

Das CUP-Syndrom als Prüfstein für die Präzisionsonkologie

Ausgerechnet bei unbekanntem Primärtumor – dem sogenannten CUP-Syndrom – sind personalisierte Therapieansätze kaum erfolgreicher als eine unspezifische Chemotherapie. Das könnte sich ändern, wenn eher molekulare als gewebliche Targets in den Blick genommen werden.

Liegen Metastasen vor, ohne dass sich ein Primärtumor finden lässt, spricht man von CUP („cancer of unknown primary“). Abgesehen von prognostisch günstigen CUP-Typen, für die Therapieregime etabliert werden konnten, stellt sich bei den ungünstigen CUP-Befunden stets die Frage: Wie behandeln? Hier gibt es unterschiedliche Strategien:

- ▶ Eine Möglichkeit ist die sogenannte empirische Chemotherapie (CTX). Empirisch heißt in diesem Zusammenhang, dass CUP-Patienten mit einer CTX behandelt werden, die sich nach bestmöglicher Datenlage in CUP-Kollektiven als wirksam erwiesen hat (zum Beispiel die Kombination Platin/Taxan). Die empirische CTX ist insofern unspezifisch, als sie nicht davon gelenkt wird, ob bzw. welche Hinweise auf den Ursprung des Primarius vorliegen.
- ▶ Ein anderer Weg besteht darin, die Therapie an Hinweisen auszurichten, die auf den Gewebeanspruch des Primärtumors deuten. Beispiel: Legt eine Immunhistochemische oder genomische Untersuchung nahe, dass der nicht (mehr) auffindbare Primärtumor zum Beispiel ein Kolonkarzinom (CRC) ist, würde mit einem CRC-spezifischen Regime behandelt werden.
- ▶ Eine dritte und noch recht junge Option ist der Versuch, ein molekulares Target zu identifizieren, und eine entsprechende zielgerichtete Behandlung zu initiieren. Ist etwa eine BRAF-Mutation identifiziert oder findet sich beispielsweise eine hohe Mutationslast (TMB, „tumor mutational burden“), würde im ersten Fall ein BRAF-Inhibitor, im zweiten Fall eine Checkpointblockade zur Anwendung kommen. Auch hier spielt das Ursprungsgewebe dann keine Rolle.

Ist die empirische CTX obsolet?

Welche Strategie ist denn aber nun die beste? Auf dem Deutschen Krebskongress 2020 wurde darüber im Rahmen einer Oxford-Debatte diskutiert und primär die empirische CTX auf den Prüfstand gestellt. Dabei vertrat Gerdt Hübner, Oldenburg, Erstautor der aktuellen Onkopedia-Leitlinie zum CUP, die Position, dass eine empirische CTX derzeit nicht entbehrlich ist. Hübner verwies unter anderem darauf, dass verschiedene Versuche, die Therapie am geweblichen Ursprung des Primarius auszurichten, in den bisherigen Studien nicht zu einem besseren oder sogar zu einem schlechteren Überleben der Betroffenen geführt hätten.

„CUP ist biologisch anders als der ‚gleiche‘ Tumor mit bekanntem Primarius“, fasste Hübner die aktuelle Erkenntnislage zusammen. Dieser Einschätzung konnte sich auch Kontrahent Alwin Krämer, Heidelberg, anschließen. Allerdings zog Krämer aus den aktuellen Daten auch den Schluss: „Die klassische CTX ist nicht – oder zumindest nicht mehr lange – „state of the art“.

Gewebeagnostisch behandeln

Krämer begründete seine Position so: Der Effekt der empirischen CTX sei nur in kleinen, nicht randomisierten Studien nachgewiesen. Auch sei die CTX niemals gegen Best Supportive Care getestet worden, was es noch schwerer mache, abzuschätzen, wie groß das Ausmaß überhaupt ist, mit dem Patienten von einer CTX profitieren. Seine Schlussfolgerung: „Die unspezifische CTX mag zwar einen marginalen Einfluss haben, zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens der Patienten trägt sie nicht bei.“

Krämer sieht die Zukunft der CUP-Therapie eher in der dritten Therapieoption, also in der Aufdeckung und Adressierung von gewebeunabhängigen molekularen Alterationen. Bei etwa einem Drittel der CUP-Patienten lasse sich ein Target identifizieren, für das eine zielgerichtete Therapie verfügbar ist [Varghese AM et al. Ann Oncol. 2017;28(12):3015-3021]. Bei 14 % läge eine hohe TMB vor, was potenziell für eine Immuntherapie sprechen könnte. Ob sich diese Strategien in einen im Vergleich zur CTX größeren Therapieerfolg übersetzen, sei fraglich, warnte dagegen Hübner. Die bisher publizierten Daten seien mit Blick auf klinische Ergebnisse enttäuschend gewesen [vgl. Varghese AM et al. Ann Oncol. 2017;28(12):3015-3021]. Krämer gab zu bedenken, dass die verfügbaren Daten von massiv vorbehandelten Patienten stammten. Das volle Potenzial zielgerichteter bzw. immuntherapeutischer Ansätze könnte dadurch also unter-

Nobelpreis 2019

Tumoren außer Atem

Im letzten Jahr wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin für grundlegende Arbeiten zur Zellatmung verliehen. Das wurde auch in der Onkologie aufmerksam verfolgt. Warum eigentlich?

Den letztjährigen Nobelpreisträgern sei die Ehrung zuteil geworden, weil sie entdeckt hätten, wie Zellen auf verschiedene Sauerstoffpartialdrücke reagieren und wie sich das auf verschiedene Erkrankungen – darunter Krebs – auswirke, erklärte Andreas Neubauer, Marburg. Das ausgezeichnete Trio – William Kaelin, Jr., Sir Peter Ratcliffe und Gregg Semenza – hat sich primär mit zellulären Signalwegen beschäftigt, die unter Sauerstoffmangel (Hypoxie) aktiviert werden, namentlich HIF („hypoxia inducible factor“). Das ist auch im onkologischen Zusammenhang hoch relevant: „In jedem Tumor nimmt die Hypoxie um den Tumor zu“, erklärte Neubauer. Interessanterweise führe eine TP53-Mutation dazu, dass Tumorzellen unphysiologische Bedingungen wie einen Sauerstoffmangel sehr viel besser tolerierten als Zellen ohne TP53-Mutation. Das sei vielleicht der Grund, warum TP53-Mutationen in soliden Tumoren so häufig seien, vermutete Neubauer.

Implikationen für Therapie

Hat die preisgekrönte Forschung denn auch Relevanz für die Klinik? Tatsächlich ist die Bedeutung des HIF-Signalwegs etwa beim Nierenzellkarzinom (RCC) recht gut belegt, wie Johannes Schödel, Erlangen, berichtete. HIF-2-Inhibitoren befänden sich bereits in klinischer Erprobung – und auch bereits zugelassene RCC-Therapeutika griffen in HIF-Signalkaskaden ein.

Moritz Borchers

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) 2020 vom 19. bis zum 22. Februar 2020 in Berlin