



Aktuelle Diagnostik und Therapie des CUP-Syndroms

Prof. Dr. Chantal Pauli, Zürich; Prof. Dr. Alwin Krämer, Heidelberg; Dr. med. Gerdt Hübner, Eutin

Zusammenfassung

Das CUP-Syndrom (englisch: „cancer of unknown primary“), eine Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor, bezeichnet ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Es wird als ein histologisch bestätigtes Malignom definiert, bei dem der Ursprungstumor nach Abschluss einer ausführlichen Standarddiagnostik nicht identifiziert werden kann. Die moderne Therapie des CUP-Syndroms richtet sich nach mehreren Faktoren. Dazu gehören vor allem Tumorlokalisierung, Histologie, Immunhistochemie, das molekulare Tumorprofil, Geschlecht und Risikofaktoren der Patienten.

Patienten mit CUP-Syndrom können prinzipiell in eine Subgruppe mit prognostisch günstigem Profil und in eine mit prognostisch ungünstigem Profil eingeteilt werden. Vor allem die letztere Gruppe ist sehr heterogen und weist mit der bisherigen platinbasierten Standardchemotherapie unbefriedigende Therapieergebnisse auf. Neue zielgerichtete Therapieansätze, die das molekulare Tumorprofil berücksichtigen, und moderne Immuntherapien können das Überleben von Patienten mit prognostisch ungünstigem CUP-Syndrom wesentlich verbessern. Bei einigen der prognostisch günstigen CUP-Subtypen kann eine kurative Therapie angestrebt werden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ das leitliniengerechte Vorgehen beim CUP-Syndrom und die Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie,
- ✓ die Bedeutung umfassender molekularer Tumoranalysen für die Diagnosestellung und Therapieauswahl,
- ✓ die klinische Bedeutung prognostischer CUP-Subgruppen,
- ✓ die Erkenntnisse aus aktuellen klinischen Studien zur Verbesserung des Überlebens durch molekular begründete zielgerichtete und durch Immuntherapien im Vergleich zur Standardchemotherapie.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Roche Pharma AG



EINLEITUNG

Tumoren mit unbekanntem Primarius (englisch: „cancer of unknown primary“, CUP) repräsentieren keine einheitliche klinische Entität, sondern umfassen eine vielfältige Gruppe von Malignomen. CUP wird definiert als eine histologisch bestätigte, metastatische maligne Erkrankung, bei der der Primärtumor nach Abschluss einer ausführlichen Standarddiagnostik nicht identifiziert werden kann [1, 2]. Die Inzidenz ist seit dem Beginn des Jahrhunderts in den westlichen Industrienationen rückläufig [3–6] und beträgt zwischen vier und 15 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, was etwa 1 bis 3 % aller Tumorerkrankungen entspricht [7]. Die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hebt hervor, dass das CUP-Syndrom nicht einfach als das Fehlen einer eindeutigen Diagnose zu verstehen ist, sondern selbst eine eigenständige Diagnose darstellt [8]. Die Überlebensraten von Patienten mit einem definitionsgemäß ungünstigen prognostischen Profil sind inakzeptabel niedrig. Nach einem Jahr beträgt die Überlebensrate nur etwa 20 %, nach fünf Jahren 10 % und nach zehn Jahren lediglich 8 % [5, 9]. In den vergangenen Jahrzehnten wurde keine wesentliche Verbesserung des Überlebens erzielt (■ **Abb. 1**) [5]. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 65 Jahren liegt [10]. Der klinische Verlauf des CUP-Syndroms ist heterogen und häufig durch unvorhersehbare Metastasierungsmuster und eine hohe Therapieresistenz gekennzeichnet [7, 10].

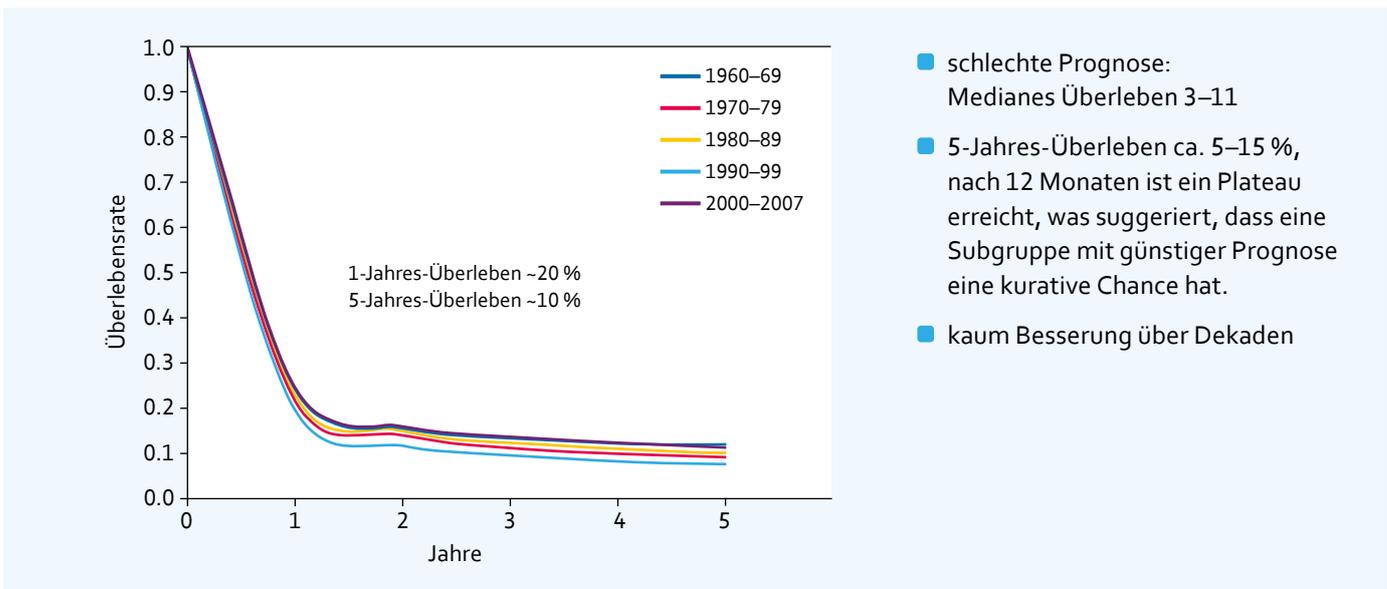


Abbildung 1
Überlebensraten für Patienten mit CUP-Syndrom stratifiziert nach Jahrzehnten, in denen die Diagnose gestellt worden ist; modifiziert nach [5]

Die meisten CUP-Tumoren weisen genomische Veränderungen auf. Zum Beispiel wurden in einer Veröffentlichung von Ross und Kollegen Proben von 200 CUP-Fällen mittels molekularem Tumorprofiling analysiert, um festzustellen, ob genomische Veränderungen identifiziert werden können, die als Grundlage für eine zielgerichtete Therapie dienen können. Von den 200 CUP-Fällen wiesen 96 % mindestens eine genomische Veränderung auf, wobei in 85 % dieser Fälle (169 von 200) eine oder mehrere klinisch relevante genomische Veränderungen identifiziert werden konnten [11]. Durch einen einzigen Test kann ein umfangreiches Panel von bis zu mehreren Hundert Genen analysiert werden, um die vier Hauptklassen genomischer Veränderungen zu identifizieren, die dem Tumorwachstum Vorschub leisten: Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen, Kopienzahlveränderungen (CNA) sowie Re-Arrangements wie beispielsweise Genfusionen. Hinzu kommen noch die klinisch relevanten Biomarker wie die Tumormutationslast (TMB) und der Mikrosatellitenstatus [12]. Dieser Ansatz wird auch als „comprehensive genomic profiling“ (CGP; deutsch: umfassende genomische Profilierung) bezeichnet. Angesichts der zumeist ungeklärt bleibenden Herkunft von CUP-Tumoren könnte das

CGP ein großes Potenzial für die Diagnostik, aber auch für das Therapiemanagement im Rahmen eines entitätsunabhängigen Ansatzes aufweisen [12, 13].

