i> -Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab		✓		✓	✓				
<i>nab</i> -Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin							✓		
<i>nab</i> -Paclitaxel in Kombination mit Anti-HER2-Therapie								✓	✓
Neutropenie	✓		✓	✓	✓				
periphere Neuropathie	✓	✓				✓		✓	

Fall 1

71-jährige Patientin mit metastasiertem hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom in reduziertem Allgemeinzustand bei tumorbedingter Symptomatik

PD Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Hormonrezeptorpositives, HER2-negatives Mammakarzinom, hohe Tumorlast, viszerale Metastasierung, First-Line-Chemotherapie, Arzneimittelreaktion auf konventionelle paclitaxelbasierte Therapie, Dosisanpassung *nab*-Paclitaxel, Nebenwirkungsmanagement Neutropenie und periphere Neuropathie

Anamnese

1999 war bei einer damals 59-jährigen Patientin ein hormonrezeptorpositives (ER 12/12, PR 9/12, HER2 1+), HER2-negatives Mammakarzinom links (pT2, pN1a [1/14 Lymphknoten], G2, R0, L0, V0, Pn0) diagnostiziert worden. Es erfolgte eine Ablatio mit Expandereinlage und Lymphadenektomie. Im 2. Schritt wurde links ein Implantat eingelegt und eine Reduktionsplastik rechts vorgenommen. Die Patientin erhielt über 5 Jahre eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen. Die weitere Nachsorge war unauffällig.

Im Dezember 2010 kam es dann zur notfallmäßigen stationären Aufnahme der Patientin mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, Kachexie und einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand

(KPS 70–80%). In der Bildgebung fand sich eine ausgeprägte intraabdominelle lymphatische und peritoneale Metastasierung mit Befall weiter Teile des Dünn- und Dickdarmmesos im Sinne eines „Omental Cake“ sowie Aszites (Abb. 15). Die in der Zytologie nachgewiesenen Zellen passten zum bekannten Mammakarzinom (ER-positiv, PR-positiv, HER2-negativ).

Im Januar 2011 wurde mit einer Chemotherapie mit konventionellem Paclitaxel begonnen. Geplant war die Verabreichung in wöchentlicher Dosierung von 80 mg/m². Unter der 1. Gabe kam es zu einer schweren allergischen Reaktion mit Atemnot, Tachykardie und Flush.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Die Therapie wurde daraufhin mit *nab*-Paclitaxel fortgesetzt. *Nab*-Paclitaxel wurde in der Dosierung 125 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 alle 28 Tage verabreicht. Die Patientin erhielt insgesamt 5 Zyklen (14 Gaben). Darunter zeigte sich schon nach 3 Gaben eine deutliche klinische Besserung. Sie musste sich nicht mehr erbrechen. Der Stuhlgang normalisierte sich.



Abb. 15 CT-Abdomen bei Erstdiagnose mit Darstellung der ausgeprägten peritonealen Metastasierung.

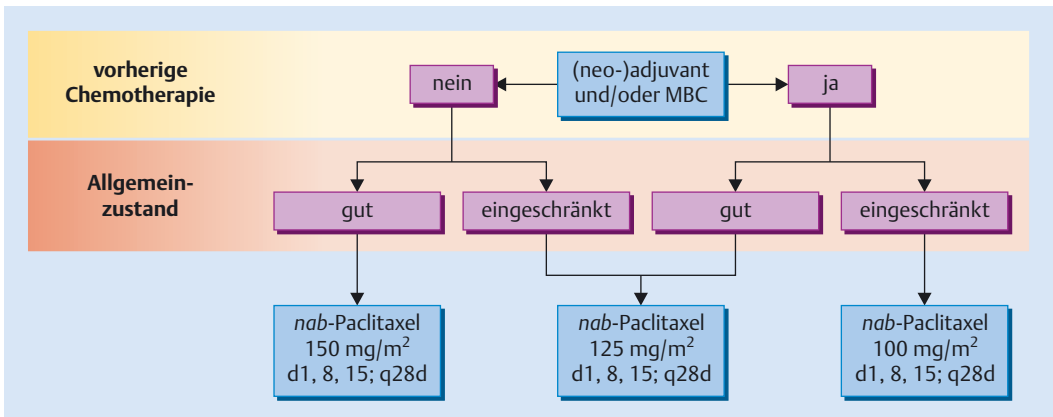


Abb. 16 Dosierungen für die wöchentliche Anwendung von *nab*-Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom (modifiziert nach [35]).

Weitere allergische Reaktionen traten nicht auf. Nach der Gabe am Tag 1 des 2. Zyklus kam es zu einer Neutropenie Grad 3, die mit Gabe von G-CSF am Tag 3 und 4 gut behandelt werden konnte. Nach der 4. Gabe von *nab*-Paclitaxel trat eine Neuropathie Grad 1–2 auf. Diese nahm im weiteren Therapieverlauf zu. Nach der 8. Gabe bestand eine Neuropathie Grad 2–3. Die Therapie wurde mit einer auf 100 mg/m² reduzierten Dosierung von *nab*-Paclitaxel fortgeführt. Darunter trat keine weitere Verschlechterung auf. Im Mai 2011 wurde die Chemotherapie nach weiteren 2 Zyklen (6 Gaben) *nab*-Paclitaxel wegen Therapiemüdigkeit der Patientin abgebrochen. Die Patientin erhielt als weitere systemische Therapie zunächst für 3 Monate eine endokrine Therapie mit Letrozol. Hierunter bildete sich die periphere Polyneuropathie bis auf Grad 0 innerhalb von 4 Wochen komplett zurück. Bei einem dann diagnostizierten Progress erhielt die Patientin Capecitabin.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Die Patientin hatte eine hormonrezeptorpositive Erkrankung und bisher keine systemische Therapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten. Die ausgeprägte tumorbedingte klinische Symptomatik erforderte eine rasch wirksame, effektive Therapie.

Wir stellten daher die Indikation für eine First-Line-Chemotherapie mit einem Taxan. Mit *nab*-Paclitaxel, das aufgrund der Hypersensitivitätsreaktion auf konventionelles Paclitaxel verabreicht wurde, zeigte sich bereits nach einem Zyklus ein deutliches klinisches Ansprechen. Aus den randomisierten Studien ist bekannt, dass mit einer Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel ein rasches Ansprechen erreicht werden kann. In der Zulassungsstudie betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen auch für Patienten mit mehr als 3 Metastasen und mit viszeraler Erkrankung 6 Wochen [32].

Es gibt verschiedene Optionen für die wöchentliche Dosierung von *nab*-Paclitaxel. In der Erstlinie wurden die Dosierungen von 150 mg/m², 125 mg/m² und 100 mg/m² überprüft [19,20,29]. Für die wöchentlichen Dosierungen von 125 mg/m² und 100 mg/m² gibt es Daten bei mehrfach vorbehandelten taxan-refraktären Patientinnen [21]. In Anbetracht des Allgemeinzustands der Patientin hatten wir uns dafür entschieden, die Therapie mit *nab*-Paclitaxel mit der wöchentlichen Dosierung von 125 mg/m² zu beginnen. Dies deckt sich mit den Empfehlungen einer deutschen Expertengruppe [35] (Abb. 16). Auch wenn wir im weiteren Verlauf die Dosis um eine Stufe reduzierten, ist davon auszugehen, dass die Patientin auch weiter von der Therapie mit *nab*-Paclitaxel profitierte. In einer Subgruppenanalyse der randomisierten Phase-II-Studie *nab*-Paclitaxel vs. Docetaxel konnte für

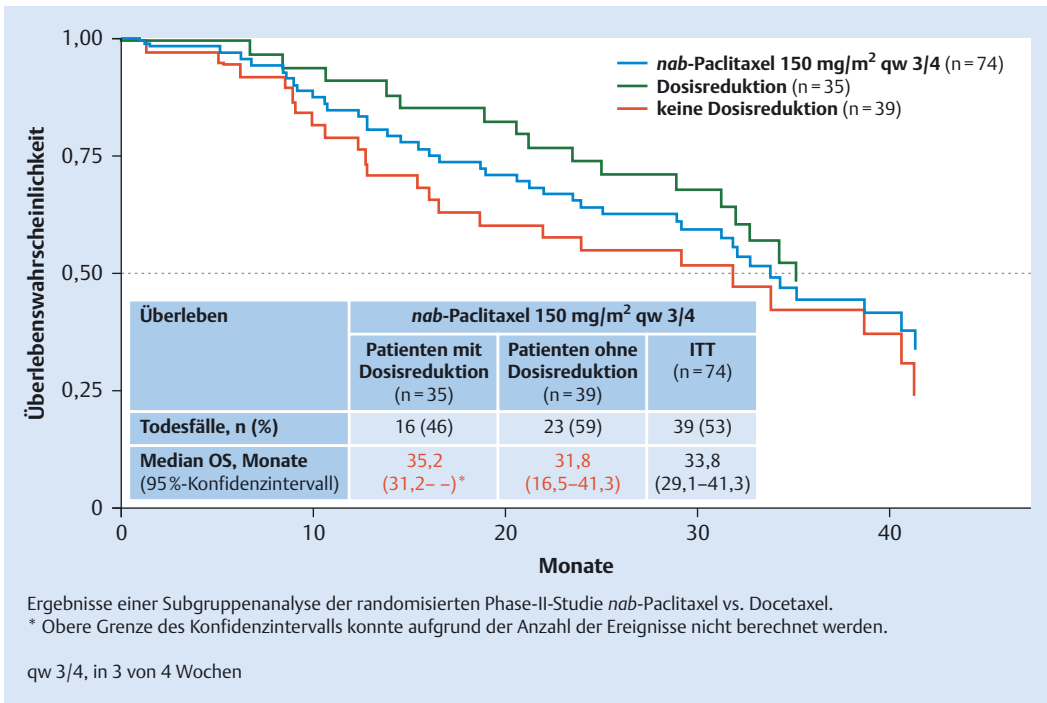


Abb. 17 Dosisreduktion von nab-Paclitaxel und Gesamtüberleben (modifiziert nach [36]).

die 150-mg/m²-Dosierung von nab-Paclitaxel gezeigt werden, dass eine Dosisreduktion im Therapieverlauf nicht zu einer Einschränkung hinsichtlich des Gesamtüberlebens führte (Abb. 17) [36].

Die Therapie mit nab-Paclitaxel wurde ohne Prämedikation verabreicht. Es kam dennoch nicht zu einer Hypersensitivitätsreaktion. Das entspricht den Erfahrungen aus den vorliegenden Studien [18–20] sowie von Patienten, die zuvor eine Hypersensitivitätsreaktion unter konventionellem Paclitaxel oder Docetaxel erlitten hatten [37].

In der Zulassungsstudie waren unter der Therapie mit 3-wöchentlichem nab-Paclitaxel Neutropenie, sensorische Neuropathie, Myalgie, Arthralgie, Leukopenie und Fatigue die am häufigsten auftretenden schweren unerwünschten Ereignisse (Grad 3 und 4) [18–20]. Patientinnen ≥ 65 Jahre hatten ein ähnliches Sicherheitsprofil wie jüngere Patientinnen [18,38]. Unsere Patientin entwickelte zwei dieser Nebenwirkungen. Die nach Gabe von nab-Paclitaxel an Tag 1 des zweiten Zyklus auftretende Neutropenie Grad 3 konnte mit G-CSF gut behan-

delt werden. Die nach der 8. Gabe bestehende Neuropathie Grad 2–3 verschlechterte sich nach Reduktion der Dosis von nab-Paclitaxel nicht weiter. Dabei bestätigte sich die unterschiedliche Qualität dieser peripheren Neuropathie im Vergleich zu der unter konventionellen lösungsmittelbasierten Taxanen auftretenden Neuropathie. In den randomisierten Studien zeigte sich unter adäquatem Nebenwirkungsmanagement eine rasche Besserung dieser Toxizität. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Grad 2 und weniger betrug für die 3-wöchentliche Dosierung von 260 mg/m² [18] und die wöchentliche Dosierung von 100 mg/m² 22 Tage [20] und 20 Tage für die Dosierung von 150 mg/m² [20]. Für die Therapie mit konventionellem Paclitaxel lag dieses Intervall im Median bei 79 Tagen (Abb. 18) [31,33]. Die neurologische Symptomatik unserer Patientin bildete sich innerhalb von 4 Wochen komplett zurück.

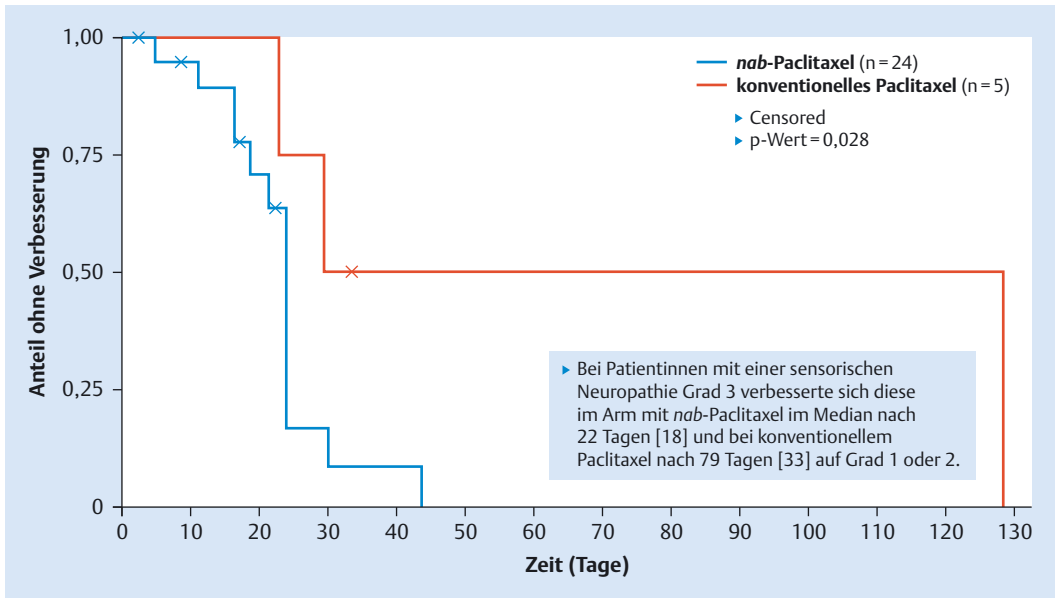


Abb. 18 Zeit bis zur Verbesserung auf Grad 1 oder 2 bei Patientinnen mit einer sensorischen Neuropathie Grad 3 in der Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. Paclitaxel (modifiziert nach [18, 31, 33]).

