Zielgerichtete Therapie bei Krebs unbekannten Ursprungs

Ermutigende Ergebnisse einer großen internationalen Studie unter Heidelberger Federführung sind aktuell im Fachjournal „Lancet" erschienen: Im Erbgut von Krebszellen mit unbekanntem Ursprungsgewebe finden sich zahlreiche Angriffspunkte für gezielt wirkende, bereits verfügbare Medikamente, die gegen andere Krebsformen entwickelt wurden. Diese unterdrückten bei Patientinnen und Patienten die Erkrankung signifikant länger als eine Chemotherapie.

Treten im Körper Metastasen auf, aber der ursprüngliche Tumor bleibt unauffindbar, spricht man von „Krebs unbekannten Ursprungs" (Cancer of Unknown Primary, CUP). Das Problem: Fehlen die Informationen zum Ursprungsgewebe, stehen weder organspezifische Chemotherapien noch zielgerichtete Medikamente zur Verfügung. Wie man diesem Phantom unter den Krebserkrankungen trotzdem beikommen könnte, zeigt eine große internationale Studie mit mehr als 630 Patientinnen und Patienten aus 34 Ländern. Die Ergebnisse sind nun im Fachjournal „Lancet" erschienen: Das Team um Professor Dr. Alwin Krämer, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Hämatologie/Onkologie" von Medizinischer Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und Deutschem Krebsforschungszentrum (DKFZ), Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) sowie Leiter der Task Force "Carcinoma of Unkown Primary (CUP)" am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, untersuchte Krebszellen und Erbgutbruchstücke im Blut der Studienteilnehmenden auf bekannte Krebsmutationen, für die es bereits zugelassene Medikamente gibt. Bei rund einem Drittel der Betroffenen wurde das Team fündig. Eine Therapie mit dem passenden Wirkstoff verlängerte die Zeit, in der die Krebserkrankung nicht weiter fortschritt, und wahrscheinlich auch das Gesamtüberleben, deutlich. Die Phase 2-Studie „CUPISCO" ist unter ClinicalTrials.gov (NCT03498521) registriert und wurde von der Firma Hoffmann-La Roche finanziert.

Nach Eigenschaften der Tumorzellen gesucht, gegen die es schon passende Waffen gibt

Bei bis zu fünf Prozent der Krebserkrankungen kann kein Primärtumor festgestellt werden, was bei einem Großteil der Betroffenen die Behandlungsmöglichkeiten massiv beschränkt: Sie erhalten eine unspezifische Chemotherapie und erreichen damit nur eine durchschnittliche Überlebenszeit von unter einem Jahr. „In den letzten Jahren gab es wenige neue Erkenntnisse zum CUP-Syndrom", sagt Professor Alwin Krämer. „Studien haben lediglich gezeigt, dass Therapien, die auf molekularen Analysen zur Ermittlung des Ursprungsgewebe basieren, nicht erfolgreicher als die Standardchemotherapie sind. Wir sind einen anderen Weg gegangen und haben nach molekularen Eigenschaften der Tumorzellen – genauer gesagt, nach den zugrundeliegenden Genmutationen – gesucht, die sich bereits als Angriffsziel bei anderen Krebsarten bewährt haben und für die es zielgerichtete Medikamente gibt.

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 636 Patientinnen und Patienten an mehr als 150 teilnehmenden Kliniken. Alle waren neu diagnostiziert mit einem CUP ungünstiger Prognose. Zunächst erhielten alle Patientinnen und Patienten drei Zyklen einer unspezifischen Standard-Chemotherapie. Die Teilnehmenden, bei denen der Krebs auf diese Weise vorübergehend zum Stillstand kam, wurden anschließend nach dem Zufallsprinzip auf zwei Gruppen aufgeteilt: 110 Patientinnen und Patienten erhielten als Kontrollgruppe weitere drei Zyklen der Standard-Chemotherapie. Von den verbleibenden 326 Patientinnen und Patienten erhielten diejenigen, bei denen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine von zwölf ausgewählten Zielmutationen fanden, dagegen anschließend das dazu passende Medikament. Lag keine der gesuchten Mutationen vor, gab es zusätzlich zur Chemotherapie einen sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitor, der zwar nicht zielgerichtet wirkt, aber die körpereigene Krebsabwehr anstachelt. In der im Durchschnitt zweijährigen Nachbeobachtungszeit prüften die Studienärztinnen und -ärzte, wie lange der Krebs unter der jeweiligen Therapie ruhte und ab wann er sein Wachstum wieder aufnahm. In der Stärke der Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede.