In Deutschland stellt das CUP-Forum eine wichtige Anlaufstelle für Betroffene dar. Es existieren nationale und internationale Leitlinien für das CUP-Syndrom, die sowohl für das diagnostische als auch für das therapeutische Management eine wertvolle Orientierung darstellen. Wichtige Quellen sind die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) von 2023 sowie die aktualisierte Onkopedia-Leitlinie aus demselben Jahr, die sich eng an die ESMO-Leitlinie anlehnt [1, 2].

BIOLOGIE DES CUP-SYNDROMS

Die Ätiologie und Pathogenese des CUP-Syndroms sind größtenteils hypothetisch. Es wird angenommen, dass Metastasen einen Wachstumsvorteil gegenüber dem Primärtumor haben. In manchen Fällen könnte der Primärtumor somit spontan regredient oder bereits medizinisch entfernt worden sein, beispielsweise als „Naevus“, „Adenom“ oder „Carcinoma in situ“, während die zunächst unbemerkt gebliebenen Metastasen weiterwachsen. Die Stammzelltheorie bietet einen weiteren Erklärungsansatz: Tumorstammzellen können Tochterzellen hervorbringen, die lokal nicht wachsen, aber metastasierendes Potenzial besitzen und an anderer Stelle unter günstigeren Bedingungen Tumorabsiedlungen bilden können. Es wird auch diskutiert, ob sich eine Tumorerkrankung primär in Form von Metastasen manifestieren kann, ohne dass ein Ursprungstumor vorliegt („primary metastatic cancer“) [1]. Das Rauchen erhöht die Inzidenz des CUP-Syndroms signifikant (Hazard Ratio [HR] ca. 3,7), ebenso wie Diabetes und Adipositas (HR ca. 2,0) [14, 15].

PROGNOSTISCHE FAKTOREN

Patienten mit CUP-Syndrom werden in Subgruppen mit günstiger (20 %) und ungünstiger (80 %) Prognose (englisch „favorable CUP“ und „unfavourable CUP“) eingeteilt. Die Gruppen mit günstiger Prognose (■ **Tab. 1**) erhalten in der Regel eine lokal-regionale Behandlung („single-site/oligometastatic CUP“) oder eine systemische Therapie, die an die Behandlung der jeweiligen mutmaßlichen Primärtumortypen angelehnt ist. Bei CUP mit günstiger Prognose kann der potenzielle Gewebersprung in aller Regel eingegrenzt werden. Therapieansprechen und Prognose ähneln denen der entsprechenden Primärtumorfälle [1].

DIAGNOSTIK

Basisdiagnostik

Das CUP-Syndrom geht aus diagnostischer Sicht vor allem mit den folgenden Herausforderungen einher:

- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist erforderlich, um klinische, radiologische und pathologische Befunde zu korrelieren.
- Die Menge und Qualität der Gewebeproben sind entscheidend für eine aussagekräftige Immunhistochemie und Molekularpathologie.
- Oftmals liegt eine mäßige bis geringe Differenzierung des Tumorgewebes vor.

Die Diagnostik wird von Prognose- und Therapieüberlegungen geleitet. Die Basisdiagnostik zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit nach gängigen Primärtumoren zu suchen und prognostisch günstige CUP-Subgruppen zu identifizieren bzw. deren Vorliegen auszuschließen (■ **Tab. 2**) [1, 2].

Das CUP-Forum dient der Information und Unterstützung Betroffener und dem Erfahrungsaustausch untereinander.



<https://www.cup-forum.de/>

MANIFESTATION	ANMERKUNG
Lokale (resezierbare) Erkrankung („single-site or oligometastatic CUP“)	Solitäre Metastase, chirurgisch resezierbare oder in kurativer Intention bestrahlbare Oligometastasierung, Befall nur einer Lymphknotenregion
Zervikale Lymphknotenmetastase eines Plattenepithel- oder undifferenzierten Karzinoms („head and neck-like CUP“)	Ca. 5 % aller CUP
Isolierte axilläre Lymphknotenmetastasen bei Frauen („breast-like CUP“)	
(„ovary-like CUP“)	Tumorbefall des Bauchraumes. Häufige Immunhistochemie bei „high-grade“ serösen Karzinomen: Pax8+, WT1+, p53 Überexpression oder Verlust als Surrogatmarker für eine TP53-Mutation
Kolontypisches Adenokarzinom („colon-like CUP“)	Immunhistologisch CK7-, CK20+, CDX2+
Nierenzellkarzinomtypische Histologie und Immunhistologie („renal-like CUP“)	Histologie (klarzellig/papillär) und Immunhistochemie (pos. für PAX8, PAX2, Racemase und CD10)

Tabelle 1
Prognostisch günstige Subgruppen bei CUP-Syndrom; modifiziert nach [1]

DIAGNOSTIK	ANMERKUNGEN
Anamnese	
Körperliche Untersuchung	Bei Männern einschl. Hodenpalpitation Bei Frauen einschl. Untersuchung der Mammae
Gewebeprobe	Histologie! Ausreichend Material für Immunhistologie und Molekulargenetik
CT Thorax CT Abdomen mit Becken	Besser: frühzeitig PET-CT
PET-CT	Bei Kopf-Hals-CUP Bei singulärer Metastase oder Oligometastasierung mit Perspektive einer lokal ablativen Behandlung (Tumorboardbeschluss)
Mamma-MRT	Bei V. a. „breast-like CUP“
Gastrointestinale Endoskopie	Bei V. a. gastrointestinalen Primarius
Gynäkologische Untersuchung Mammographie und Mamma-Sonographie Ggfs. vaginale Sonographie	Bei Frauen
Labor einschl. Tumormarker	Laborwerte einschl. Diff.-BB, LDH, Albumin, AP Tumormarker AFP bei Männern zusätzlich: PSA, β-hCG

Tabelle 2
Basisdiagnostik bei Verdacht auf CUP-Syndrom; zusammengefasst und modifiziert nach [1, 2]

Ein frühzeitiger Einsatz der Positronen-Emissions-Tomografie mit Computertomografie (PET-CT) ist zwar ggf. hilfreich, ist jedoch in Deutschland außer für zervikale Lymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugelassen und wird auch nicht von internationalen Leitlinien gefordert [1]. Die PET-CT ermöglicht eine schnelle Stadieneinteilung, wodurch zusätzliche Schnittbilduntersuchungen mit CT und/oder MRT häufig eingespart werden können. Dies ermöglicht eine gezieltere weitere Diagnostik. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass bei einem Drittel der Patienten mit CUP-Syndrom durch die PET-CT therapierelevante Befunde aufgedeckt werden können [16].

Die Gewinnung von Material für die Histologie ist bereits im frühen Stadium der Primärdiagnostik erforderlich. Die Linienzuordnung des Tumors ist – auch wenn der Primärtumor nicht gefunden wird – das wichtigste Kriterium für die Auswahl der Therapie. Es ist unabdingbar festzustellen, ob es sich um ein Karzinom handelt oder um eine andere Tumorart wie hämatologische Tumoren, Sarkome, Melanome etc. [17, 18]. Bei Karzinomen erfolgt eine weitere Differenzierung der Gewebeherkunft (Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und undifferenzierte Karzinome), gefolgt von zusätzlichen Subklassifikationen. Adenokarzinome treten am häufigsten auf (40 bis 60 %), gefolgt von undifferenzierten Karzinomen (15 bis 30 %) und Plattenepithelkarzinomen (15 bis 20 %) [1, 2]. Es wird empfohlen, eine histologische Diagnostik anstelle einer rein zytologischen Untersuchung anzustreben.