Fall 2

64-jährige Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen und primär metastasierten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom in reduziertem Allgemeinzustand bei tumorbedingter Symptomatik

Dr. med. Beyhan Ataseven, Essen

Hormonrezeptorpositives HER2-negatives Mammakarzinom, hoher Remissionsdruck, First-Line Chemotherapie, Arzneimittelreaktion auf konventionelle paclitaxelbasierte Therapie, *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab, Dosisanpassung *nab*-Paclitaxel, Nebenwirkungsmanagement periphere Neuropathie

Anamnese

Im August 2013 stellte sich eine 64-jährige Patientin mit einem weit fortgeschrittenen Lokalbefund bei großem Tumor und flächiger Rötung und Schwellung der Haut über dem Tumor sowie entlang der gesamten rechten seitlichen Thoraxwand vor. Sie klagte über ausgeprägte, tumorbedingte Schmerzen im Bereich der rechten Thorax- und Bauchwand sowie über diffuse Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule. Es bestand eine deutliche Ruhedyspnoe. Die Patientin präsentierte sich in einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG PS1–2).

Histologisch zeigte sich ein invasiv duktales, hormonrezeptorpositives, HER2-negatives Mammakarzinom (ER 90%, PR 60%, HER2 1+, Ki67 40%). In den weiteren Staging-Untersuchungen fanden sich beidseitige Pleuraergüsse bei pleuralen Verdickungen, hochsuspekta mediastinale und hiläre Lymphknoten sowie metastasenverdächtige Läsionen in der Leber. In der Ganzkörperknochenszintigrafie wurde eine diffuse Metastasierung in der Wirbelsäule jedoch ohne Frakturgefahr nachgewiesen. Weitere nicht onkologische Begleiterkrankungen waren eine arterielle Hypertonie sowie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus vom Typ II.

Es erfolgte zunächst eine Pleuradrainagen-Anlage beidseits, bei der über 2 Tage links 1,5 l und

rechts 1 l malignen Erguss abgeleitet wurden. Gleichzeitig wurde eine Schmerzmedikation mit Morphinderivaten und Metamizol eingeleitet. Von einer Operation des Lokalbefunds in der Mamma/Thoraxwand wurde aufgrund der großen Ausdehnung, die nicht ohne größere plastische Schwenklappendefektdeckung zu versorgen gewesen wäre, abgesehen.

Im September 2013 begannen wir eine Erstlinientherapie mit Taxan und Bevacizumab und entschieden uns analog der Empfehlungen der AGO [39] für wöchentliches konventionelles Paclitaxel (80 mg/m², q1w) und Bevacizumab (15 mg/kg, q3w). Die Patientin fühlte sich zu schwach für eine sofortige nach der zahnärztlichen Untersuchung angezeigte Sanierung des Zahnstatus in Form der Extraktion von 4 Zähnen. Daher musste der Beginn der indizierten osteonkologischen Therapie aufgeschoben werden. Anfang November 2013, gut 3 Wochen nach der 2. Bevacizumabgabe und 2 Wochen nach der letzten Paclitaxelgabe, konnte die Zahnextraktion durchgeführt werden. Ende November sollte die Paclitaxeltherapie wieder aufgenommen werden. Unter der Infusion der 7. Gabe von konventionellem Paclitaxel erlitt die Patientin dann eine Hypersensitivitätsreaktion vom Schweregrad 2 mit Flush, Übelkeit, Hypertonie und Schmerzen im Rücken. Die Symptomatik ließ sich nach sofortigem Abstellen der Infusion und Substitution mit Kortison nur zögerlich beheben. Konsekutiv zeigte sich eine Hyperglykämie und Hypertonie.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Die Therapie wurde daraufhin im Dezember 2013 mit *nab*-Paclitaxel fortgesetzt. *Nab*-Paclitaxel wurde in der Dosierung 125 mg/m² an den Tagen 1, 8,

15 alle 28 Tage anvisiert. Bevacizumab wurde in unveränderter Dosierung weitergeführt. Bei bestehender Hypokalzämie wurde eine Therapie mit Zoledronsäure bei gleichzeitiger Kalziumsubstitution begonnen.

Nach 3 Gaben *nab*-Paclitaxel (und 7 vorherigen Gaben konventionellem Paclitaxel) entwickelte die Patientin eine Polyneuropathie vom Schweregrad 2–3. Wir reduzierten daher die Dosis von *nab*-Paclitaxel auf 100 mg/m². Darunter zeigte sich die Polyneuropathie stabil bei Grad 2.

Im Februar 2014 erfolgte nach 13 Taxangaben (7 × konventionelles Paclitaxel, 6 × *nab*-Paclitaxel) ein Restaging. Bei unverändertem Befund der Lebermetastasierung zeigte sich eine Größenabnahme der pulmonalen und mediastinalen Lymphknoten. Auch die Knochenmetastasierung zeigte sich etwas rückläufig. Der Allgemeinzustand der Patientin hatte sich deutlich gebessert. Die Schmerzsymptomatik war geringer. Die Patientin wünschte zu diesem Zeitpunkt eine Chemotherapiepause. Wir setzten aufgrund des positiven Hormonrezeptorstatus die systemische Therapie mit Letrozol in Kombination mit Bevacizumab und Zoledronsäure fort. Die neurologische Symptomatik bildete sich innerhalb von 8 Wochen auf Grad 1 zurück.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Bei der Patientin lag die Situation eines primär ausgedehnt metastasierten, hormonrezeptorpositiven, HER2-positiven Mammakarzinoms vor. Zugleich bestand ein weit fortgeschrittener Lokalbefund. Aufgrund der ausgeprägten Tumorlast und der bestehenden Schmerzsymptomatik bestand ein hoher Remissionsdruck und damit die Indikation für eine effektive Chemotherapie. Wir entschieden uns zunächst für eine Kombinationstherapie von konventionellem Paclitaxel mit Bevacizumab. Trotz obligatorischer Prämedikation mit Kortikosteroid

und Antihistaminikum trat bei der 7. Gabe eine schwere allergische Reaktion auf. In den Fachinformationen für die diversen konventionellen Paclitaxelpräparate wird ausdrücklich vor signifikanten Überempfindlichkeitsreaktionen gewarnt. Insgesamt würden bei 34% der Patienten trotz Prämedikation Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, <1% davon seien als signifikant und potenziell lebensbedrohlich einzustufen [40,41]. Dabei wird das in konventionellem Paclitaxel enthaltene Lösungsmittel Cremophor für diese Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich gemacht.

Im Gegensatz zu den Formulierungen der konventionellen Taxane ist *nab*-Paclitaxel lösungsmittelfrei. Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen sind aus den randomisierten Studien nicht berichtet, wobei *nab*-Paclitaxel ohne Prämedikation verabreicht wurde [19–21]. Daher entschieden wir uns, die Taxankombinationstherapie mit Bevacizumab und *nab*-Paclitaxel fortzuführen. Im weiteren Therapieverlauf traten auch bei unserer Patientin keine Hypersensitivitätsreaktionen mehr auf. Dies entspricht Beobachtungen aus publizierten Fällen [37]. Für die Kombination von *nab*-Paclitaxel mit Bevacizumab liegen Ergebnisse mehrerer Phase-II-Studien vor (Tab. 4) [22–27]. Bei der Dosierung entschieden wir uns im Einklang mit den Empfehlungen anderer deutscher Experten für 125 mg/m² [35].

Sowohl für konventionelles Paclitaxel als auch für *nab*-Paclitaxel ist die periphere Polyneuropathie als häufige Arzneimittelnebenwirkung beschrieben. Sie ist, wie auch im Fall unserer Patientin, eine in der Regel kumulative Toxizität. Für *nab*-Paclitaxel konnte gezeigt werden, dass Dosisreduktionen eine geeignete Maßnahme im Management dieser Nebenwirkung darstellen [18–21]. So konnten wir die Therapie fortsetzen und eine Remission der Erkrankung im Sinne eines partiellen Ansprechens und einer klinischen Remission erreichen.

Tabelle 4 Übersicht über publizierte Studien zu *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom.

Studie	<i>nab</i> -Paclitaxel	Bevacizumab	weitere Kombinationspartner	Effektivität*	Toxizität
Danso [22] n = 50 1st line	125 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	Bevacizumab 10 mg/kg d1, 15 q28d	keine	ORR 33%, DCR ^a 51%, PFS 7,4 Monate	50% Grad-3/4- Neutropenie, 14% Grad-3/4- Neuropathie
Seidman [23] n = 75 1st line	260 mg/m ² d1 q21d	Bevacizumab 15 mg/kg d1 q21d	keine	ORR 45% TTP 8,0 Monate PFS 7,7 Monate OS 21,3 Monate	16% Grad-3/4- Neutropenie 33% Grad-3/4- Neuropathie
Seidman [23] n = 79 1st line	130 mg/m ² wöchentlich	Bevacizumab 10 mg/kg 2-wöchentlich	keine	ORR 46% TTP 9,0 Monate PFS 8,8 Monate OS 23,7 Monate	33% Grad-3/4- Neutropenie 46% Grad 3/4 Neuropathie
Rugo [24] n = 271 1st line	150 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	Bevacizumab 10 mg/kg d1, 15 q28d	keine	TTF 5,4 Monate PFS 9,2 Monate OS 27 Monate	47% Grad-3/4- Neutropenie 25% Grad-3/4- Neuropathie
Lobo [25] n = 30 1st line	150 mg/m ² d1, 15 q28d	Bevacizumab 10 mg/kg d1, 15 q28d	Gemcitabin 1500 mg/m ² d1, 15 q28d	ORR 75,9%, PFS 10,4 Monate	27,6% Grad-3/4- Toxizität, 3% Grad-3/4- Neuropathie
Northfelt [26] n = 48 1st line	125 mg/m ² d1, 8 q21d	Bevacizumab 15 mg/kg d1 q21d	Gemcitabin 1000 mg/m ² d1, 8, q21d	ORR 69%, PFS 11,7 Monate, 1-Jahres-Über- lebensrate 84%	71% Grad-3/4- Neutropenie, 8% Grad 3/4 Neuropathie
Hamilton [27] n = 34 1st line TNBC	100 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	Bevacizumab 10 mg/kg d1, 15 q28d	Carboplatin AUC2 d1, 8, 15 q28d	ORR 85% PFS 9,2 Monate	53% Grad-3/4- Neutropenie 18% Grad-3/4- Thrombozytopenie 6% Grad-3/4- Neuropathie

* mediane Werte für TTF, TTP, PFS und OS; ^a (ORR+ stable disease > 16 weeks) = 33 + 18; ORR = objektive Ansprechrate, Gesamtansprechrate; TTP = Zeit bis zur Progression; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben

Fall 3

Eine junge Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom rechts und asynchronem Zweitkarzinom der linken Mamma – Langzeittherapie mit 17 Zyklen *nab*-Paclitaxel

Dr. Dieter Steinfeld-Birg, Augsburg

Hormonrezeptorpositives HER2-negatives Mammakarzinom, hohe Tumormasse, viszerale Metastasierung, > First-Line-Therapie, Dosisanpassung *nab*-Paclitaxel, *nab*-Paclitaxel Monotherapie, Langzeittherapie, Nebenwirkungsmanagement, Neutropenie

Anamnese

Bei einer damals 29-jährigen Patientin wurde im Oktober 2004 ein frühes hormonrezeptorpositives nodalpositives HER2-negatives Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Histologisch zeigte sich ein lobuläres Karzinom (pT2 N1 [3/3] M0, G2 R0, ER 95%, PR 95%, HER2-negativ). Nach brusterhaltender Operation mit Axilladissektion rechts erhielt die Patientin eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid (90/600) gefolgt von einer Strahlentherapie der Brust und der Lymphabflussgebiete. Sie wurde dann bis März 2010 mit einer adjuvanten antihormonellen Therapie mit einem GnRH-Analogen und Tamoxifen behandelt.

Im März 2010 zeigte sich eine diffuse Hautmetastasierung. Daraufhin wurde eine Erstlinientherapie mit Capecitabin (1250 mg/m² p.o. bid von Tag 1–14 alle 21 Tage) begonnen. Die Patientin erhielt bis Mai 2011 20 Zyklen Capecitabin-Monotherapie. Darunter kam es zu einer kompletten Remission.

Im September 2011 wurden Leber- und Knochenmetastasen festgestellt. Die Patientin erhielt als Zweitlinientherapie erneut Capecitabin in der zugelassenen Dosierung sowie eine Bisphosphonattherapie mit Zoledronat (4 mg i.v. alle 28 Tage). 6 Zyklen der Zweitlinientherapie wurden bis Janu-

ar 2012 verabreicht. Dann entwickelte die Patientin eine Magenausgangsstenose, die einen palliativen operativen Eingriff in Form einer Magenteilresektion sowie der Resektion einer Lebermetastase erforderlich machte. Histologisch zeigte sich die Histologie des bekannten lobulären Karzinoms.

