

## Neoadjuvante Bevacizumab-Kombination erhöht signifikant die Ansprechrates

Die Zugabe von Bevacizumab (Avastin®) zur präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie erhöht signifikant den Anteil der HER2-negativen Brustkrebspatientinnen, die eine pathologisch komplette Remission zum Operationszeitpunkt erreichen. Die höchsten Ansprechrates wurden bei triple-negativen Tumoren gefunden. Zu sehr ähnlichen Resultaten kamen zwei zeitgleich publizierte randomisierte Vergleichsstudien unter deutscher und US-amerikanischer Leitung.

Die deutsche multizentrische Studie (1) der German Breast Group schloss neben 126 Zentren in Deutschland auch das Brustzentrum St. Gallen ein. Sie rekrutierte insgesamt 1948 Patientinnen mit einer medianen Tumorgrosse von 40 mm als Tastbefund. Dabei wurden Frauen mit HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, sofern sie grosse Tumoren und eine hormonrezeptornegative Krankheit hatten. Daneben wurden Frauen mit hormonrezeptorpositiver Krankheit eingeschlossen, wenn tastbare Lymphknoten oder positive Befunde bei der Sentinelnode-Biopsie bestanden und keine erhöhten kardiovaskulären oder Blutungsrisiken vorlagen.

### Deutsche Studie: bestes Outcome bei triple-negativen Tumoren

Die Patientinnen wurden für eine präoperative Therapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid, danach Docetaxel (Gruppe A), oder für die gleiche Therapie plus Bevacizumab (Gruppe B) randomisiert. Die wichtigsten Ergebnisse bezüglich pathologisch kompletter Remission (pCR) je nach Subgruppe:

- ▲ *gesamthaft*: pCR: 14,9% versus 18,4% (Odds Ratio: 1,29;  $p = 0,04$ )
- ▲ *bei triple-negativen Tumoren* ( $n = 663$ ): pCR: 27,9% versus 39,3% (Odds Ratio: 1,67;  $p = 0,003$ )
- ▲ *bei hormonrezeptorpositiven Tumoren* ( $n = 1262$ ): pCR: 27,9% versus 39,3% ( $p = 1,00$ ).

Die brusterhaltende Chirurgie bei 66,6% der Frauen in beiden Gruppen möglich.

Allerdings waren in der Gruppe B durch die Zugabe von Bevacizumab mehr Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen (febrile Neutropenie, Mukositis, Hand-Fuss-Syndrom, Infektion und Hypertonie) zu verzeichnen.

Die Autoren folgerten, dass sich die Wirksamkeit der Chemotherapie-Bevacizumab-Kombination vor allem auf Patientinnen mit triple-negativen operablen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren bezieht. Bei diesen gilt die pCR als wichtiger Prädiktor für ein Langzeitüberleben. Vermutet wird, dass Bevacizumab einen höheren Aktivitätsgrad bei triple-negativen Tumoren hat als beim hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Subtyp.

### Amerikanische Studie mit anderem Regime

Ein entsprechendes Resultat fand die amerikanische Studie NSABP B-40 (2) bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium mit einem vergleichbaren Therapiergime, aber anderem Studiendesign. Diese Studie war so konzipiert, dass zwei primäre Fragestellungen beantwortet werden sollten:

Wird bei Brustkrebspatientinnen mit operablen, HER2-negativen Tumoren die pCR steigen durch

- ▲ die Zugabe von Capecitabine oder Gemcitabine zur neoadjuvanten Chemotherapie (= Docetaxel, danach Doxorubicin/Cyclophosphamid)?
- ▲ die Zugabe von Bevacizumab zu diesen Regimen?

1206 Patientinnen wurden randomisiert

für die neoadjuvante Therapie aus Docetaxel, Capecitabine oder Docetaxel plus Gemcitabine für vier Zyklen; nach diesen Regimen folgte die Gabe von Doxorubicin/Cyclophosphamid für vier Zyklen. Daneben wurden die Patientinnen randomisiert für die Behandlung mit oder ohne Bevacizumab in den ersten sechs Chemotherapiezyklen.

### Auch gesamthaft signifikante Verbesserung der pCR

Es zeigte sich, dass die Zugabe von Capecitabine/Gemcitabine zur Docetaxel-Kombination die Rate der pCR nicht signifikant erhöht hat (29,7% bzw. 31,8% vs. 32,7%;  $p = 0,69$ ) und zusätzlich erhöhte toxische Nebenwirkungen hervorbrachte.

- ▲ Die Zugabe von Bevacizumab erhöhte hingegen *gesamthaft* (alle Subgruppen) signifikant die Rate der pCR (28,2% vs. 34,5%;  $p = 0,02$ ).

Innerhalb der Subgruppen zeigten sich jedoch Unterschiede: Nach Untersuchung der Wirkung der Bevacizumab-Zugabe entsprechend dem Hormonrezeptorstatus zeigte sich

- ▲ ein markanterer Effekt in der Gruppe der *hormonrezeptorpositiven Tumoren* (15,1% vs. 23,2%), insbesondere im Docetaxel-Capecitabine-Regime (23,5 vs. 36,1%).

Entsprechend war auch die Rate der klinischen kompletten Remission durch die Bevacizumab-Zugabe erhöht (51,7% vs. 61,5%). Allerdings traten dabei mehr toxische Wirkungen auf als in der deutschen Studie (v.a. Hypertonie, Mukositis, Hand-Fuss-Syndrom). ▲

Bärbel Hirrlle

#### Quellen:

1. Minckwitz, v G et al.: Neoadjuvant chemotherapy and Bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *NEJM* 2012; 366: 299-309.
2. Bear, HD et al.: Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *NEJM* 2012; 366: 310-20.