Eine Analyse des Tumorerbgutes kann bei spärlichem Gewebegewinn mittels Biopsie soliden Gewebes heutzutage auch aus Blutproben durch sogenannte „Flüssigbiopsien“ (englisch: „liquid biopsy“) versucht werden, wobei dies eine molekulare Testung am Gewebe noch nicht ersetzt. Bei der Flüssigbiopsie wird keine feste Gewebeprobe entnommen, sondern das Blut auf Tumor-DNA untersucht. Tumor-DNA ist jedoch nur temporär und meist in geringen Mengen im Blut vorhanden, weshalb der Nachweis erst durch die Entwicklung neuer Verfahren zum hochsensitiven Nachweis von Nukleinsäuren wie der „digital droplet PCR“ (ddPCR) oder des „next generation sequencing“ (NGS; Hochdurchsatzsequenzierung, d. h. eine parallele Sequenzierung von Tausenden Nukleinsäurefragmenten) möglich wurde [19].

Histologie, Immunhistochemie und die Molekularbiologie können Hinweise auf die Entität eines Tumors liefern und für die weitere Therapieplanung hilfreich sein. In den vergangenen Jahren wurde gezeigt, dass mittels Genexpressionsanalyse basierend auf Ribonukleinsäure (RNA) in rund 70 bis 80 % der Fälle eine Zuordnung eines Primärtumors möglich ist [20, 21, 22]. Durch miRNA-Profilung („microRNA“; kurze, hochkonservierte, nicht kodierende Ribonukleinsäuren) konnte in etwa 70 % der Fälle der Ursprung von Tumoren identifiziert werden [23]. Die Erstellung von DNA-Methylierungs- und Kopienzahlvariations-(CNV-)Profilen hat ebenfalls das Potenzial, den Tumorsprung aufzudecken. Ein von Forschern entwickelter diagnostischer Assay namens EPICUP sagte in 87 % von 216 Fällen die Lokalisierung des primären Tumors voraus. Diese Vorhersagen wurden durch verschiedene Tests, einschließlich Immunhistochemie, verifiziert [24]. Durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) und maschinellem Lernen konnte anhand der Histomorphologie in Zusammenschau mit DNA- und RNA-Sequenzierungsdaten kürzlich gezeigt werden, dass in rund 70 % der CUP-Fälle der Primärtumor zuverlässig identifiziert werden konnte. Dies führte dazu, dass in 41,3 % der Fälle die Diagnose von Pathologen revidiert wurde [25]. Diese Technologien sind als zukunftsweisend zu bewerten. Eine bessere Zuordnung zu einem Primärtumor hat jedoch bislang noch nicht zu einem verbesserten Therapieansprechen führen können.

Zur Diagnostik gehören auch Marker, die genutzt werden, um das Therapieansprechen auf eine Immuncheckpoint-Blockade besser hervorsagen zu können. Dazu gehören „mismatch repair“ (MMR), Mikrosatellitenstatus, Tumormutationslast (englisch „tumor mutation burden“, TMB), PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/ Programmed death-ligand 1) und andere molekulare Signaturen

liefern bereits jetzt neue Erkenntnisse über die Tumorbilogie und lassen in naher Zukunft eine detailliertere Klassifizierung erwarten. Die umfassende NGS ist als Empfehlung in der Leitlinie der ESMO enthalten und sollte bei vorhandener Verfügbarkeit und entsprechender therapeutischer Konsequenz durchgeführt werden [2].

Linienzuordnung	Empfohlene initiale Immunhistochemie (Screening-Marker)	Weitere Immunhistochemie im Verlauf	Anmerkungen
Epitheliale Neoplasie – Karzinom	Breitspektrum-Keratin: AE1/AE3, OSCAR	Ergänzung mit CAM 5.2, EMA, EpCAM (Ber-EP4, MOC31)	Es erfolgt eine weitere Subtypisierung.
Neuroektodermale Neoplasie – Melanom	Sox10 > S100	S100, Melan A, HMB45, CD271 (p76), PRAME, Tyrosinase	Eine frühzeitige molekulare Analyse zur Diagnosesicherung bei differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen und für die Therapie ist empfohlen.
Hämatologische Neoplasie – Lymphom	CD45	CD3, CD20, CD79a, CD30 plus subtypische Aufarbeitung	Konsultation Hämatopathologie. Einzelne Entitäten färben sich negativ für CD45: Myelome, lymphoblastische Lymphome, anaplastische Großzellularlymphome und myeloide sowie folliculär dendritische Zellsarkome.
Mesenchymale Neoplasie – Sarkom	AE1/AE3, CD34, Sox10, SMA, Desmin	Je nach initialem Screening und Morphologie Marker anpassen: Myogen, Fusions-sarkome	Bei Verdacht auf Fusions-sarkome molekular testen, idealerweise RNA-basierter Test. Sarkome können positiv für Keratine färben. Konsultation Weichteilpathologie
Keimzelltumor	SALL 4 > PLAP	Seminome: OCT3/4, KIT, D2-40 Embryonales Karzinom: OCT3/4, CD30 Dottersacktumor: AFP, Glypican 3 Throphoblastischer Tumor: β-HCG, GATA-3, Inhibin, PD-L1	–
Mesotheliale Neoplasie – Mesotheliom	Calretinin	WT1, DS-40, K5/6, Verlust von BAP1	Bei Tumorbefall von Pleura, Perikard und Peritoneum ein Mesotheliom ausschließen. Spindelzellige Mesotheliome können die Positivität für Calretinin verlieren.
Neuroendokrine Neoplasien	Synaptophysin, INSM1	Ki67 zur Einteilung von neuroendokrinen Tumoren (NET G1-G3)	Bei neuroendokrinen Tumoren ohne Primarius können CDX2 und ISLET1 helfen betreffend den Ursprung: Gastrointestinaltrakt bzw. Bauchspeicheldrüse

Tabelle 3
Immunhistochemie und Linienzuordnung zur Differenzierung von CUP; modifiziert nach [17]

Wiederholte diagnostische Untersuchungen tragen in der Regel nicht zur Identifikation des Primärtumors bei; es wird empfohlen, die Patienten an spezialisierte Zentren und an Ärzte mit viel Expertise auch in der Diagnostik weiterzuleiten. Der Primärtumor wird nur selten im Verlauf der Erkrankung erkannt (<10 % der Fälle) [1].

Weiterführende Diagnostik

Nach der initialen Diagnostik folgt eine zweite Stufe, die sich nach der Tumorpräsentation und der Histologie einschließlich Immunhistologie richtet. Ergänzende Untersuchungen werden gezielt nach Anamnese, klinischem, radiologischem und histologischem Befund und der sich daraus ergebenden Arbeitsdiagnose durchgeführt. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Suche nach therapeutisch relevanten und prognostisch günstigen Gruppen (■ **Tab. 4**) [1, 2]. Die umfangreichen Flussdiagramme, auf die hier nur exemplarisch eingegangen wird, sind ein Teil der Ergebnisse der CUPISCO-Studie, die im Abschnitt „Ergebnisse aktueller klinischer Studien“ näher vorgestellt wird. Diese Algorithmen bieten anhand der Kriterien Immunhistochemie und Metastasierungsmuster Unterstützung dabei, Primärtumoren von Metastasen zu unterscheiden. Dadurch können Tumoren wie das TTF-1-positive Bronchialkarzinom, das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (■ **Abb. 2**), das Ovarialkarzinom sowie das Nierenzellkarzinom von einem „echten“ CUP-Syndrom besser abgegrenzt werden. Diese Algorithmen wurden in die aktuelle Leitlinie der ESMO integriert und haben eine wichtige praktische Bedeutung [1, 2].