Aufgrund einer Unverträglichkeit der oralen Therapie mit Capecitabin wurde im Januar 2012 die zytostatische Therapie auf Vinorelbin (35 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage) umgestellt. Diese wurde bis August 2012 fortgeführt.

Im April 2012 wurde ein Tumor in der linken Brust festgestellt. Dabei handelte es sich um ein Zweitkarzinom mit der Histologie eines hormonrezeptorpositiven (ER 100%, PR 100%), HER2-negativen invasiv duktales Karzinoms.

Im Juni 2012 zeigte sich eine Progression der Skelettfilae. Daraufhin wurde anstelle der Medikation mit Zoledronat eine Therapie mit Denosumab (120 mg s.c. alle 28 Tage) begonnen.

Das Zweitkarzinom war unter der Therapie mit Vinorelbin progredient. Im August 2012 wurde eine Progression der hepatischen Metastasen nachgewiesen. Die Patientin erhielt im September 2012 daher einen weiteren Zyklus Capecitabin. Diese Viertlinientherapie wurde allerdings bereits nach einem Zyklus abgebrochen, weil die Patientin kurz darauf erneut mit einer Magenausgangsstenose symptomatisch wurde. Es wurde daher Ende September 2012 eine Gastroenterostomie durchgeführt.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Im Oktober 2012 wurde mit einer palliativen Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel begonnen. Die Patientin erhielt *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von

100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage. Nach 3 Zyklen zeigte sich im Januar 2013 in der MRT-Kontrolle eine partielle Remission der Lebermetastasen. Diese setzte sich im weiteren Verlauf der Erkrankung fort, wie weitere MRT-Kontrollen vom Juni, September und zum Zeitpunkt des besten Ansprechens im November 2013 dokumentierten.

Der Tumor in der linken Brust war unter der Therapie zunächst progredient, im weiteren Verlauf zeigte sich auch hier eine partielle Remission, wie mit einer Größenabnahme um 50% im MRT vom Mai 2013 dokumentiert. Ab September 2013 bestand der Verdacht auf einen erneuten lokalen Progress. Insgesamt ließ sich die Krankheit jedoch unter der Chemotherapie stabilisieren. Die Therapie mit *nab*-Paclitaxel wurde für insgesamt 17 Zyklen bis Januar 2014 fortgeführt.

Die Therapie wurde insgesamt sehr gut vertragen. Aufgrund einer Leukopenie Grad 3 in Zyklus 4 wurde im weiteren Verlauf intermittierend eine supportive Therapie mit G-CSF durchgeführt. Ab Zyklus 5 erhielt die Patientin zusätzlich Erythropoetin 40000 IE s.c. wöchentlich. Bei stabilen Laborwerten konnte die Dosierung von *nab*-Paclitaxel dann von initial 100 mg/m² auf die primär geplante Dosierung von 120 mg/m² an d1, 8 und 15 alle 28 Tage umgestellt werden. Auch unter dieser Dosierung zeigten sich stabile Laborwerte und weder Neutropenie noch Anämie. Die Patientin entwickelte über den gesamten Verlauf der Therapie mit *nab*-Paclitaxel keine Symptome einer peripheren Polyneuropathie.

Im Januar 2014 zeigten sich erneut klinisch Zeichen der Progression im Sinne von Oberbauchschmerzen und einer Kompression der rechten Kolonflexur von außen. In der Bildgebung wurde eine 4,5 cm große weichteildichte Raumforderung nachgewiesen, die das Colon transversum und die vordere Bauchwand infiltrierte, sowie eine Peritonealkarzinose mit multiplen Lymphknotenfiliae und perihepatischer Aszites. Der Tumor in der linken Mamma war nun zudem deutlich größtenprogredient.

Die systemische Therapie mit *nab*-Paclitaxel wurde beendet. Die Patientin wurde zur erneuten palliativen Operation vorgestellt. Es wurde als Umgehungsanastomose eine Ileosigmoidostomie durchgeführt. Die systemische Therapie wurde zu-

nächst auf pegyliertes liposomales Doxorubicin (45 mg/m²) und nach 3 Zyklen aufgrund eines erneuten Progresses und des deutlich reduzierten Allgemeinzustands der Patientin auf eine endokrine Therapie mit Fulvestrant umgestellt.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Bei der Patientin mit hoher Tumorlast und ausgedehnter zytostatischer Vortherapie zeigte die Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel eine rasche und hohe Wirksamkeit. Dies entspricht den Ergebnissen, die für die Therapie mit *nab*-Paclitaxel in einem Kollektiv von Patientinnen mit ausgedehnt vorbehandeltem metastasiertem Mammakarzinom beschrieben wurden [21].

Mit einem adäquaten Nebenwirkungsmanagement konnte unsere Patientin über einen langen Zeitraum von der Therapie mit *nab*-Paclitaxel profitieren. Das zeigte sich am nachhaltigen Ansprechen der Erkrankung, das sich unter der Therapie stetig weiter verbesserte und einherging mit einer guten Lebensqualität der Patientin. Das beste Ansprechen war nach etwas mehr als einem Jahr Therapie erreicht. Möglicherweise hatte die Dosiseskala-tion von 100 auf 120 mg/m² einen gewissen Anteil an der guten Wirksamkeit. Wir hatten diese Entscheidung aufgrund der guten Verträglichkeit der Therapie in Anlehnung an die Phase-II-Studie bei ausgedehnt vortherapierten Patientinnen getroffen, in der aufgrund der guten Verträglichkeit der 100 mg/m² Dosierung danach eine 2. Kohorte von Patientinnen mit einer Dosis von 125 mg/m² behandelt wurde [21]. Darüber hinaus bestätigt eine retrospektive Analyse der randomisierten Phase-II-Studie von *nab*-Paclitaxel vs. Docetaxel die lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung für *nab*-Paclitaxel und zeigt, dass sich mit einer höheren Dosis von *nab*-Paclitaxel auch tatsächlich eine höhere klinische Effektivität erreichen lässt [32].

Wir entschieden uns unter den möglichen, gleichberechtigt empfohlenen Therapiestrategien (Abb. 19) für den Therapieeinsatz bis zur Progression der Erkrankung. Mit dieser Strategie wurde bei dieser ausgedehnt vorbehandelten Patientin mit der Langzeittherapie mit *nab*-Paclitaxel eine progressionsfreie Zeit von 15 Monaten erreicht,

	Oxford/AGO LoE/GR
Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt	
▶ Therapie bis zum besten Ansprechen	2b B +
▶ Therapie bis zur Progression	2b B +
▶ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression	2b B -
▶ Therapiestopp bei – Progression – nicht zu beherrschender Toxizität	1c A ++

Abb. 19 Empfehlung der AGO zur Dauer der palliativen Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom (modifiziert nach [39]).

was dem medianen PFS unter Erstlinientherapie mit wöchentlichem *nab*-Paclitaxel in der randomisierten Phase-II-Studie entspricht [19].

Die Inzidenz einer schweren sensorischen peripheren Polyneuropathie, einer Toxizität mit kumulativem Charakter, lag unter der wöchentlichen Anwendung von *nab*-Paclitaxel bei mehrfach vorbehandelten, taxanrefraktären Patientinnen bei 8% für die Dosierung 100 mg/m² und bei 19% für die Dosierung von 125 mg/m² [21]. Die Patientinnen hatten davor im Median 5 bzw. 3 Therapiezyklen erhalten. Unser Fall zeigt, dass diese Nebenwirkung selbst bei einer Langzeittherapie über mehr als 15 Monate nicht zwangsläufig auftritt. Unsere Patientin war durch die Therapie mit *nab*-Paclitaxel nicht in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Dies wurde auch so in der Zulassungsstudie beobachtet, obwohl die Patienten im *nab*-Paclitaxel-Arm eine 49% höhere Dosisintensität erhielten als im Kontrollarm mit konventionellem Paclitaxel (Abb. 20) [18].

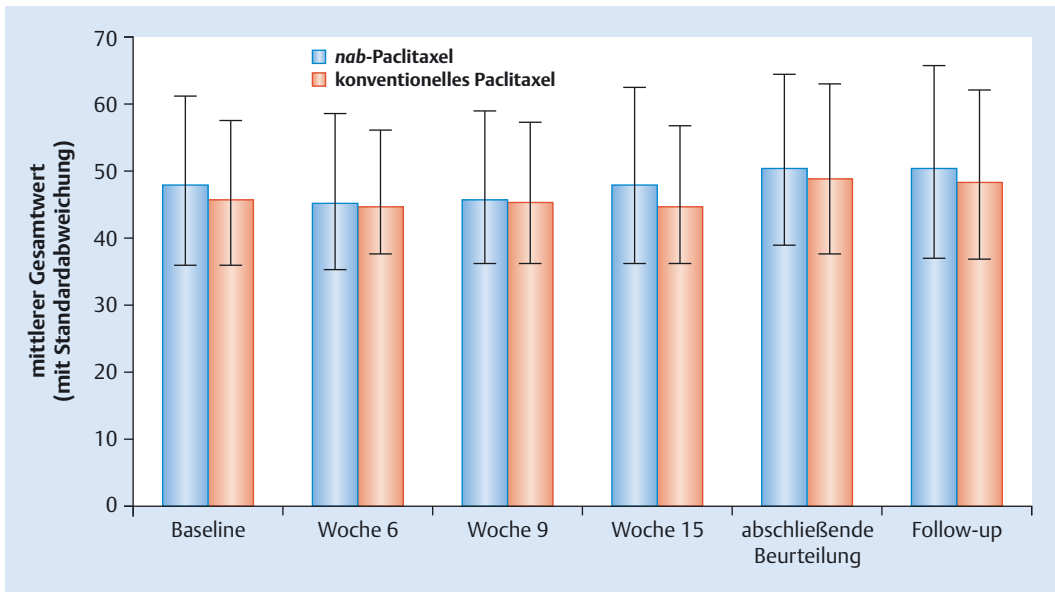


Abb. 20 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EORTC QLQ C30 (modifiziert nach [18]).

Fall 4

42-jährige Patientin mit einem primär metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom – Komplettremission unter Erstlinientherapie mit *nab*-Paclitaxel

PD Dr. med. Marc Thill, Frankfurt am Main

Tripelnegatives Mammakarzinom, viszerale Metastasierung, First-Line-Chemotherapie, *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab, Nebenwirkungsmanagement Neutropenie

Anamnese

Im November 2013 wurde bei einer 42-jährigen Patientin ein Tastbefund in der rechten Brust festgestellt. In der weiteren Diagnostik zeigte sich ein Mammakarzinom mit axillärem Lymphknotenbefall sowie der Verdacht auf eine Metastasierung der Leber (Abb. 21). Die bioptische Sicherung aller 3 Lokalisationen zeigte ein tripelnegatives, invasiv duktales Mammakarzinom und ergab damit folgende Tumorformel: cT2 cN1a cM1 (hepar), G3, ER IRS 0, PR IRS 0, HER2-negativ.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Noch im November 2013 wurde mit einer Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab begonnen. *Nab*-Paclitaxel wurde in einer Dosierung von 125 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage verabreicht, Bevacizumab in einer Dosierung von 10 mg/kg q2w.

In Zyklus 1 lag der Nadir der Neutrophilen im peripheren Blut bei 1080/mm³ und damit knapp oberhalb der Grenze einer Neutropenie Grad 3. Aufgrund dieser Neutropenie wurde ab Zyklus 2 eine G-CSF-Prophylaxe durchgeführt. Damit fielen die Leukozytenwerte nicht mehr unter 3000/mm³ und die Zahl der Neutrophilen nicht mehr unter 1000/mm³.

Nach 3 Zyklen Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel erfolgte eine Beurteilung des Ansprechens nach RECIST. Im Abdomen-CT zeigte sich eine komplette Remission der Lebermetastasierung (Abb. 22). Der in der Sonografie initial 2,2 cm messende Tumor wie auch die biopsierte axilläre Lymphknotenmetastase waren nach 4 Zyklen *nab*-Paclitaxel in der Sonografie nicht mehr nachweisbar. Bis Juli 2014 erhielt die Patientin 4 weitere Zyklen *nab*-Paclitaxel. Es traten keine weiteren Nebenwirkungen auf.

Die Chemotherapie wurde nach 8 Zyklen wie geplant beendet. Die Patientin hatte eine Komplettremission. Die Therapie mit Bevacizumab wurde als Erhaltungstherapie fortgeführt.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Bei unserer jungen Patientin lag ein primär viszeral metastasiertes Mammakarzinom vor. Damit stellte sich die Indikation für eine effektive Chemotherapie. Es handelte sich darüber hinaus um eine tripelnegative Erkrankung. Aus beiden Gründen entschieden wir uns daher für die Erstlinientherapie mit *nab*-Paclitaxel.

Taxane gehören zu den effektivsten Substanzen in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Für *nab*-Paclitaxel konnte im randomisierten Vergleich gegenüber konventionellem lösungsmittelbasiertem Paclitaxel und Docetaxel eine höhere Effektivität gezeigt werden [18–20].