Rund ein Drittel der Patientinnen und Patienten profitierte von einer zielgerichteten Therapie

„Medizinisch besonders interessant ist der Vergleich zwischen der Gruppe mit mutationsgerichteter Therapie und der Kontrollgruppe", sagt Prof. Krämer. Dort lag der Unterschied in der Zeit, bis der Krebs wieder aktiv wurde, bei durchschnittlich

knapp vier Monaten – acht Monate bei zielgerichteter Therapie und vier Monate bei Standardtherapie. „Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit gezielter Therapie war der Krebs zum Zeitpunkt der Auswertung immer noch nicht weiter fortgeschritten. Es ist also möglich, dass bei gutem Ansprechen auf die Therapie die Erkrankung auch längerfristig unter Kontrolle bleibt", so Krämer. „Auf Grundlage unserer Ergebnisse gehe ich davon aus, dass rund ein Drittel der Patientinnen und Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren und zusätzliche Monate bis Jahre an krankheitsfreier Überlebenszeit gewinnen könnte. Bei Betroffenen mit geeigneter genetischer Veränderung der Krebszellen ist diese Behandlung der Standardtherapie klar überlegen." Die Nachbeobachtungszeit der Studie dauert an, sodass in rund einem Jahr auch definitive Zahlen zum Gesamtüberleben vorliegen werden.

Die CUPISCO-Studie ist nicht nur die größte Interventionsstudie dieser Art bei Krebs unbekannten Ursprungs. Darüber hinaus führten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als Grundlage für die Patientenrekrutierung erstmals die weltweit sehr heterogenen Diagnosekriterien für das CUP-Syndrom zu einer neuen Leitlinie zur Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie dieser Tumorerkrankung zusammen und veröffentlichten sie. Neu ist ebenfalls der Nachweis, dass die genetischen Analysen von Bruchstücken des Tumorerbguts aus Blutproben vergleichbar zuverlässig wie entsprechende Untersuchungen an Gewebeproben funktionieren. „Dieser Nachweis ist ungemein wichtig, da gerade beim CUP-Syndrom Tumorbiopsien häufig nicht genug Gewebematerial für alle notwendigen Analysen liefern", so Krämer. „Für eine gezielte Behandlung, wie wir sie in unserer Studie nun erfolgreich durchgeführt haben, sind wir daher in vielen Fällen auf die sogenannte Liquid Biopsy, also die Tumorerbgutanalyse aus dem Blut, angewiesen. Um die Versorgung der CUP-Patientinnen und -Patienten zukünftig zu verbessern, sollte diese Methode mit den bereits verfügbaren Tests für die CUP-Diagnostik zugelassen werden."

Ergebnisse haben bereits Eingang in europäische Richtlinien gefunden

Aus den Ergebnissen der CUPISCO-Studie folgern die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, dass bei allen Betroffenen mit neu diagnostiziertem CUP-Syndrom eine genetische Analyse des Tumorerbgutes entweder an Biopsiematerial oder einer Liquid Biopsy erfolgen sollte, um zielgerichtete Therapieoptionen identifizieren zu können. Diese Empfehlung zur Tumorerbgutanalyse und anschließenden zielgerichteten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CUP-Syndrom wurde kürzlich auch bereits in die neu formulierten europäischen Richtlinien zur präzisionsmedizinischen Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen aufgenommen.

Literatur

Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Shiu KK, Cook N, Janoski de Menezes J, Pazo-Cid RA, Losa F, Robbrecht DGJ, Tomášek J, Arslan C, Özgüroğlu M, Stahl M, Bigot F, Kim SY, Naito Y, Italiano A, Chalabi N, Durán-Pacheco G, Michaud C, Scarato J, Thomas M, Ross JS, Moch H, Mileshkin L: *Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study.* Lancet, Epub 2024 July 31; doi:10.1016/S0140-6736(24)00814-6.

Krämer A, Bochtler T, Pauli C, et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(3):228-246. doi:10.1016/j.annonc.2022.11.013

Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2024;35(7):588-606. doi:10.1016/j.annonc.2024.04.005

Pressemitteilung

01.08.2024
Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg

Weitere Informationen

Prof. Dr. Alwin Krämer
Leiter der klinischen Kooperationseinheit Molekulare Hämatologie/Onkologie
Medizinische Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

E-Mail: alwin.kraemer(at)med.uni-heidelberg.de; a.kraemer(at)dkfz.de

- Universitätsklinikum Heidelberg Newsroom