Tabelle 4

Weiterführende Diagnostik beim CUP-Syndrom; modifiziert nach [1]

MANIFESTATION	ANMERKUNGEN
Lokal begrenzte Manifestation (solitäre Metastase oder Befall einer Lymphknotenregion)	<ul style="list-style-type: none"> ■ PET-CT ■ MRT des Schädels
Befall zervikaler Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> ■ PET-CT vor der Panendoskopie ■ Panendoskopie mit Zungengrundbiopsien und ipsi- oder bilateraler Tonsillektomie ■ Endoskopisch möglichst Narrow-Band-Imaging
Befall axillärer Lymphknoten bei Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Skelettszintigraphie ■ MRT der Mammae
Neuroendokrine Tumore (Grad I–II)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ⁶⁸-Gallium-Somatostatin-Rezeptor-PET-CT ■ Explorative Laparoskopie/Laparotomie, wenn eine Ro-Resektion der Metastase(n) möglich erscheint
Neuroendokrine Tumore (Grad III–IV)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bronchoskopie; ggfs. intrabronchialer Ultraschall
Histologie und Immunhistologie passend zu „upper GI“ oder „pankreatikobiliärem“ Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gastroskopie, endoskopischer Ultraschall (inkl. distaler Ösophagus und Magenwand), MRT von Pankreas/Oberbauch mit MRCP
Kolontypisches Adenokarzinom (immunhistochemisch CK7-, CK20+, CDX2+)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Koloskopie, ggf. Kapselendoskopie/Push-Enteroskopie
Alle anderen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gezielte Untersuchungen auf der Basis von Klinik, Histologie und Bildgebung

THERAPIE

Die Therapiestrategie beim CUP-Syndrom richtet sich nach verschiedenen Faktoren, darunter fallen der Allgemeinzustand und die Therapiepräferenzen des Patienten, die prognostische Subgruppe, das Befallsmuster, die Histologie/Immunhistologie, die Immunogenität des Tumors, die Ergebnisse der molekularen Tumordiagnostik und die vorläufige Arbeitsdiagnose [1]. Patienten mit CUP-Syndrom einer definierten prognostisch günstigen Subgruppe erhalten die entsprechende Therapie. Jedoch fallen die meisten Patienten (ca. 70 bis 80 %) in die große, nicht weiter klassifizierbare Gruppe des prognostisch ungünstigen CUP-Syndroms. Die Kriterien für „ungünstige Manifestationen“ umfassen disseminierte Metastasen sowie das Fehlen einer Zuordnung zu den definierten prognostisch günstigen

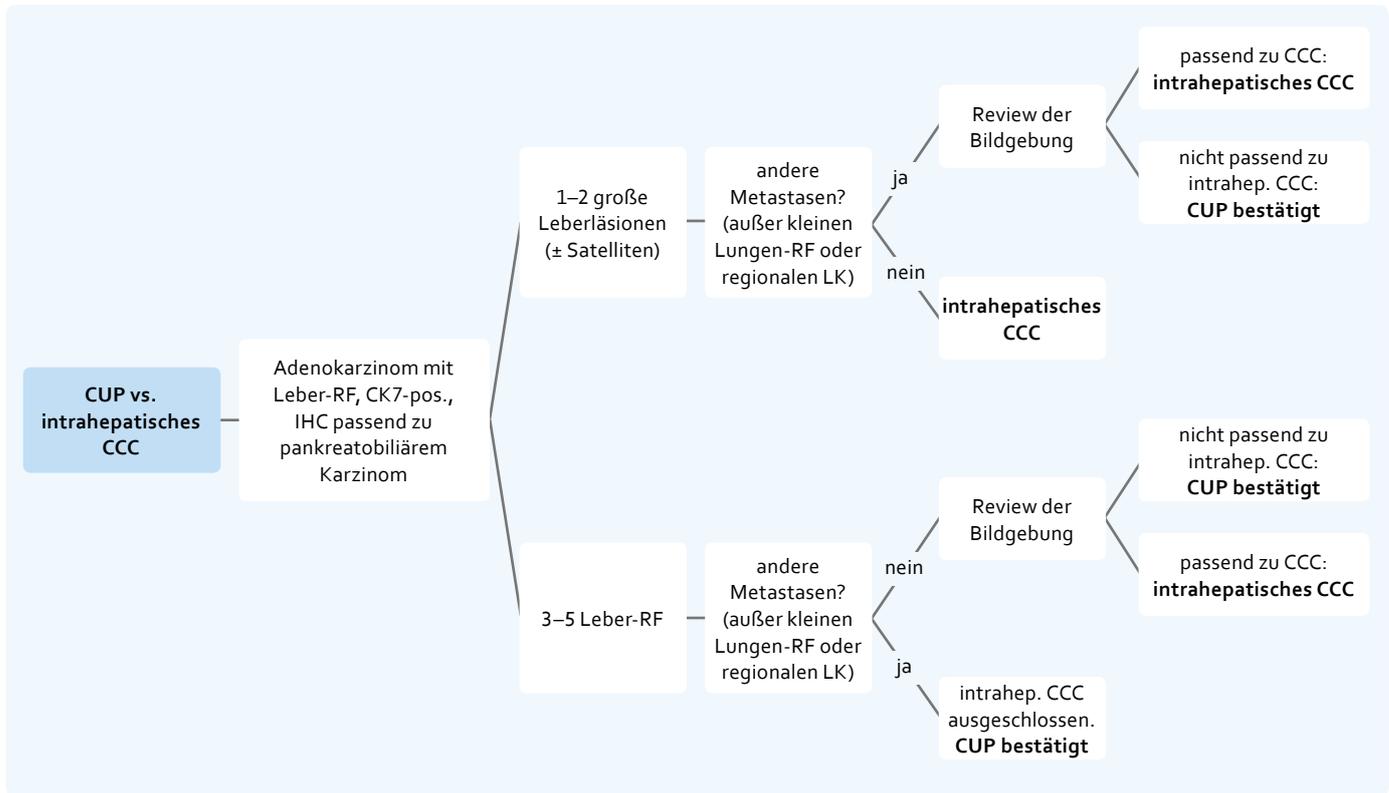


Abbildung 2
 Diagnostischer Algorithmus zur Abgrenzung CUP vs. intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom; modifiziert nach [1]

Abkürzungen
 CCC = cholangiozelluläres Karzinom
 CK = Zytokeratin
 IHC = Immunhistochemie
 LK = Lymphknoten
 RF = Raumforderung

Subgruppen. In dieser Situation ist das Therapieziel palliativ, das heißt, es wird angestrebt, das Leben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern oder zu erhalten [26].

Chemotherapie bei Adenokarzinom (ACUP)/undifferenziertem Karzinom (UCUP)

Derzeit ist eine empirische Chemotherapie weiterhin die bestuntersuchte Behandlungsmethode. Es liegen Daten von mehreren Hundert Patienten vor, die in Studien behandelt wurden und verschiedene Chemotherapieregime erhielten. Die Behandlung mit Carboplatin/Paclitaxel ist am besten dokumentiert [27]. Es fehlen jedoch weiterhin randomisierte klinische Studien, die die Chemotherapie mit einer bestmöglichen ausschließlich supportiven Behandlung vergleichen. Das Hinzufügen eines „epidermal growth factor receptor“- (EGFR-) Antikörpers oder eines Histon-Deacetylase-Inhibitors zur Chemotherapie ohne biologischen Marker als Auswahlkriterium hat keinen nachgewiesenen Vorteil. In der Phase-II-AIO-Studie PACET-CUP konnte im Vergleich zwischen Paclitaxel/Carboplatin plus Cetuximab mit Paclitaxel/Carboplatin weder ein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (englisch: „progression-free survival“, PFS) (3,7 Monate vs. 4,6 Monate; HR [Hazard Ratio] 0,98) noch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (englisch: „overall survival“, OS) nachgewiesen werden (8,1 Monate vs. 7,4 Monate; HR 1.1) [28]. In einer anderen randomisierten Phase-II-Studie wurde der Histon-Deacetylase-Inhibitor Belinostat in Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin gegen Paclitaxel/Carboplatin allein verglichen. Auch hier wurde keine signifikante Verbesserung des PFS (5,4 Monate vs. 5,3 Monate) oder des OS (12,4 Monate vs. 9,1 Monate; HR 0,77) beobachtet [29]. Als empirische, durch Studien belegte Chemotherapieoptionen stehen zur Verfügung [1, 2]:

- Carboplatin/Paclitaxel
- Cisplatin/Gemcitabin
- Gemcitabin/Irinotecan

ERGEBNISSE AKTUELLER KLINISCHER STUDIEN

CUPISCO-Studie

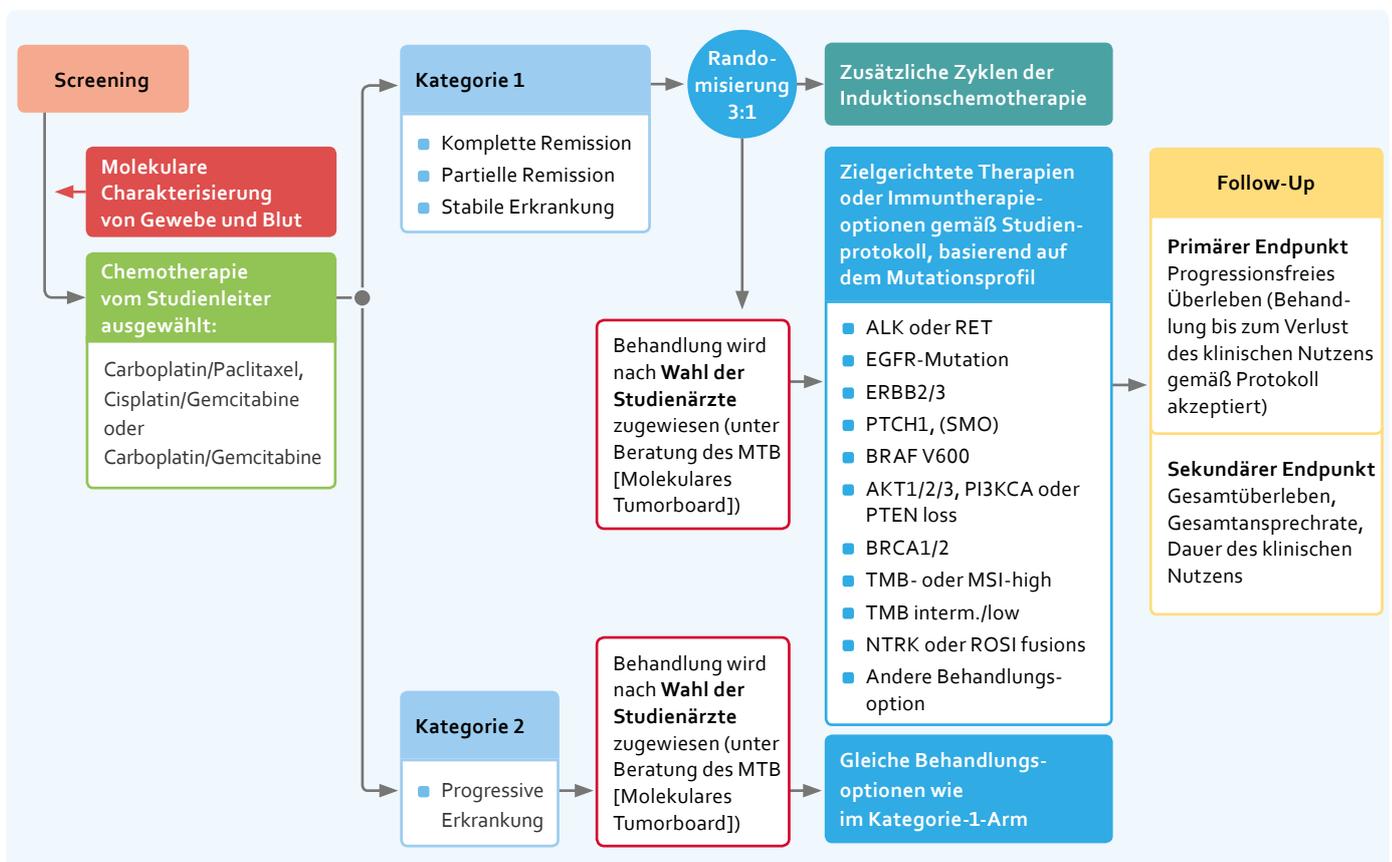
Die Phase-II-Studie CUPISCO (NCT03498521) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von zielgerichteten und Immuntherapien, die durch umfassendes molekulares Tumorprofiling gesteuert werden, im Vergleich zu einer platinbasierten Standardchemotherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem CUP-Syndrom und ungünstiger Prognose [8, 16]. CUPISCO ist eine weltweite Studie, an der 153 Standorte in 34 Ländern teilgenommen haben. Es wurden insgesamt 636 Patienten eingeschlossen und 436 randomisiert [30]. Die individuelle Studiendauer beträgt 48 Monate. Die molekularen Tumorprofile von Patienten mit CUP-Syndrom wurden aus Gewebe- und Blutproben mithilfe eines CGP-Gewebebiopsie-Assays und des CGP-Flüssigbiopsie-Assays bestimmt [12]. Nach drei Zyklen einer platinbasierten Induktionschemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Gemcitabin) wurden die Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten, in einen von zwei Armen randomisiert:

- **Experimenteller Arm:** molekular begründete zielgerichtete Therapie bei Nachweis eines molekularen Targets oder Ergänzung von Atezolizumab zur fortgesetzten Chemotherapie, falls ein behandelbares Target nicht vorliegt
- **Standardkontrollarm:** Fortführung der systemischen Chemotherapie

Die Patienten ohne initiales Ansprechen erhielten direkt eine molekular begründete Therapie (englisch: „molecularly guided therapy“, MGT) (■ **Abb. 3**) [13].

Abbildung 3

Studiendesign der CUPISCO-Studie; modifiziert nach [13]

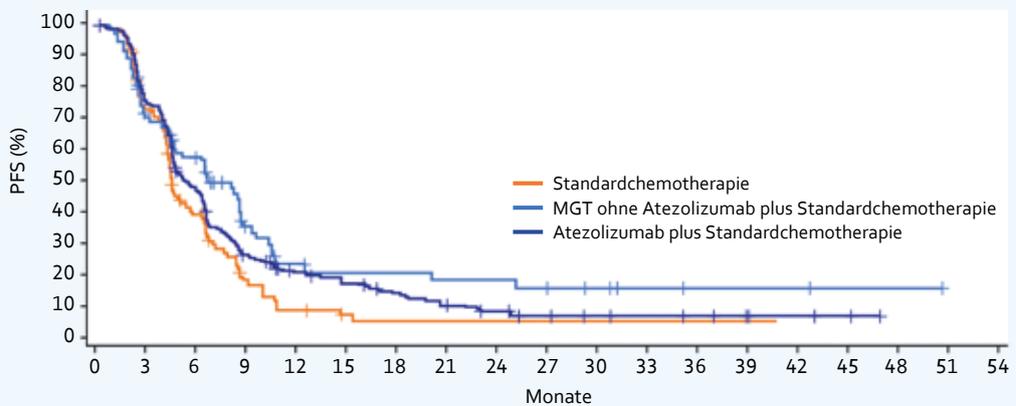


Die Studienendpunkte sind wie folgt definiert:

- Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS)
- Sekundäre Endpunkte:
 - Gesamtüberleben (OS)
 - Gesamtansprechrage (englisch: „overall response rate“, ORR)
 - Dauer des klinischen Nutzens (englisch: „duration of clinical benefit“, DCB)
 - Sicherheitsprofil

Die Auswertung ergab, dass das PFS bei der MGT im Median 6,1 Monate betrug, während es unter der Standardchemotherapie 4,4 Monaten entsprach (HR 0,72, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,56–0,92). Dies zeigt eine signifikante Überlegenheit der molekular begründeten zielgerichteten Therapie [31].