Für den basalen Subtyp, der einen Großteil der tripelnegativen Karzinome ausmacht, wurde eine verstärkte Expression von Caveolin-1 beschrieben [42,43]. Es handelt sich um ein Strukturprotein der aus der Zellmembran entstehenden und für

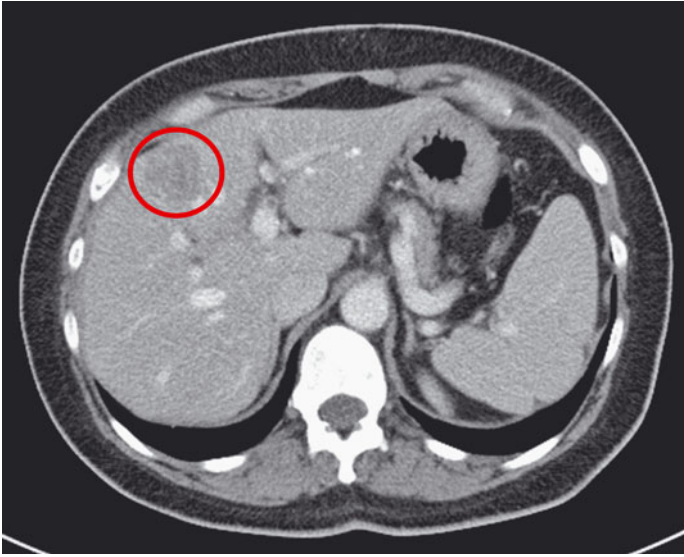


Abb. 21 Lebermetastase vor Therapiebeginn.

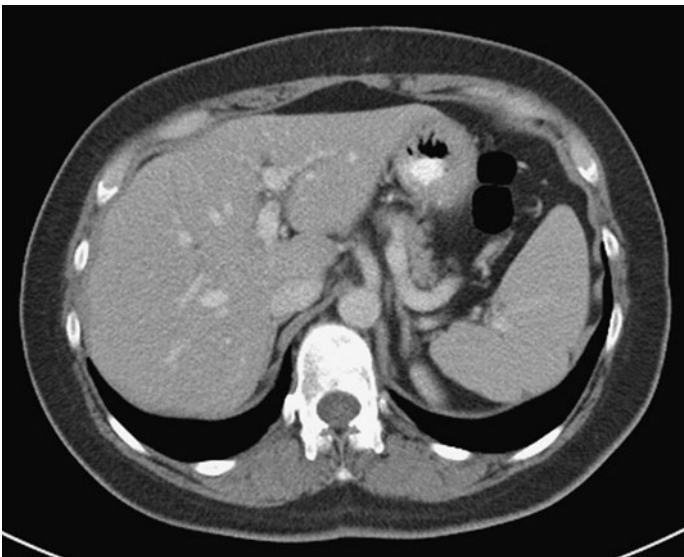


Abb. 22 Komplette Remission der Lebermetastase nach 3 Zyklen *nab*-Paclitaxel.

die Transzytose verantwortlichen Caveolen [12, 13]. Caveolin spielt daher auch eine relevante Rolle beim Transport von *nab*-Paclitaxel über das Gefäßendothel. Möglicherweise sprechen Patientinnen mit tripelnegativer Erkrankung daher besonders gut auf eine Therapie mit *nab*-Paclitaxel an.

Eine erhöhte intratumorale Konzentration von VEGF konnte bei Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom nachgewiesen werden [44] und

bildet die spezifische Rationale für eine Therapie dieser Patientinnen mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab. Daten zur Kombination von *nab*-Paclitaxel und Bevacizumab weisen in der Mehrzahl der Studien auf eine gute Aktivität und Verträglichkeit hin [22–27]. Vor diesem Hintergrund entscheiden wir uns für eine Kombinationstherapie, die nach 4 Zyklen in einer kompletten Remission resultierte.

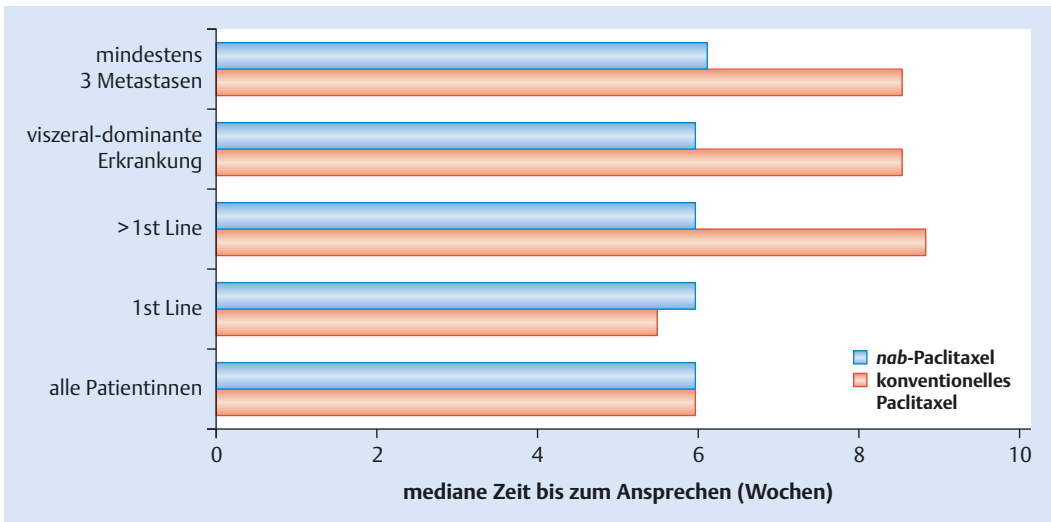


Abb. 23 Phase-III-Studie *nab*-Paclitaxel vs. konventionelles Paclitaxel: Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) (modifiziert nach [32]).

In der Zulassungsstudie konnte ein schneller Wirkungseintritt von *nab*-Paclitaxel nachgewiesen werden. Insgesamt und in allen Subgruppen, auch in der mit viszeral dominanter Erkrankung, sprach der Tumor im Median bereits nach 6 Wochen auf die Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel an [18,32] (Abb. 23). Auch unsere Patientin zeigte ein rasches Ansprechen. Nach 3 Zyklen war die Lebermetastase rückläufig, nach einem weiteren Zyklus alle Tumormanifestationen.

Unser Fall zeigt auch, wie die Therapie mit *nab*-Paclitaxel nach dem Auftreten einer höhergradigen Neutropenie mit einem raschen adäquaten Nebenwirkungsmanagement bis zur geplanten Therapiedauer von 8 Zyklen ohne weitere Komplikationen durchgeführt werden konnte. Von einer anschließenden Operation und einer Radiotherapie wurde aufgrund der klinischen Komplettremission und der zurzeit inkonsistenten Datenlage bei primär metastasierter Erkrankung abgesehen.

Fall 5

58-jährige Patientin mit einem metastasierten Mammakarzinom rechts und Taxan-Rechallenge mit *nab*-Paclitaxel

Dr. med. Helmut Forstbauer, Troisdorf

Tripelnegatives Mammakarzinom, hohe Tumormast, Taxan nach Taxanvorbehandlung, viszerale Metastasierung, First-Line-Chemotherapie, *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab, Nebenwirkungsmanagement Neutropenie

Anamnese

Im November 2006 wurde bei einer damals 52-jährigen Patientin ein frühes tripelnegatives nodal-positives Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Nach einer Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung erfolgte eine weite Exzision des Mammatumors und eine axilläre Lymphonodektomie. Histologisch zeigte sich ein mäßig differenziertes Karzinom (pT1c pN1a (2/16) MX, G2 R0, ER-, PR-, HER2-negativ). Die Patientin erhielt eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Docetaxel (75 mg/m²), Doxorubicin (50 mg/m²), und Cyclophosphamid (500 mg/m²) gefolgt von einer Strahlentherapie der rechten Brust mit 50,4 Gy und Dosisaufsättigung der ehemaligen Tumorregion mit weiteren 9 Gy.

Im Dezember 2013 stellte sich die Patientin wegen einer deutlichen Verschlechterung ihres Allgemeinzustands vor. Sie fühlte sich schlapp und berichtete über Dyspnoe in Ruhe und bei Belastung. Sie klagte über eine zunehmende Schmerzsymptomatik im Bereich des rechten Unterbauchs und der Hüftregion. Es zeigte sich eine ausgedehnte Metastasierung. In der computertomografischen Untersuchung wurden intrapulmonale Metastasen, vergrößerte mediastinale und hiläre Lymphknoten rechts sowie noduläre Herde der Pleura und ein Pleuraerguss rechts nachgewiesen. Filiae fanden sich disseminiert in beiden Leberlappen mit einem Durchmesser von bis zu 4,5 cm. Darüber hinaus zeigte sich eine Infiltration des 12. Brustwirbelkör-

pers, ausgehend von einer pulmonalen Metastase. Es wurde zunächst die Indikation für eine palliative Bestrahlung gestellt. Bis Ende Februar 2014 erfolgte eine Radiatio der rechts-pulmonalen Metastase sowie des infiltrierten 12. Brustwirbelkörpers.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Im Januar 2014 wurde mit einer First-Line-Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab begonnen. Die Patientin erhielt *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 125 mg/m² an den Tagen 1, 8 alle 21 Tage. Bevacizumab wurde in der Dosierung 15 mg/kg alle 21 Tage verabreicht.

Die Therapie wurde von der Patientin recht gut vertragen. Nach Zyklus 4 entwickelte die Patientin eine Grad-4-Neutropenie und Fieber. Ab Zyklus 5 wurde daher eine Sekundärprophylaxe mit G-CSF durchgeführt, unter der sich im weiteren Verlauf weder eine höhergradige Neutropenie noch Fieber zeigten.

In der Bildgebung zeigte sich nach 3 Zyklen ein Rückgang der pulmonalen und pleuralen Metastasierung bei gleichbleibender hepatischer Metastasierung. Der klinische Zustand der Patientin besserte sich deutlich. Es kam zu einer leichten Gewichtszunahme. Unter Chemotherapie, Strahlentherapie und Schmerzmedikation mit Morphin zeigte sich eine deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik.

Anfang Juni 2014 wurde die Patientin dann wieder symptomatisch. Sie klagte über Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen in der rechten Flanke. Sonografisch und im Röntgenthorax fanden sich keine eindeutigen Hinweise auf eine Progression der Erkrankung. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Anstieg von Laktatdehydrogenase und Leberwerten. Nach 5 Zyklen *nab*-Paclitaxel und Bevacicumab und

nachfolgend 3 Zyklen Bevacicumab als Monotherapie wurde daher auf eine Zweitlinientherapie mit Capecitabin und Bevacizumab umgestellt.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Die hohe Tumorlast der Patientin bei ausgedehnter, auch viszeraler Metastasierung und tripelnegativer Erkrankung erforderte neben palliativen strahlentherapeutischen Maßnahmen eine effektive systemische Intervention. Für eine Therapie mit *nab*-Paclitaxel in dieser Situation sprach, dass es auch bei Patientinnen mit viszeral-dominanter Metastasierung [32,45] und bei Patientinnen mit tripelnegativer Erkrankung eine sehr gute Wirksamkeit zeigt [27]. An dieser Stelle sei auf die ausführlichere Diskussion einer hypothetischen spezifischen Rationale für *nab*-Paclitaxel bei tripelnegativer Erkrankung in Fall 4 auf Seite 27–29 verwiesen.

Verschiedene Studien haben die Kombination von *nab*-Paclitaxel mit Bevacizumab untersucht [22–27]. Nach Abwägung der bis dahin vorliegenden Datenlage hat eine deutsche Expertengruppe die wöchentliche Dosierung von 125 mg/m² für die Kombination mit Bevacizumab empfohlen [35]. Das entspricht der Dosierung, die wir im vorliegenden Fall gewählt haben.

Unser Fall beleuchtet einen wichtigen Aspekt der heutigen Therapierealität. Ein großer Anteil von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist inzwischen bereits mit Taxanen vorbehandelt. Sie haben diese entweder im Rahmen einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie oder als palliative Chemotherapie der metastasierten Erkrankung erhalten.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie hatten die German Breast Group und die AGO-B Studiengruppe das Ansprechen von Patientinnen auf eine palliative Taxantherapie untersucht, die vorher im Rahmen von 6 prospektiven (neo-)adjuvanten Therapiestudien mit Taxanen behandelt worden waren. Das Ansprechen auf die erneute Taxantherapie war abhängig von der Länge des krankheitsfreien Intervalls. Insgesamt betrug die Ansprechrate auf die First-Line-Therapie mit Taxanen bei diesen Patientinnen 48,6%. Bei einem krankheitsfreien Intervall von > 2 Jahren 63,3%, bei einem krankheitsfrei-

en Intervall von 1–2 Jahren 42,9% und bei einem krankheitsfreien Intervall von < 1 Jahr immerhin noch 34,8% [46].

Internationaler Konsens ist, dass bei einem krankheitsfreien Intervall von mindestens 1 Jahr nach (neo-)adjuvanten Taxantherapie eine erneute Therapie mit einem Taxan erfolgen kann [47]. Das therapiefreie Intervall nach taxanbasierter adjuvanten Chemotherapie betrug bei unserer Patientin mehr als 6 Jahre.

Auch nach einer Datenerhebung zur Anwendung von *nab*-Paclitaxel in der klinischen Routine bei 125 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in 8 italienischen Zentren zeigte sich eine gute Wirksamkeit in einem überwiegend taxanvorbehandelten Kollektiv: 37,2% der Patientinnen hatten eine Taxanvortherapie im (neo-)adjuvanten und 73,6% im metastasierten Setting erhalten. Die (neo-)adjuvante oder palliative Taxanvorbehandlung hatte in der Subgruppenanalyse keinen Einfluss auf die Effektivität von *nab*-Paclitaxel [48].