Der Vorteil der MGT wird noch deutlicher, wenn die experimentelle Gruppe in solche Patienten unterteilt wird, die aufgrund nachgewiesener genetischer Alterationen die MGT erhalten haben, und in jene Patienten, die aufgrund fehlender molekularer Zielstrukturen für die MGT mit Chemotherapie plus Immuntherapie behandelt wurden. In der MGT-Gruppe (unter Ausschluss der Immuntherapie-plus-Chemotherapie-Gruppe) betrug das mediane PFS 8,1 Monate, während es in der Standardchemotherapiegruppe nur 4,4 Monate betrug (HR 0,67, 95%-KI 0,47–0,95). Dies zeigt deutlich, dass die MGT im Vergleich zur Standardchemotherapie einen wesentlichen Vorteil aufweist (■ Abb. 4) [31]. Die Vollpublikation zur CUPISCO-Studie wird in Kürze online verfügbar sein, in der dann auch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben präsentiert werden.



Anzahl unter Risikoexposition

Standardchemotherapie	101	69	35	15	8	4	3	3	3	2	2	2	2	1	NE	NE	NE	NE	NE
MGT ohne Atezolizumab plus Standardchemotherapie	83	52	39	19	11	9	9	8	8	7	5	3	2	2	2	1	1	1	NE
Atezolizumab plus Standardchemotherapie	229	167	104	57	40	32	25	19	14	10	8	7	6	5	3	2	NE	NE	NE

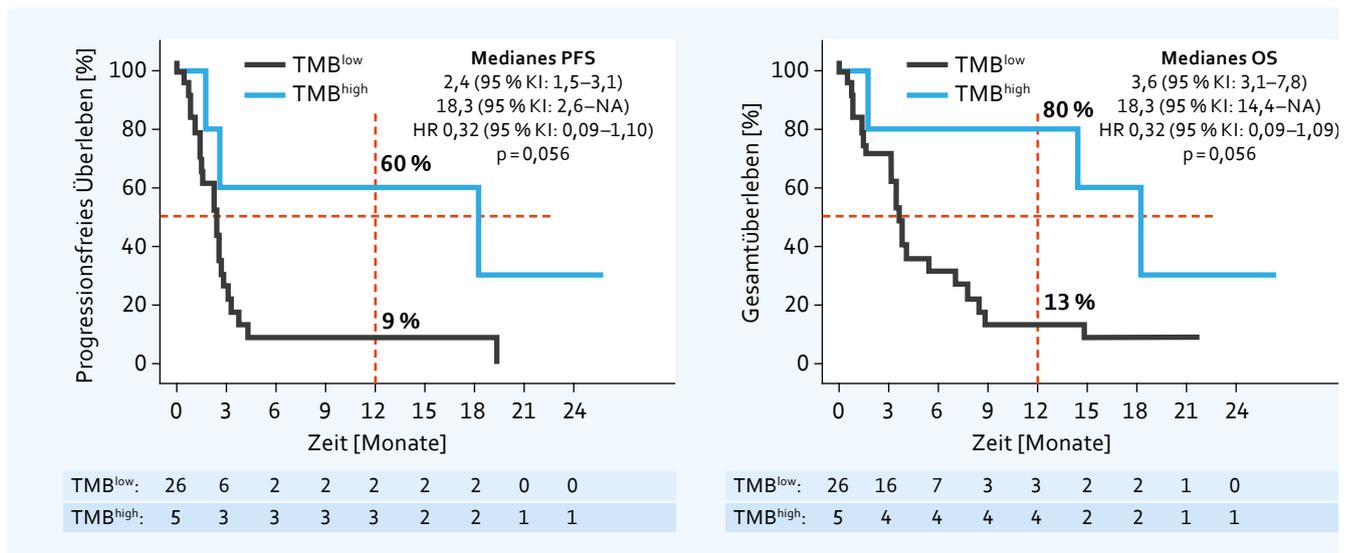
Abbildung 4
PFS in CUPISCO-Studie;
modifiziert nach [31]

Abkürzung
MGT = molekular begründete Therapie

CheCUP-Studie

Etwa 10 bis 20 % der Patienten mit CUP-Syndrom weisen eine hohe Tumormutationslast (englisch: „tumor mutational burden“, TMB) auf, die bei vielen Krebsarten ein Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren vorhersagt. In dieser prospektiven, nicht randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie (EudraCT 2018-004562-33; NCT04131621) erhielten Patienten, die nach platinbasierter Chemotherapie ein Rezidiv erlitten oder darauf refraktär waren, eine Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab, nachdem sie nach TMB^{high} (hohe Tumormutationslast) vs. TMB^{low} (niedrige Tumormutationslast) stratifiziert worden waren. Das PFS stellte den primären Endpunkt dar; das OS, die ORR, die DCB und das Sicherheitsprofil waren sekundäre Endpunkte. Die Studie

wurde im März 2021 vor Erreichen der vorgeplanten Stichprobengröße vorzeitig beendet. Von 31 auswertbaren Patienten fielen fünf (16 %) in die Kategorie TMB^{high} (>12 Mutationen/Mb [Megabase]). Die ORR in der gesamten Kohorte betrug 16 %, mit 7,7 % (zwei von 26 Patienten) für die TMB^{low}- vs. 60 % (drei von fünf Patienten) für die TMB^{high}-Gruppe. Obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, war eine hohe TMB mit einem besseren medianen PFS (18,3 Monate vs. 2,4 Monate; HR 0,32, 95%-KI 0,09–1,10) und OS (18,3 Monate vs. 3,6 Monate; HR 0,32, 95%-KI 0,09–1,09) assoziiert. Schwere immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei 29 % der Fälle auf, was mit anderen Studiendaten bzgl. dieser Therapie übereinstimmt (■ Abb. 5) [32].



Eine wichtige Beobachtung ist, dass das Behandlungsergebnis nicht von der Anzahl der vorherigen Chemotherapien abhängig war. Patienten, die nur eine vorherige Therapielinie durchlaufen hatten, zeigten ebenso einen Nutzen von der Therapie wie Patienten, die zwei bis fünf Linien erhielten. Wenn Patienten eine hohe TMB aufwiesen, profitierten sie auch in späteren Therapielinien von dieser Behandlung. Die geringe Anzahl an Patienten mit hoher TMB und der vorzeitige Studienabbruch stellen jedoch wichtige Limitationen der Studie dar, die bei der Bewertung dieser Ergebnisse berücksichtigt werden müssen [32].

Ein anderer interessanter Aspekt dieser Studie war die Nutzung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA). In der CheCUP-Studie wurde mittels Flüssigbiopsie die Konzentration der ctDNA gemessen. Dabei korrelierte eine im Vergleich zum Ausgangswert reduzierte ctDNA-Konzentration zum Zeitpunkt der ersten Verlaufsuntersuchung nach drei Monaten mit einem besseren Therapieansprechen. Durch dieses Vorgehen konnten Patienten identifiziert werden, die unabhängig vom initialen radiologischen Ansprechen von einer Immuntherapie profitierten. Diese Patienten zeigten erst mit zeitlicher Verzögerung auch ein radiologisch nachweisbares Ansprechen. Dies ist als Hinweis auf den potenziellen Nutzen dieser Technologie für das Therapiemonitoring zu werten, da somit früher im Behandlungsverlauf eine Bewertung des Therapieansprechens und der Prognose möglich wird [32].

FUDAN-CUP-001-Studie

Die CUP-001-Studie zielte darauf ab, mithilfe von Genexpressionsanalysen den Primarius beim CUP-Syndrom zu identifizieren. Dies repräsentiert eine Wiederaufnahme eines solchen Ansatzes, nachdem ähnliche Ansätze in der Vergangenheit nicht erfolgreich waren. Eine Hälfte der Patienten erhielt eine mutmaßlich Primarius-spezifische Chemotherapie nach Primärtumorgewebeidentifikation mittels Genexpressionsanalyse, während die andere Hälfte eine unspezifische platin-

Abbildung 5

Kaplan-Meier-Schätzungen für (links) progressionsfreies Überleben (PFS) und (rechts) Gesamtüberleben (OS) in der CheCUP-Studie, stratifiziert nach dem TMB-Status der Patienten: TMB^{high} (n = 5) und TMB^{low} (n = 26); modifiziert nach [32]

basierte Standardchemotherapie erhielt, bestehend aus entweder Platin plus Taxan oder Platin plus Gemcitabin. Der primäre Endpunkt war das PFS. Die Verteilung der mutmaßlichen Primarien, die mittels Genexpressionsanalyse identifiziert wurden, deutet darauf hin, dass nicht ausschließlich Patienten mit „unfavourable“ CUP eingeschlossen wurden, sondern ein relevanter Anteil der Patienten auch ein günstiges Profil aufwies. Diese Studie zeigt im Gegensatz zu zwei ähnlichen früheren Untersuchungen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich PFS zugunsten der organspezifischen Chemotherapie (9,6 Monate vs. 6,6 Monate; HR 0,68, 95%-KI 0,49–0,93). Auch das OS war für die organspezifische Therapie tendenziell besser (28,2 Monate vs. 19,0 Monate; HR 0,74, 95%-KI 0,52–1,06); allerdings wurde für diesen Endpunkt keine statistische Signifikanz erreicht. Aufgrund der Vorläufigkeit der Daten ist bei der Interpretation jedoch Vorsicht geboten, insbesondere auch deshalb, weil das OS der Patienten in der platinbasierten Standardchemotherapiegruppe mit 19 Monaten deutlich über dem liegt, was üblicherweise zu erwarten ist (■ **Abb. 6**), und weil die Vorläuferstudien zu einem anderen Ergebnis gekommen sind [33].

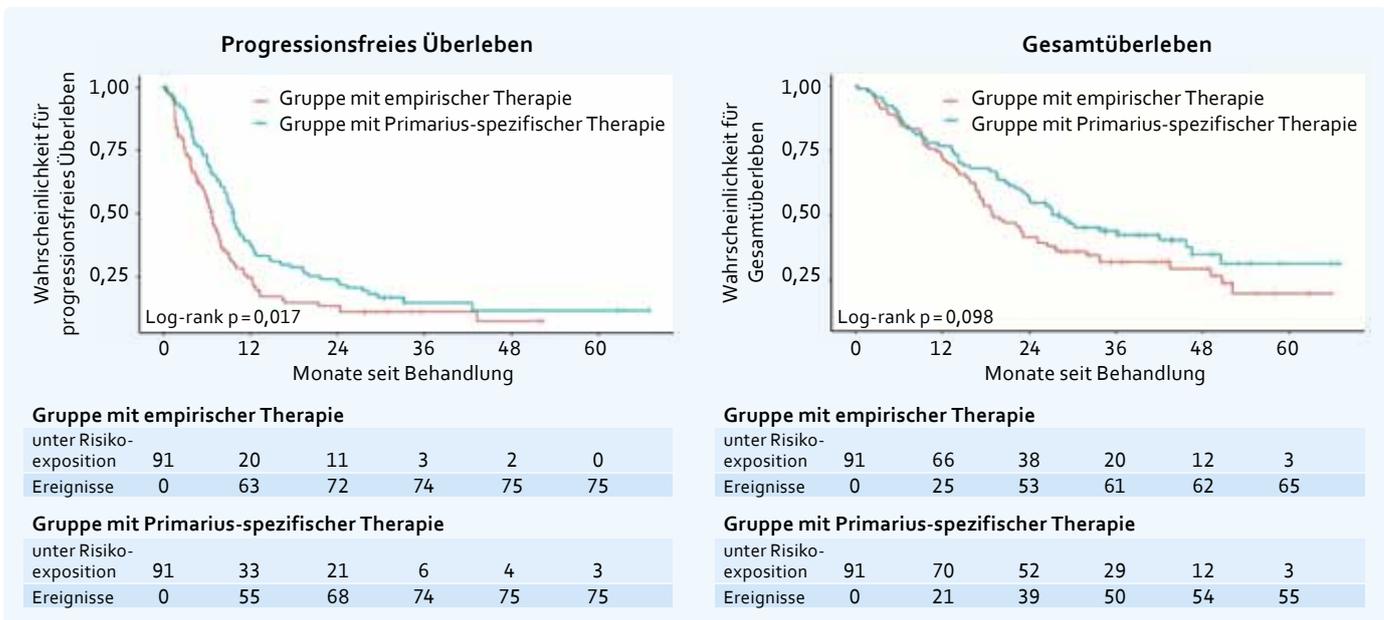


Abbildung 6

Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden in der FUDAN CUP-001-Studie zwischen empirischer Standardtherapie und organspezifischer Therapie verglichen; modifiziert nach [33]

FAZIT

- Eine effektive interdisziplinäre Zusammenarbeit ist unerlässlich für die optimale Behandlung von Patienten mit CUP-Syndrom.
- Die Einbeziehung von Experten auf dem Gebiet des CUP-Syndroms trägt dazu bei, eine hochqualifizierte und individualisierte Betreuung der Patienten sicherzustellen.
- Die umfassende molekulare Testung, einschließlich der Bestimmung gängiger Biomarker wie Mikrosatelliteninstabilität und TMB, bietet wertvolle Informationen für die Diagnosestellung und die Auswahl geeigneter Therapien.
- In der CUPISCO-Studie wurde gezeigt, dass zielgerichtete oder Immuntherapien das progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten mit prognostisch ungünstigem CUP-Syndrom im Vergleich zur Standardchemotherapie verbessern.
- Flüssigbiopsien sind eine wichtige Ergänzung zur Analyse von Tumorgewebe, da Biopsien von CUP-Metastasen oft technisch schwierig sind und nur wenig Material liefern.

- Die CheCUP-Studie zeigt, dass Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapien in der Zweit- oder Drittlinie das PFS und OS bei CUP-Syndrom-Patienten, insbesondere bei hoher Tumormutationslast, signifikant verbessern.
- Das Monitoring der zirkulierenden Tumor-DNA mittels Flüssigbiopsie könnte das Ansprechen auf die Therapie frühzeitig vorhersagen.
- Ob die Identifizierung des Gewebeursprunges auf der Grundlage der Genexpressionsanalyse mit anschließender standortspezifischer Chemotherapie der standardplatinbasierten Chemotherapie überlegen ist, bleibt offen.