Nab-Paclitaxel zeigte darüber hinaus selbst noch bei Patientinnen mit taxanrefraktärem metastasiertem Mammakarzinom eine gute Wirksamkeit. Das zeigen die Ergebnisse einer Phase-II-Studie bei Patientinnen, die entweder unter palliativer Taxantherapie progredient waren oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanten Taxantherapie erlitten hatten [21]. Die Gesamtansprechrate lag bei 14% für die Patienten unter der Dosierung von 100 mg/m² und bei 16% für die unter der Dosierung von 125 mg/m². Krankheitskontrollraten von 26 und 37% wurden erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3 bzw. 3,5 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 9,2 und 9,1 Monaten. Zusammenfassend kann man daher wohl von einer limitierten Kreuzresistenz von *nab*-Paclitaxel zu anderen Taxanen ausgehen [21]. Allerdings zeigte sich in der italienischen Erhebung auch, dass die Gabe von *nab*-Paclitaxel in einer früheren Linie mit besseren Ergebnissen für Ansprechen und progressionsfreiem Überleben verbunden war [48].

Fall 6

65-jährige Patientin mit einem hepatisch und ossär metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom

PD Dr. med. Cornelia Liedtke, Lübeck

Tripelnegatives Mammakarzinom, Taxan nach Taxanvorbehandlung, First-Line-Chemotherapie, Diabetes mellitus und Kortikoidprämedikation, *nab*-Paclitaxel-Monotherapie, Diskussion der Kombination *nab*-Paclitaxel mit Bevacizumab, Nebenwirkungsmanagement periphere Neuro-pathie

Anamnese

Im Jahr 2009 wurde bei einer damals 62-jährigen Patientin erstmalig ein tripelnegatives Mammakarzinom rechts (invasiv-duktales, G3) diagnostiziert. Der Tumor wurde initial u. a. nach durchgeführter Sentinellymphknotenbiopsie als cT2 pN0 (0/1) (sn) klassifiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fand sich im Staging kein Anhalt für eine Fernmetastasierung (cM0).

Die Patientin erhielt eine primär-systemische Chemotherapie mit 4 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid (90/600 mg/m², q3w), gefolgt von 12 wöchentlichen Gaben von konventionellem Paclitaxel (80 mg/m²). Anschließend erfolgte die brusterhaltende Operation. Nach abgeschlossener operativer Therapie wurde die Erkrankung bei minimalem Tumorrest eingestuft als ypT1a pN0 (0/1) (sn) cM0 pR0 L0 V0 TNBC. Die empfohlene adjuvante Radiatio lehnte die Patientin aufgrund einer zum damaligen Zeitpunkt bestehenden ausgeprägten Fatigue ab. Eine weitere adjuvante systemische Therapie war aufgrund der tripelnegativen Tumorbilologie nicht möglich.

Im Jahr 2012 stellte sich die Patientin erneut vor. Bei einem „Routine-Ultraschall“ durch den Hausarzt waren zufällig hepatische Metastasen entdeckt worden. Sie hatte zu diesem Zeitpunkt keine karzintypischen und insbesondere keine abdominellen

Beschwerden. In den darauffolgenden Staging-Untersuchungen (CT-Thorax und -Abdomen sowie Knochenszintigrafie) zeigten sich neben multilokulären hepatischen Metastasen auch einzelne ossäre Manifestationen, die jedoch keine Frakturgefahr darstellten. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt asymptomatisch und in einem sehr guten Allgemeinzustand bei einem Karnofsky-Index von 100%. Als relevante nicht onkologische Diagnosen lagen nur ein medikamentös kontrollierter arterieller Hypertonus und ein mit Metformin gut eingestellter Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Eine durchgeführte Leberbiopsie bestätigte auch in der metastasierten Situation den tripelnegativen Phänotyp der Erkrankung. In der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde daher die Indikation zu einer Erstlinientherapie mit konventionellem Paclitaxel (90 mg/m², d1, 8, 15, q28d) in Kombination mit Bevacizumab (10 mg/kg, d1, 15, q28d) gestellt. Bei asymptomatischen und nicht frakturgefährdeten Knochenmetastasen bestand keine Indikation für eine ossäre Bestrahlung. Eine Therapie mit Bisphosphonaten (Zoledronsäure, 4 mg absolut, q4w) wurde eingeleitet.

Nach initial guter Verträglichkeit entwickelte die Patientin nach dem 1. Zyklus unter der als Prämedikation verabreichten Kortikoidmedikation eine zunehmende Entgleisung des bis dato alimentär gut eingestellten Diabetes mellitus.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Vor diesem Hintergrund wurde die Therapie auf eine Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel umgestellt, das in der Dosierung von 150 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 alle 28 Tage ohne Prämedikation mit Kortikoiden verabreicht wurde. Die Verträglichkeit dieser Therapie war insgesamt gut. Die diabetische

Stoffwechsellage der Patientin verbesserte sich und ließ sich mit Metformin alimentär wieder stabilisieren. Es trat jedoch eine periphere Neuropathie vom Schweregrad 1–2 auf. Die Symptomatik entwickelte sich nach der 4. Applikation von *nab*-Paclitaxel.

Nach insgesamt 6 Zyklen wurde die Therapie mit *nab*-Paclitaxel bei guter partieller Remission beendet. Erst nach 8 Monaten kam es zu einem erneuten Progress der Erkrankung. Daraufhin wurde eine Therapie mit Capecitabin (2500 mg/d, d1–14, q21d) eingeleitet.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Unsere Patientin stellte sich mit einem 3 Jahre nach Primärbehandlung, d. h. neoadjuvanter Chemotherapie, operativer Therapie und adjuvanter Radiatio, hepatisch metastasierten Mammakarzinom vor. Ausschlaggebend für unsere Therapieentscheidung war die Rezeptorausstattung der hepatischen Metastasen. In einzelnen Untersuchungen ist für 28,6% primär tripelnegative Karzinome eine Rezeptorkonversion für das Rezidiv beschrieben [49]. Histologisch bestätigte sich in unserem Fall der aggressive tripelnegative Tumorphänotyp.

Für die Chemotherapie einer Patientin mit tripelnegativem Karzinom gelten grundsätzlich die gleichen Empfehlungen wie für die einer Patientin mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Karzinom. Eine Polychemotherapie ist danach nur bei ausgeprägter Symptomatik und lebensbedrohlichen Metastasen indiziert [39]. Nach Anthrazyklinvorbehandlung zählen die Taxane Paclitaxel, Docetaxel und *nab*-Paclitaxel mit gleichem Empfehlungsgrad zu den vorrangig empfohlenen Zytostatika (Abb. 24) [39].

Der zusätzliche Einsatz von Bevacizumab kann das Ansprechen verbessern und die Zeit bis zur Progression der Erkrankung verlängern [51–53]. Beim tripelnegativen Mammakarzinom kann aufgrund der Beobachtung erhöhter intratumoraler Konzentrationen von VEGF eine spezifische Rationale für eine Therapie dieser Patientinnen mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab abgeleitet werden [44]. Für die Anwendung von Bevacizumab in der Erstlinientherapie wird vorrangig die Kombination von Bevacizumab mit konventionellem Paclitaxel [54] in wöchentlicher Dosierung empfohlen (Abb. 25) [39]. Allerdings bedarf die Therapie mit konventionellem Paclitaxel obligatorisch einer Kortikoidbegleitmedikation. Dies kann bei einer Patientin mit einem Diabetes mellitus zu Komplikationen führen, wie das Beispiel unserer Patientin zeigt.

	Oxford/AGO LoE/GR
▶ Docetaxel q3w	1a A ++
▶ Paclitaxel q1w	1a A ++
▶ Capecitabin	2b B ++
▶ <i>nab</i> -Paclitaxel	2b B ++
▶ Peg-liposomales Doxorubicin	2b B +
▶ Vinorelbin	2b B +
▶ Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin	1b B +/-
▶ Etoposid/Cisplatin	2b B +/-

Abb. 24 Empfehlung der AGO zur palliativen Chemotherapie nach Anthrazyklinvorbehandlung (modifiziert nach [39]).

	Oxford/AGO LoE/GR
▶ 1st Line in Kombination mit:	
– Paclitaxel (wöchentlich)	1b B +
– Capecitabin	2b B +
– Anthrazyklinen	2b B +/-
– <i>nab</i> -Paclitaxel	2b B +/-
– Docetaxel (3-wöchentlich)	1b B +/-
▶ 2nd Line in Kombination mit:	
– Taxanen	1b B +/-*
– Capecitabin	1b B +/-*
– Gemcitabin oder Vinorelbin	1b B -

* Studienteilnahme empfohlen

Abb. 25 Empfehlung der AGO zur Anwendung von Bevacizumab beim HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom (modifiziert nach [39]).

Die Kombination von Bevacizumab mit *nab*-Paclitaxel, für die Ergebnisse aus diversen Phase-II-Studien vorliegen [22–27], wird für Einzelfälle empfohlen [39]. *Nab*-Paclitaxel ist lösungsmittelfrei und erfordert keine Kortikoidprämedikation [1]. Gerade bei einem schlecht eingestellten Diabetes sollte daher eine sehr genaue Abwägung erfolgen, welches der beiden Taxane in Kombination mit Bevacizumab verabreicht wird.

Schließlich beleuchtet unser Fall die grundsätzliche Frage der Indikation einer Taxantherapie nach Taxanvorbehandlung. Im Falle unserer Patientin mit einem taxanfreien Intervall von etwa 3 Jahren kann diese nach dem gültigen Konsensus klar bejaht werden. Eine ausführlichere Diskussion dieses Aspekts findet sich in der Diskussion von Fall 5 auf Seite 31.

Fall 7

Eine 57-jährige Patientin mit einem lokoregionären Rezidiv im Sinne eines „Cancer en cuirasse“ und Änderung des Rezeptorstatus von tripelpositiv zu tripelnegativ

Prof. Dr. med. Gerhard Schaller, München

HER2-positives Mammakarzinom, lokoregionäres Rezidiv mit Rezeptorkonversion zu tripelnegativ, hoher Remissionsdruck, Kombination *nab*-Paclitaxel mit Gemcitabin

Anamnese

Im April 2002 wurde bei einer damals 45-jährigen Patientin die Diagnose eines Mammakarzinoms links gestellt. Es erfolgte eine brusterhaltende Therapie mit Lymphadenektomie links. Histologisch zeigte sich ein invasiv duktales HER2-positives Mammakarzinom (pT1b, pN0 M0, G2, ER+, PR+, HER2 3+). Die Patientin erhielt eine adjuvante Radiotherapie. Eine im April 2002 begonnene adjuvante Hormontherapie mit GnRH-Analogen und Tamoxifen wurde nach 2 Jahren wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen.

Im Juli 2008 wurde ein Mammakarzinom rechts diagnostiziert und eine brusterhaltende Operation mit Sentinellymphknotenbiopsie rechts durchgeführt. Histologisch zeigte sich erneut ein hormonrezeptorpositives, HER2-positives invasiv duktales Mammakarzinom (pT1b, pN0, M0, G2, ER+, PR+, HER2 3+). Im August 2008 erfolgte eine adjuvante Radiotherapie rechts. Eine erneute adjuvante Hormontherapie mit GnRH-Analogen und Tamoxifen bzw. nach 3 Monaten Exemestan wurde von Juli 2008 bis November 2010 durchgeführt und dann erneut wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen. Von Juni 2009 bis Juni 2010 erfolgte aufgrund des positiven HER2-Status eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab.

Im November 2010 wurde dann eine supraklavikuläre Lymphknotenmetastase links festgestellt. Die Patientin wurde lokal bestrahlt und erhielt

eine palliative Systemtherapie mit Trastuzumab, Capecitabin, Fulvestrant und Zoledronat über 2 Jahre. Damit konnte eine komplette Remission erzielt werden, die bis Dezember 2012 anhielt. Die Patientin entwickelte dann ein lokoregionäres Rezidiv, das sich flächig über die linke Thoraxwand und die linke Halsseite im Sinne eines „Cancer en cuirasse“ erstreckte. Das bioptisch gewonnene Tumorgewebe zeigte weder eine Expression von Hormonrezeptoren noch eine HER2-Expression. Es handelte sich somit um ein tripelnegatives Karzinom. Es ließ sich jedoch eine starke Expression des EGFR nachweisen. Die Patientin erhielt eine systemische Therapie mit Trastuzumab, Lapatinib, Capecitabin und Celecoxib. Sie zeigte darauf ein kurzes Ansprechen von 4 Monaten und danach einen erneuten Progress mit einem Hautbefall am linken Hals, der linken Thoraxwand mit beginnender Exulzeration der Haut. Fernmetastasen waren nicht nachweisbar.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Immunhistochemisch ließ sich im Tumorgewebe eine starke Expression von Osteonectin (SPARC = secreted protein acidic and rich in cysteine) nachweisen (Abb. 26a und b). Wegen dieses starken Nachweises wurde im März 2013 die systemische Therapie auf *nab*-Paclitaxel umgestellt. Die Patientin erhielt *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 150 mg/m² als regelmäßige wöchentliche Infusion. Darunter zeigte sich die Krankheit stabil. Nach 11 Gaben wurde die *nab*-Paclitaxel-Monotherapie im Juli 2013 auf eine Kombination mit Gemcitabin umgestellt. *Nab*-Paclitaxel wurde in der Dosierung 150 mg/m² und Gemcitabin in der Dosierung von 800 mg/m² alle 2 Wochen verabreicht. Diese Kom-

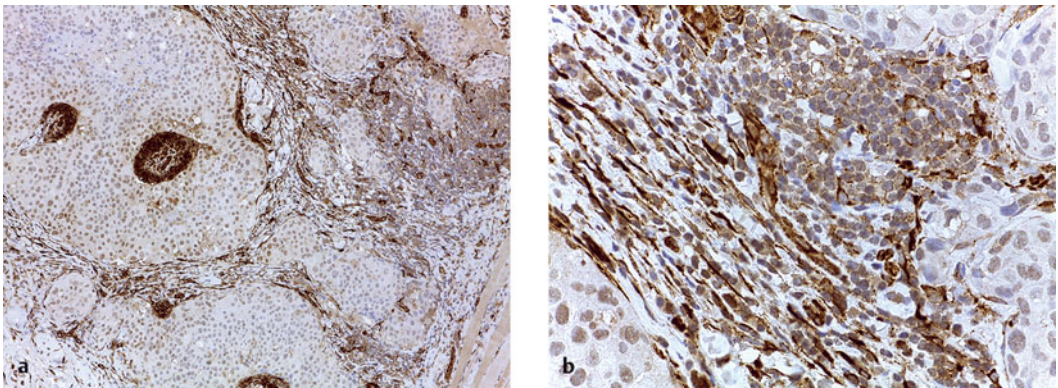


Abb. 26 SPARC-Expression im Tumorgewebe. **a** 100-fache Vergrößerung, **b** 400-fache Vergrößerung.

binationstherapie resultierte in einem sehr guten Ansprechen des Tumors und einem deutlichen Rückgang der lokalen Schmerzsymptomatik. Im August 2013 musste diese Chemotherapie nach 3 Zyklen wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Im November 2013 zeigte sich dann ein erneuter Progress. Die Patientin wollte zu diesem Zeitpunkt ausschließlich komplementärmedizinische Verfahren durchführen lassen und sich wieder vorstellen, wenn sie den Wunsch nach einer Fortführung der Behandlung mit *nab*-Paclitaxel und Gemcitabin haben würde.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Bei unserer Patientin bestand aufgrund der Bewegungs einschränkung und einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik durch das großflächige lokoregionäre Rezidiv ein hoher Remissionsdruck. Das erforderte eine rasch wirksame und effektive Therapie. Hinzu kam, dass eine Konversion des ursprünglichen Rezeptorstatus des hormonrezeptorpositiven, HER2-positiven Primärtumors hin zum aggressiven tripelnegativen Tumorphänotyp vorlag. Unsere Therapieentscheidung für *nab*-Paclitaxel gründete sich auf die berichteten Effektivitätsdaten, welche die Chance auf eine rasche, effektive und langanhaltende Kontrolle der Tumorerkrankung nahelegten. Über einen hypothetisch vorstellbaren Zusammenhang der besonderen Wirksam-

keit einer Therapie mit *nab*-Paclitaxel beim tripelnegativen Subtyp aufgrund der verstärkten Expression von Caveolin-1 wurde bereits in Fall 4 auf Seite 27–29 eingegangen.

Um die maximal mögliche Effektivität zu erreichen, wurde die Therapie bei unserer Patientin mit *nab*-Paclitaxel mit der wöchentlichen Dosierung von 150 mg/m² begonnen. Diese hatte sich in der randomisierten Phase-II-Studie in der First-Line-Therapie mit einer Gesamtansprechrate von 49%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 12,9 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 33,8 Monaten als wirksamstes *nab*-Paclitaxel-Regime erwiesen [19,21]). Eine Post-hoc-Analyse hat inzwischen die Dosisabhängigkeit des Ansprechens auf *nab*-Paclitaxel bestätigt [32].

Für die Kombination von *nab*-Paclitaxel mit Gemcitabin liegen Daten aus 3 klinischen Studien vor, davon 2 zu einer Dreifachkombination mit Bevacizumab (Tab. 5) [25,26,28]. Für die Kombination aus *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 125 mg/m² und Gemcitabin in der Dosierung von 1000 mg/m² an d1 und 15 alle 21 Tage ist in einer Phase-II-Studie ein Gesamtansprechen von 50% beschrieben worden [28]. Die prospektive Phase-II–III-tnAcity-Studie (Studiennummer in clinicaltrials.gov NCT 01881230) prüft dieses Regime derzeit parallel zur Kombination aus *nab*-Paclitaxel und Carboplatin als First-Line-Therapie von Patientinnen metastasiertem tripelnegativem Mammakarzinom [55].

Als unsere Patientin unter der Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel eine Stabilisierung, jedoch kein Ansprechen des Lokalbefunds zeigte, erweiterten

Tabelle 5 Übersicht über publizierte Studien zu *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin beim metastasierten Mammakarzinom.

Studie	<i>nab</i> -Paclitaxel	Gemcitabin	weiterer Kombinationspartner	Effektivität*	Toxizität
Roy [28] N = 50 1st line	125 mg/m ² d1, 8 q21d	1000 mg/m ² d1, 8 q21d	keiner	ORR 50%, PFS 7,9 Monate, OS nach 6 Monaten 92%	54% Grad-3/4- Neutropenie, 8% Grad-3- Neuropathie
Lobo [25] N = 30 1st line	150 mg/m ² d1, 15 q28d	1500 mg/m ² d1, 15 q28d	Bevacizumab 10 mg/kg d1, 15 q28d	ORR 75.9%, PFS 10,4 Monate	28% Grad-3/4- Toxizität, 3% Grad-3- Neuropathie
Northfelt [26] N = 48 1st line	125 mg/m ² d1, 8 q21d	1000 mg/m ² d1, 8, q21d	Bevacizumab 15 mg/kg d1 q21d	ORR 69%, PFS 11,7 Monate, 1-Jahres-Überlebens- rate 84%	71% Grad-3/4- Neutropenie, 8% Grad-3- Neuropathie

* mediane Werte für PFS und OS; ORR = objektive Ansprechrte, Gesamtansprechrte; PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben

wir die Therapie um Gemcitabin. Wir behielten jedoch aufgrund der guten Verträglichkeit und vor dem Hintergrund der gezeigten Dosisabhängigkeit die Dosis von *nab*-Paclitaxel bei.

Der Tumor unserer Patientin zeigte eine verstärkte Expression von SPARC, einem extrazellulären Albumin und Calcium bindenden Glykoprotein, das die Interaktion von Zellen in der Extrazellulärmatrix vermittelt [56]. SPARC wird neben anderen

Tumorarten auch bei Brustkrebs verstärkt exprimiert und scheint ein ungünstiger prognostischer Marker zu sein [57,58]. Aufgrund präklinischer Daten [59] wird seine prädiktive Bedeutung für das Ansprechen auf eine Therapie mit *nab*-Paclitaxel diskutiert. Die Datenlage beim Mammakarzinom erlaubt dazu bisher jedoch noch keine abschließenden Aussagen [60–63].

Fall 8

Eine Patientin mit einem viszeral metastasierten Mammakarzinom – First-Line-Therapie mit *nab*-Paclitaxel und Trastuzumab

PD Dr. med. Mathias Warm, Köln

HER2-positives Mammakarzinom, hohe Tumormast, viszerale Metastasierung, First-Line-Chemotherapie, Kombination *nab*-Paclitaxel mit Anti-HER2-Therapie, periphere Polyneuropathie

Anamnese

Bei einer 50-jährigen Patientin wurde im Januar 2012 die Diagnose eines inflammatorischen Mammakarzinoms rechts gestellt. Es lag zu diesem Zeitpunkt bereits eine diffus ossäre und gastrale Metastasierung vor. Die Patientin erhielt bis Ende Juni 2012 6 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid.

Im August 2012 wurde eine Mastektomie mit Axilladisektion rechts durchgeführt. Im Mastektomiepräparat zeigte sich auch nach der neoadjuvanten Therapie vitales Tumorgewebe. Insgesamt handelte es sich um ein multizentrisches invasives duktales Karzinom. Der Tumor an der Grenze beider äußerer Quadranten betrug 5,3 cm im Durchmesser. Es fanden sich weitere invasive Karzinominfiltrate in der Mamille sowie im oberen und unteren Quadranten mit einem Durchmesser von bis zu 1,4 cm. In allen Quadranten fanden sich weiterhin Herde eines duktales Carcinoma in situ (DCIS). Zusammenfassend ergab sich folgende Tumorformel: ypT4b (mDCIS) ypN2a (8/11) M1, G2 R0, ER 8/12, PR 6/12, HER2-negativ.

Bei der sich anschließenden Adnexektomie beidseits wurden metastatische Infiltrate gefunden, die histologisch dem bekannten Mammakarzinom entsprachen, jedoch HER2-positiv (Immunhistochemie HER2 2+, FISH-positiv) waren. In der gleichen Sitzung wurden peritoneale Probebiopsien entnommen, die eine kleinherdige Peritonealkarzinose zeigten. Es fand sich im weiteren Staging

ferner eine diffuse ossäre Metastasierung. Darüber hinaus wurden zerebrale Metastasen festgestellt.

Es wurde zunächst eine Ganzhirnbestrahlung eingeleitet, die bis November 2012 andauerte. Im September 2012 wurde mit einer Trastuzumabtherapie begonnen. Bis November 2012 zeigte sich ein stetiger Anstieg des Tumormarkers CA 15-3 von 50 U/ml im August 2012 auf 370 U/ml. Vonseiten der Patientin, die sich bis auf neurologische Residuen aufgrund der zerebralen Metastasierung in gutem Allgemeinzustand befand, bestand ein ausgeprägter Therapiewunsch.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Unter Beibehaltung der Anti-HER2-Medikation mit Trastuzumab wurde im Dezember 2012 zusätzlich mit einer First-Line-Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel begonnen. Die Patientin erhielt *nab*-Paclitaxel in der Dosierung von 100 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 alle 28 Tage. Im Restaging nach 3 und nach 5 Zyklen zeigte sich eine sehr gute partielle Remission. Bis auf die bekannte ossäre Metastasierung konnten keine weiteren Metastasen nachgewiesen werden. Der Spiegel des Tumormarker CA 15-3 war in den Normbereich gesunken. Die Patientin klagte im Mai 2013 nach 5 Zyklen Chemotherapie allerdings über Symptome einer peripheren sensiblen Polyneuropathie. Es wurde daher eine Chemotherapiepause vereinbart.

Die systemische Therapie wurde auf Letrozol, Trastuzumab und Lapatinib umgestellt und die Bisphosphonatmedikation weitergeführt. Ende August 2013 entwickelte die Patientin dann eine fortschreitende neurologische Symptomatik. Sie hatte eine Fazialisparese rechts und klagte über eine zunehmende Gangunsicherheit. In der Magnetresonanztomografie des Schädels fand sich ein

Hydrocephalus internus. Zusammen mit dem MRT der Wirbelsäule wurde auch bei negativem zytologischem Nachweis in der Lumbalpunktion die Verdachtsdiagnose einer ausgeprägten Meningeosis carcinomatosa gestellt.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Bei unserer Patientin lag neben einem ausgedehnten lokalen Befund eine hohe Tumorlast bei ausgedehnter viszeraler Metastasierung vor. Der Anstieg des Tumormarkers war zudem Hinweis auf eine aktive, progrediente Tumorerkrankung. Daher bestand die dringende Indikation für eine chemotherapeutische Intervention.

Taxane und Anthrazykline gelten als die wirksamsten Substanzen für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Aufgrund der laufenden Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab war in dieser Situation ein Taxan als Mittel der ersten Wahl anzusehen. Die Daten für *nab*-Paclitaxel legen eine hohe Effektivität bei guter Verträglichkeit nahe, insbesondere im Vergleich gegenüber den konventionellen Taxanen Paclitaxel und Docetaxel [18–20]. Zudem hat *nab*-Paclitaxel gerade bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt [18, 45].

Bei unserer Patientin zeigte sich bei den ovariellen Metastasen anders als beim Primärtumor eine Überexpression von HER2, die eine Anti-HER2-Therapie indizierte. Für die Kombination von *nab*-Paclitaxel mit Trastuzumab liegen Erfahrungen aus Phase-II-Studien vor (Tab. 6) [29, 30]. Vor diesem Hintergrund begannen wir die Erstlinientherapie mit *nab*-Paclitaxel.

Grundsätzlich gibt es 2 Therapiestrategien in der palliativen Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms: die Behandlung bis zum besten Ansprechen oder alternativ die bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten. Unsere Patientin erreichte nach 5 Zyklen als bestes Ansprechen eine sehr gute partielle Remission mit kompletter Rückbildung der viszeralen Metastasierung, hatte jedoch inzwischen eine sensorische Polyneuropathie entwickelt. Wir entschieden uns nach Abwägung von Nutzen und Risiko für eine Unterbrechung der Therapie mit *nab*-Paclitaxel. Es bleibt unklar, inwiefern die nach 2 Monaten eingetretene Progression der Erkrankung mit einer Fortführung der Therapie in reduzierter Dosierung hätte verzögert werden können. Die Patientin wurde weiter in der Brustkrebambulanz betreut. Die Polyneuropathiesymptomatik war offensichtlich nach wenigen Wochen nicht mehr auffällig, da sie in den weiteren Arztbriefen nicht mehr erwähnt wurde.

Tabelle 6 Übersicht über publizierte Studien zu *nab*-Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom.

Studie	<i>nab</i> -Paclitaxel	Trastuzumab	weitere Kombinationspartner	Effektivität*	Toxizität
Mirtsching [29] n = 22 1st line	125 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	Initialdosis 4 mg/kg, dann 2 mg/kg wöchentlich	keine	ORR 52,4%, PFS 18,7 Monate, OS 36,8 Monate	11% Grad-3-Neutropenie, 8% Grad 3 sensorische Neuropathie
Conlin [30] n = 32 1st line	100 mg/m ² d1, 8, 15 q28d	Initialdosis 4 mg/kg, dann 2 mg/kg wöchentlich	Carboplatin AUC = 2, d1, 8, 15 oder AUC = 6, d1 q28d	ORR 62,5%, DCR 81%, PFS 16,6 Monate	9% Grad-4-Neutropenie, 3% Grad 3 periphere Neuropathie

* mediane Werte für PFS und OS; ORR = objektive Ansprechrte, Gesamtansprechrte; DCR = Krankheitskontrollrate; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben

Fall 9

Therapiemanagement und Verlauf eines primär lokal fortgeschrittenen, ausgedehnt metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms mit Hauttoxizität

Dr. med. Rachel Würstlein, München

HER2-positives Mammakarzinom, Remissionsdruck, viszerale Metastasierung, First-Line-Chemotherapie, Arzneimittelreaktion auf konventionelle paclitaxelbasierte Therapie, Kombination *nab*-Paclitaxel mit Anti-HER2-Therapie

Anamnese

Eine 62-jährige Patientin stellte sich im September 2013 erstmalig mit einem großen exulzierenden Tumor in der linken Brust vor. Seit etwa 2 Jahren war der Patientin bereits der Tumor in der linken Brust bekannt. (Abb. 27 a). Palpatorisch fanden sich vergrößerte axilläre sowie infraklavikuläre Lymphknoten linksseitig. Die Patientin war in gutem Allgemeinzustand. Relevante Vorerkrankungen bestanden nicht. Sie klagte auch über geringe Schmerzen im Bereich des Beckens.

Im Staging fanden sich eine Muskelfiltration der Thoraxwand, eine beidseitige pulmonale Metastasierung, mehrere Lebermetastasen bis zu einer maximalen Größe von 5,2 cm sowie Osteolysen in Beckenschaufel und Lendenwirbelsäule. Die Laborwerte zeigten keine relevanten Veränderungen. Die Magnetresonanztomografie des Schädels war unauffällig. Histologisch zeigte sich nach der Biopsie ein undifferenziertes HER2-positives Karzinom (G3, ER 5%, PR 0%, HER2 3+).

Vonseiten der Patientin bestand der Wunsch nach einer maximalen onkologischen Therapie. Es erfolgte die Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz. Aufgrund der Gesamtschau der Befunde wurde auch in Übereinstimmung mit den gültigen Therapieleitlinien von einer primären operativen Therapie abgesehen.

Die Patientin erhielt eine Erstlinientherapie mit Chemotherapie und dualer HER2-Blockade. Konventionelles Paclitaxel wurde wöchentlich in der Dosierung von 80 mg/m² verabreicht. Die duale HER2-Blockade erfolgte mit Trastuzumab (Initialdosis 8 mg/kg, danach 6 mg/kg alle 3 Wochen) und Pertuzumab (Initialdosis 840 mg, danach 420 mg alle 3 Wochen). Sie erhielt außerdem eine Bisphosphonatmedikation mit Bondronat. Eine Indikation zur Bestrahlung des Beckens bestand nicht. Begleitend wurde mit einer Schmerztherapie und einer sorgfältigen lokalen Wundtherapie begonnen. Die Patientin tolerierte die Therapie sehr gut. Nach dem 1. Therapiezyklus litt sie einmal unter Diarrhö.

Nach 13 Gaben konventionellem Paclitaxel erfolgte im Januar 2014 ein Restaging. In der Bildgebung zeigte sich ein Ansprechen der Erkrankung. Die Befunde in Lunge und Leber waren rückläufig. Die größte Läsion in der Leber maß nun noch 1,4 cm. Die Knochen waren sklerosiert. Die Patientin war schmerzfrei. Auch der Lokalbefund an der linken Brust war deutlich rückläufig, die Exulzeration verheilte.

Allerdings entwickelte die Patientin zu diesem Zeitpunkt eine zunehmend ausgeprägte Hautreaktion, die sich v.a. in Form von Schwellung und schmerzhafter Rötung beider Unterarme und Handrücken präsentierte (Abb. 28 a). Diese Reaktion war nicht phototoxisch bedingt, beschränkt auf die obere Extremität und unter symptomatischer Therapie inklusive Kortisongabe und Hautpflege beherrschbar.

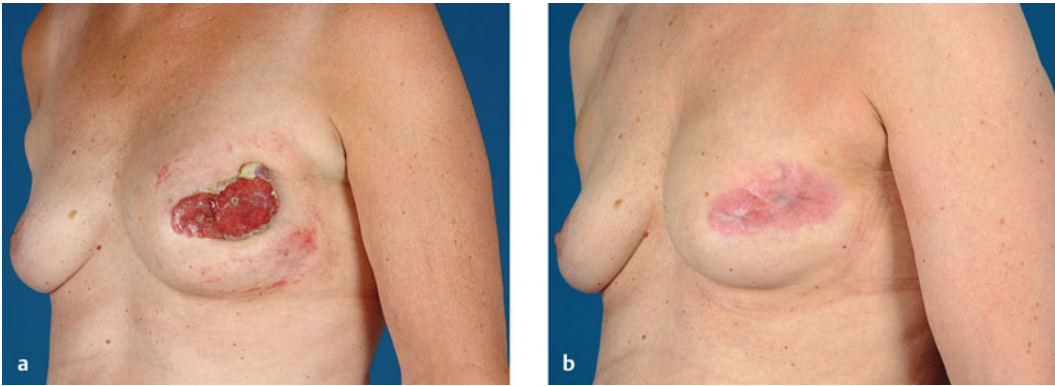


Abb. 27 Lokalbefund Mamma links: **a** bei Erstvorstellung im September 2013, **b** nach 22 Therapiewochen im Mai 2014.

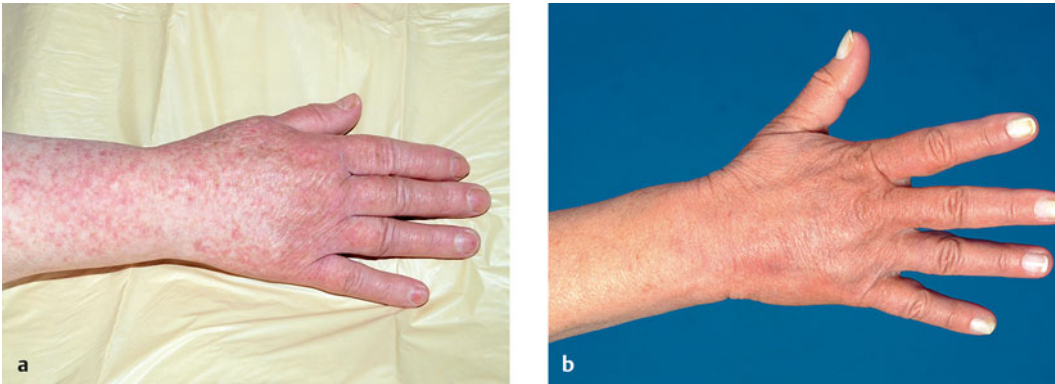


Abb. 28 Hand-Fuß-Syndrom-ähnliche Arzneimittelreaktion: Befund am rechten Unterarm und an der rechten Hand: **a** nach 13 wöchentlichen Gaben mit konventionellem Paclitaxel plus dualer HER2-gerichteter Therapie im Januar 2014, **b** nach 1 Zyklus (2 wöchentlichen) Gaben *nab*-Paclitaxel im Februar 2014.

Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Unter Beibehaltung der Anti-HER2-Therapie wurde die zytostatische Therapie von konventionellem Paclitaxel auf *nab*-Paclitaxel umgestellt. Die Patientin erhielt *nab*-Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen. Bereits nach einem Zyklus hatte sich das Hand-Fuß-Syndrom fast komplett zurückgebildet (Abb. 28b). Die Therapie wurde von der Patientin gut vertragen.

Im April 2014 wurde die zytostatische Therapie nach 22 Taxangaben (13 Gaben konventionellem Paclitaxel und 9 Gaben *nab*-Paclitaxel) auf Wunsch der Patientin beendet. Sie litt unter Fatigue und

wollte sich in einem Urlaub erholen. Die duale Antikörpergabe sowie die Bisphosphonatmedikation wurden beibehalten, bei schwach rezeptorpositivem Befund eine zusätzliche antihormonelle Therapie eingeleitet.

Im Staging im Mai 2014 zeigte sich eine komplette Rückbildung der pulmonalen und hepatischen Metastasierung, alle Laborwerte lagen im Normbereich. Die Knochen waren komplett sklerosiert. Es fanden sich in der Bildgebung keine Hinweise auf neue metastatische Läsionen. Auch der Lokalbefund war weiter rückläufig (Abb. 27b).

Zu diesem Zeitpunkt ging es der Patientin so gut, dass sie sich trotz Diagnoseverdrängung über

mehrere Jahre und nach einer nun über 20-wöchigen intensiven onkologischen Therapie mit der Frage zur Mastektomie bei Stable Disease und Sofortrekonstruktionswunsch auseinandersetzte.

Besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel

Bei der Patientin bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine metastasierte Erkrankung mit ausgeprägter Tumorlast und damit die Indikation für eine effektive Erstlinienchemotherapie, aufgrund des positiven HER2-Rezeptorstatus in Kombination mit einer dualen HER2-Blockade.

Unter der Kombinationstherapie trat dann die einem Hand-Fuß-Syndrom ähnelnde Nebenwirkung auf. Dermatologische Nebenwirkungen sind sowohl für die Therapie mit konventionellem Paclitaxel, Trastuzumab als auch Pertuzumab beschrieben [40, 41, 64, 65]. Wir schlossen auch einen additiven bzw. synergistischen Effekt durch die verabreichte Kombinationsbehandlung mit diesen 3 Wirkstoffen nicht aus. Es ist bekannt, dass nicht alle der inzwischen zahlreichen verfügbaren Taxanpräparate diese Hautreaktion auslösen bzw. verstärken. Ein enger Dialog mit der Apotheke bezüglich der verwendeten Präparate und Generika ist in diesen Situationen zu empfehlen.

Nab-Paclitaxel zeichnet sich u.a. dadurch aus, dass es ohne Lösungsvermittler auskommt, die für einen Teil der Toxizität von konventionellen Taxanen zumindest als mitursächlich angesehen werden [5, 6]. Aus den randomisierten Studien ist bekannt, dass mit einer Monotherapie mit *nab*-Paclitaxel ein rasches und sehr gutes Ansprechen erreicht werden kann [18, 20, 32]. Im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel zeigte sich eine verbesserte Wirksamkeit. So betrug die Gesamtansprechrate für First-Line-Patientinnen in einer Phase-III-Studie mit *nab*-Paclitaxel 42% gegenüber 27% für die Behandlung mit konventionellem Paclitaxel ($p = 0,029$) [18].

Die Kombination von *nab*-Paclitaxel mit Trastuzumab wurde in mehreren Phase-II-Studien evaluiert und zeigte eine gute Wirksamkeit beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom [29, 30]. Für die Kombination von *nab*-Paclitaxel und einer dualen Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab werden in Kürze Daten aus der neoadjuvanten Anwendung in der GeparSepto-Studie erwartet, deren Rekrutierung im Dezember 2013 beendet wurde. Erfahrungen im Rahmen der Studie mit der Kombination zeigten eine gute Verträglichkeit. Wir entschieden uns daher für eine Umstellung auf eine Therapie mit *nab*-Paclitaxel, unter der sich sowohl die Hauttoxizität komplett zurückbildete als auch das Ansprechen der Tumorerkrankung nachhaltig bis hin zu einer kompletten Remission der metastatischen Läsionen fortsetzte.

Literatur

- 1 Aktuelle Fachinformation Abraxane
- 2 Chuang VT, Kragh-Hansen U, Otagiri M. Pharmaceutical strategies utilizing recombinant human serum albumin. *Pharm Res* 2002; 19: 569–577
- 3 Kiessling F, Fink C, Hansen M et al. Magnetic resonance imaging of nude mice with heterotransplanted high-grade squamous cell carcinomas: use of a low-loaded, covalently bound Gd-Hsa conjugate as contrast agent with high tumor affinity. *Invest Radiol* 2002; 37: 193–198
- 4 Desai N. *Nab* technology: a drug delivery platform utilizing endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting. *Drug Delivery Report* 2007/2008; 16. Aufl.: 37–41
- 5 Authier N, Gillet JP, Fialip J et al. Assessment of neurotoxicity following repeated cremophor/ethanol injections in rats. *Neurotox Res* 2001; 3: 301–306
- 6 Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ et al. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 665–668
- 7 De T, Veith J, Bernacki RJ, Soon-Shiong P, Desai N. Nab-028, a nanoparticle albumin-bound novel taxane, shows improved efficacy and lower toxicity over the Tween formulation (Tween-028). *Proc AACR* 2005: abstract 1432
- 8 Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4136–4143
- 9 Hamad I, Moghimi SM. Critical issues in site-specific targeting of solid tumours: the carrier, the tumour barriers and the bioavailable drug. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5: 205–219
- 10 Nyman DW, Campbell K, Hersh E et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7785–7793
- 11 Tiruppathi C, Song W, Bergenfeldt M et al. Gp60 activation mediates albumin transcytosis in endothelial cells by tyrosine kinase-dependent pathway. *J Biol Chem* 1997; 272: 25968–25975
- 12 Vogel SM, Minshall RD, Pilipović M et al. Albumin uptake and transcytosis in endothelial cells in vivo induced by albumin-binding protein. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L1512–L1522
- 13 Minshall RD, Tiruppathi C, Vogel SM et al. Vesicle formation and trafficking in endothelial cells and regulation of endothelial barrier function. *Histochem Cell Biol* 2002, 117: 105–112
- 14 John TA, Vogel SM, Tiruppathi C et al. Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L187–L196
- 15 Desai N, Trieu V, Yao Z et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1317
- 16 Hawkins M, Desai N, Soon-Shiong P. Rationale, preclinical support, and clinical proof-of-concept for formulating water-insoluble therapeutics as albumin-stabilized nanoparticles: experience with paclitaxel. Presented at AACR 2003: Poster 1189
- 17 Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel. *Commun Oncol* 2008; 5 (Suppl. 8): 7–13
- 18 Gradishar W, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794–7803
- 19 Gradishar W, Krasnojoj D, Cheporov S et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3611–3619
- 20 Gradishar WJ, Krasnojoj D, Cheporov S et al. Phase-II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 313–321
- 21 Blum J, Savin M, Edelman G et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clin Breast Canc* 2007; 7: 850–856
- 22 Danso M, Blum J, Robert N et al. Phase II of weekly nab-paclitaxel in combination with bevacizumab as first line treatment in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.): abstract 1075; Poster auf dem ASCO Jahrestreffen/Annual meeting vom 30. Mai bis 3. Juni 2008 in Chicago, USA
- 23 Seidman AD, Conlin AK, Bach A et al. Randomized phase II trial of weekly vs. every 2 weeks vs. every 3 weeks nanoparticle albumin-bound paclitaxel with bevacizumab as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 239.e1–246.e1
- 24 Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle bound nab paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) ± bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): abstr CRA1002
- 25 Lobo C, Lopes G, Baez O et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 427–435

- 26 Northfelt DW, Dueck AC, Flynn TP et al. Phase II trial combining nab-paclitaxel (NP), gemcitabine (g), and bevacizumab (B) in patients with metastatic breast cancer (MBC): NCCTG N0735. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.): abstr 1126
- 27 Hamilton E, Kimmick G, Hopkins J et al. Nab-paclitaxel/bevacizumab/carboplatin chemotherapy in first-line triple negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 416–420
- 28 Roy V, LaPlant BR, Gross GG et al. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane®) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol* 2009; 20: 449–453
- 29 Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G et al. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 121–128
- 30 Conlin A, Seidman A, Bach A et al. Randomized phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10: 281–287
- 31 Celgene corporation data on file
- 32 Ciruelos E, Jackisch C. Evaluating the role of nab-paclitaxel (Abraxane) in women with aggressive metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 511–521
- 33 Cortes, J, Saura C. Nanoparticle albumin-bound (nab™)-paclitaxel: improving efficacy and tolerability by targeted drug delivery in metastatic breast cancer. *EJC Supplements* 2010; 8: 1–10
- 34 Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov SV et al. Albumin-bound paclitaxel (ab-pac) versus docetaxel for first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC): Final overall survival (OS) analysis of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl. 27): abstr 275
- 35 Jackisch C, Lück HJ, Untch M et al. Weekly nab-paclitaxel in metastatic breast cancer – summary and results of an expert panel discussion. *Breast Care* 2012; 7: 137–143
- 36 Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. A randomized phase 2 trial of first-line metastatic breast cancer patients: subset analysis of nab-paclitaxel given weekly at 150 mg/m² [poster P5-19-13]. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2011; December 6–10; San Antonio, TX
- 37 Kimura K, Tanaka S, Iwamoto M et al. Safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel administered to breast cancer patients with clinical contraindications to paclitaxel or docetaxel: four case reports. *Oncol Lett* 2013; 6: 881–884
- 38 Aapro M, Tjulandin S, Bhar P et al. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥ 65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast* 2011; 20: 468–474
- 39 AGO Organkommission Mamma. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs, Version 2014.1 D (28.03.2014). Im Internet: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf; Stand: 02.11.2014
- 40 Aktuelle Fachinformation Taxol
- 41 Aktuelle Fachinformation Paclitaxel-Actavis
- 42 Elsheikh SE, Green AR, Rakha EA et al. Caveolin 1 and Caveolin 2 are associated with breast cancer basal-like and triple-negative immunophenotype. *Br J Cancer* 2008; 99: 327–334
- 43 Savage K, Lambros MB, Robertson D et al. Caveolin 1 is overexpressed and amplified in a subset of basal-like and metaplastic breast carcinomas: a morphologic, ultrastructural, immunohistochemical, and in situ hybridization analysis. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 90–101
- 44 Linderholm BK, Helborg H, Johansson U et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1639–1646
- 45 O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P et al. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 829–837
- 46 Guo X, Loibl S, Untch M et al. Re-challenging taxanes in recurrent breast cancer in patients treated with (neo-)adjuvant taxane-based therapy. *Breast Care* 2011; 6: 279–283
- 47 Cardoso F, Costa A, Norton L et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242–252
- 48 Palumbo R, Cazzaniga ME, Piazza E et al. Activity and safety of albumin-bounded paclitaxel (nab-Paclitaxel) in second and further chemotherapy lines for metastatic breast cancer (MBC): a real world clinical practice multicenter italian experience, präsentiert als Poster auf dem EBCC 2014
- 49 Soomro R, Beg MA, ur Rahman SS. Discordance of biomarker status in recurrent breast cancer. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 163–165
- 50 Miller KD, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676
- 51 Chan SY, Zhou X, Phan SC et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1252–1260
- 52 Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1252–1260

- 53 Miles DW, Diéras V, Cortés J et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 2773–2780
- 54 DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0 (Juli 2012). Im Internet: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf; Stand: 02.11.2014
- 55 Clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- 56 Motamed K. SPARC (osteonectin/BM-40). *Int J Biochem Cell Biology* 1999; 31: 1363–1366
- 57 Podhajcer OL, Benedetti LG, Girotti MR et al. The role of the matricellular protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 691–705
- 58 Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R et al. Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 267–272
- 59 Desai NP, Trieu V, Hwang LY et al. Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status. *Anti-cancer Drugs* 2008; 19: 899–909
- 60 Untch M, Prinzler J, Fasching P et al. Expression of SPARC in human breast cancer and its predictive value in the GeparTrio neoadjuvant trial. Poster presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium 2012; abstract P3-06–05
- 61 Yardley D, Raefsky E, Castillo R et al. Results of a multi-center pilot study of weekly nab-paclitaxel, carboplatin with bevacizumab, and trastuzumab as neoadjuvant therapy in HER2+ locally advanced breast cancer with SPARC correlatives. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 s, (suppl; abstr 527)
- 62 Inhorn RC, Daniel B, Daniel D et al. Correlation of SPARC, ER, PR, and HER2 tumor with progression-free survival from a phase II neoadjuvant trial of gemcitabine, epirubicin, and nab-paclitaxel. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 s, (suppl; abstr 618)
- 63 Yardley D, Daniel B, Inhorn R et al. SPARC microenvironment signature (SMS) analysis of a phase II trial of neoadjuvant gemcitabine (G), epirubicin (E), and nab-paclitaxel (nab-P) in locally advanced breast cancer (LABC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 15 s, (suppl; abstr 10574)
- 64 Aktuelle Fachinformation Herceptin
- 65 Aktuelle Fachinformation Perjeta
- 66 Gradishar WJ. *nab*-paclitaxel versus docetaxel for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Oncology & Hematology Review* 2013; 9: 45–51

Sachverzeichnis

A

Adnexektomie 38
 Albuminmoleküle, paclitaxelbeladene 2
 Angiogenesehemmer 16, 21–23, 27, 28
 Anthrazyklin 5
 Anti-HER2-Therapie 16, 38, 40
 Arzneimittelreaktion 40–42
 – allergische 17, 21

B

Bestrahlung, palliative 30
 Bevacizumab 16, 21–23, 27, 28, 30, 31, 34, 37
 – AGO-Empfehlungen 33
 Bisphosphonate 32, 38, 40
 Bondronat 40

C

CA 15-3 38
 Cancer en cuirasse 35–37
 Capecitabin 18, 33, 35
 Carboplatin 39
 Caveole 2, 28
 Caveolin-1 2, 27, 28
 Celecoxib 35
 Chemotherapie
 – neoadjuvante 38
 – palliative 15, 39
 – – AGO-Empfehlungen 33
 – tumorgerichtete 1
 Cremophor 1
 Cyclophosphamid 30, 32, 38

D

Docetaxel 1, 9–12, 30
 – Nebenwirkung 10
 – Vorbehandlung 12–14
 Dosierung 13–19, 23, 35, 38
 Dosis-Wirkungs-Beziehung 1, 2
 Doxorubicin 30

E

Effektivität 12, 13, 37
 Epirubicin 32, 38

F

Fulvestrant 35

G

Ganzhirnbestrahlung 38
 Ganzkörperknochenszintigrafie 21
 G-CSF-Prophylaxe 27
 Gemcitabin 16, 35–37
 Gesamtansprechrate 5
 Gesamtüberleben 6–8, 10

H

Hauttoxizität 40–42
 Hirnmetastasen 38
 Humanalbuminkopplung 1, 2
 Hydrocephalus internus 39
 Hypersensitivitätsreaktion 17, 21

K

Knochenmetastasen 32–34, 38, 40
Knochensklerose 40, 41
Komplettremission 27, 28
Kortikoidmedikation 15

L

Lapatinib 35, 38
Lebensqualität 8
Leberbiopsie 32
Lebermetastase 28, 30, 32–34, 40
Letrozol 18, 22, 38
Leukopenie 8, 14
Lösungsmittel 1
Lungenmetastase 30, 40

M

Mammakarzinom
– Ansprechen
– – auf Docetaxel 9–12
– – auf *nab*-Paclitaxel 6, 11–13
– – auf Paclitaxel 6
– – schnelles 15, 18, 29
– Begleiterkrankungen 21
– duktales, invasives, multizentrisches 38, 39
– Durchmesseränderung 11
– exulzierendes 40–42
– HER2-negatives 33
– – hormonrezeptorpositives 16–23
– HER2-positives 16, 35–37, 40–42
– hormonrezeptorpositives 16–23
– inflammatorisches 38
– invasiv duktales 21–23, 27
– Komplettremission 27, 28
– lokal fortgeschrittenes 21–23, 40–42
– Progression 6, 7, 30, 35 f
– Rezidiv
– – lokoregionäres 35–37
– – tripelnegatives 35
– SPARC-Expression 36, 37
– taxanrefraktäres 31
– tripelnegatives 16, 27, 32–34
– – nodal-positives 30, 31
– Wirkstoffanreicherung 3

Mastektomie 38
Meningeosis carcinomatosa 39
Metamizol 21
Metastasierung 27
– diffuse 21, 30, 38
– viszerale 16, 17, 38, 39
– – Computertomografie 17
– zerebrale 38
Monotherapie 4, 9–12, 15, 16
Morphinderivat 21

N

nab-Paclitaxel 1–14
Nebenwirkung 8, 10, 15, 22
– dermatologische 42
Neuropathie, sensorische 10, 16, 18–20, 37, 39
– Inzidenz, dosierungsabhängige 26
Neutropenie 8, 10, 14, 16, 18, 27, 30, 37

O

Operation, brusterhaltende 32
Osteonectin 35

P

Paclitaxel, konventionelles 1–14, 17, 21, 32, 40
– Nebenwirkung 8
– Reaktion 16
– Vorbehandlung 12–14
Peritonealkarzinose 38
Pertuzumab 42
Pharmakokinetik 1
Phase-II-Studie 31, 34, 36, 42
– randomisierte 9–12
Phase-III-Studie 4–8, 26, 29
Pleura Drainage 21
Pleuraerguss 21
Polyneuropathie 22, 39
Polysorbat 80 1
Prämedikation, Reaktion 16

R

Remissionsdruck, hoher 15, 16, 35
Rezeptorstatusänderung 35–37

S

Schädel-Magnetresonanztomografie 38
Schmerzmedikation 21
Sicherheit 8, 10–14
SPARC (secreted protein acidic
and rich in cysteine) 35–37
Strahlentherapie 30
Studie, klinische 4

T

Tamoxifen 17
Taxan 1
– Rechallenge 30, 31
– nach Taxanvorbehandlung 16, 32–34
Taxanvorbehandlung 12–14, 16, 32–34
Therapiedauer 15
Toxizität 37
– hämatologische 10, 13, 14, 37
Transzytose 2, 28
Trastuzumab 35, 38, 39, 42
Tumorlast, hohe 16

U

Überleben, progressionsfreies 6

V

VEGF-Konzentration, intratumorale 28

W

Wirbelmetastase 30
Wirbelsäulen-Magnetresonanztomografie 39
Wirkmechanismus 2, 3
Wirkstoffkonzentration im Gewebe 3
Wirkstoffprofil 1–14
Wirkungseintritt 29

Z

Zoledronat 35
Zweitkarzinom, asynchrones 24–26



Nab-Paclitaxel

Seit 2008 steht *nab*-Paclitaxel (Abraxane[®]) in der EU Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom zur Verfügung.

Nab-Paclitaxel ist ein innovatives Taxan, das die spezifischen Transporteigenschaften von Albumin für eine zielgerichtetere Chemotherapie ausnutzt. Es bedarf keines Lösungsvermittlers und keiner Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen.

Diese Publikation bietet dem Leser einen kompakten Überblick über den Wirkmechanismus von *nab*-Paclitaxel und die relevanten klinischen Daten für *nab*-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom. Der klinische Alltag ist häufig komplexer. Daher werden darüber hinaus anhand von Fallbeispielen individueller Patientinnen besondere Aspekte der Therapie mit *nab*-Paclitaxel veranschaulicht.

ISBN 978-3-13-202451-9



9 783132 024519

www.thieme.de