LITERATUR

1. Hübner G et al. CUP Syndrom – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/cup-syndrom-krebserkrankungen-mit-unbekanntem-primaertumor/@@guideline/html/index.html> [Stand: Juni 2023]
2. Krämer A et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:228–246
3. Boo Y-K et al. Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary in South Korea, 1999–2017. *Cancer Epidemiol* 2021;74:102000
4. Cancer Research UK. Cancer of unknown primary incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cancer-of-unknown-primary/incidence>; Stand: April 2024
5. Randén M, Rutqvist L-E, Johansson H. Cancer patients without a known primary: Incidence and survival trends in Sweden 1960–2007. *Acta Oncol (Madr)* 2009;48:915–920
6. Schrotten-Loef C et al. Unknown primary carcinoma in the Netherlands: decrease in incidence and survival times remain poor between 2000 and 2012. *Eur J Cancer* 2018;101:77–86
7. Rassy E, Pavlidis N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary. *Cancer Epidemiol* 2019;61:139–141
8. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3); 2nd update, ICD-O-3.2, released 2019
9. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Med* 2015;7:80
10. Rassy E, Pavlidis N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:541–554
11. Ross JS et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site. *JAMA Oncol* 2015;1:40
12. Foundation Medicine. FoundationOne®CDx. <https://www.foundationmedicine.de/de/our-services/cdx.html>; Stand: April 2024
13. Roche – Studieninformation. CUPISCO Study. <https://medically.roche.com/global/en/microsites/about-cup-syndrome/cupisco-study.html>; Stand: Februar 2024
14. Hemminki K et al. Cancer of unknown primary is associated with diabetes. *Eur J Cancer Prev* 2016;25:246–251
15. Kaaks R et al. Risk factors for cancers of unknown primary site: Results from the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;135:2475–2481
16. Woo S et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography on management of cancer of unknown primary: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2021;159:60–77
17. Pauli C. CUP-Syndrom – Diagnostik aus Sicht der Pathologie. *Die Radiologie* 2023;63:336–345
18. Pauli C et al. A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience. *Oncologist* 2021;26:e769–779
19. ONKO Internetportal. Liquid Biopsy – eine Revolution in der Diagnostik und Therapie von Krebs? <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/diagnosemethoden/liquid-biopsy.html>; Stand: April 2024

Referenten

Prof. Dr. Chantal Pauli
UniversitätsSpital Zürich
Institut für Pathologie und
Molekularpathologie
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Prof. Dr. Alwin Krämer
Universitätsklinikum Heidelberg/
Innere Medizin V:
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Rheumatologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Dr. med. Gerdt Hübner
AMEOS Klinikum Eutin
Innere Medizin III – Hämatologie
und internistische Onkologie
Hospitalstraße 22
23701 Eutin

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für
medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Roche Pharma AG

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Peakstock – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website:

www.cme-kurs.de



20. Shen Y et al. TOD-CUP: a gene expression rank-based majority vote algorithm for tissue origin diagnosis of cancers of unknown primary. *Brief Bioinform* 2021;22:2106–2118
21. Moon I et al. Publisher Correction: Machine learning for genetics-based classification and treatment response prediction in cancer of unknown primary. *Nat Med* 2024;30:607–607
22. Lorkowski SW, Dermawan JK, Rubin BP. The practical utility of AI-assisted molecular profiling in the diagnosis and management of cancer of unknown primary: an updated review. *Virchows Archiv* 2024;484:369–375
23. Ferracin M et al. MicroRNA profiling for the identification of cancers with unknown primary tissue-of-origin. *J Pathol* 2011;225:43–53
24. Liu P. Pan-Cancer DNA Methylation Analysis and Tumor Origin Identification of Carcinoma of Unknown Primary Site Based on Multi-Omics. *Front Genet* 2022;12:798748
25. Abraham J et al. Machine learning analysis using 77,044 genomic and transcriptomic profiles to accurately predict tumor type. *Transl Oncol* 2021;14:101016
26. Hübner G. Tumorerkrankung mit unbekanntem Primarius. *Im Focus Onkologie* 2017; 20:46–53
27. Lee J et al. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;108:39–48
28. Folprecht G et al. Adding cetuximab to paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of carcinoma of unknown primary (CUP): results of the Phase 2 AIO trial PACET-CUP. *Br J Cancer* 2021;124:721–727
29. Hainsworth JD et al. Paclitaxel/carboplatin with or without belinostat as empiric first-line treatment for patients with carcinoma of unknown primary site: A randomized, phase 2 trial. *Cancer* 2015;121:1654–1661
30. Krämer A et al. Comprehensive profiling and molecularly guided therapy (MGT) for carcinomas of unknown primary (CUP): CUPISCO: A phase II, randomised, multicentre study comparing targeted therapy or immunotherapy with standard platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29:viii146
31. Mileshekin L. LBA16 - Primary analysis of efficacy and safety in the CUPISCO trial: A randomised, global study of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by comprehensive genomic profiling (CGP) vs platinum-based chemotherapy (CTX) in newly diagnosed, unfavourable cancer of unknown primary (CUP). *ESMO Congress 2023 | OncologyPRO 2023*
32. Pouyiourou M et al. Nivolumab and ipilimumab in recurrent or refractory cancer of unknown primary: a phase II trial. *Nat Commun* 2023;14:6761
33. Liu X. 4020 - A randomized phase III trial of site-specific therapy guided by the 90-gene expression assay versus empiric chemotherapy in patients with cancer of unknown primary. *ESMO Asia Congress 2023 – OncologyPRO 2023*

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zu Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor („cancer of unknown primary“, CUP) ist korrekt?

- Das CUP-Syndrom tritt ausschließlich bei Männern auf.
- Die Inzidenz des CUP-Syndroms ist in den letzten Jahren stark gestiegen.
- Das CUP-Syndrom ist definiert als eine histologisch bestätigte metastatische maligne Erkrankung, bei der der Primärtumor nach Abschluss der Standarddiagnostik nicht identifiziert werden kann.
- Die Überlebensrate von Patienten mit CUP beträgt nach zehn Jahren durchschnittlich 20 %.
- Die molekulare Diagnostik spielt keine Rolle für die Therapie des CUP-Syndroms.

? Welche Aussage zur genomischen Profilierung beim CUP-Syndrom ist korrekt?

- Nur etwa die Hälfte der CUP-Syndrom-Proben zeigt genomische Veränderungen.
- Die CGP (deutsch: umfassende genomische Profilierung) kann keine klinisch relevanten genomischen Veränderungen bei CUP identifizieren.
- In einer Studie von Ross et al. wiesen 75 % der CUP-Fälle keine genomischen Veränderungen auf.
- CGP kann eine Vielzahl von Genen analysieren, um Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen, Kopienzahlveränderungen (CNA) sowie Re-Arrangements wie z. B. Fusionen und klinisch relevante Biomarker (TMB, MSI) zu identifizieren.
- CGP ist nicht wirksam bei der Identifizierung von genetischen Anomalien bei CUP.

? Welche Aussage zur Ätiologie und Pathogenese des CUP-Syndroms ist *nicht* richtig?

- Die Stammzelltheorie bietet einen Erklärungsansatz für das CUP-Phänomen.
- In einigen Fällen kann der Primärtumor regredient oder bereits entfernt worden sein, während die Metastasen weiterwachsen.
- Tumorerkrankungen können sich primär in Form von Metastasen manifestieren, ohne dass ein Ursprungstumor vorliegt.

- Das Rauchen erhöht die Inzidenz des CUP-Syndroms signifikant.
- Es ist davon auszugehen, dass in allen Fällen von CUP-Syndrom der Primärtumor bereits spontan rückläufig ist.

? Welche Aussage bezüglich der prognostischen Subgruppen beim CUP-Syndrom ist richtig?

- Alle Patienten mit CUP-Syndrom haben eine ungünstige Prognose.
- Alle Patienten mit CUP-Syndrom erhalten in der Regel eine systemische Chemotherapie.
- Die günstige Prognosegruppe bei CUP-Syndrom umfasst etwa 50 % der Fälle.
- Bei CUP mit günstiger Prognose kann der potenzielle Gewebsursprung meist nicht eingegrenzt werden.
- Die Gruppen mit günstiger Prognose erhalten in der Regel eine lokal-regionale Behandlung sowie systemische Therapien, die an die Behandlung der jeweiligen mutmaßlichen Primärtumortypen angelehnt sind.

? Welche Aussage zur Basisdiagnostik beim CUP-Syndrom ist *nicht* korrekt?

- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist erforderlich, um klinische, radiologische und pathologische Befunde zu korrelieren.
- Durch wiederholte diagnostische Basisuntersuchungen lässt sich in den meisten Fällen doch noch der Primärtumor identifizieren.
- Die Menge und Qualität der Gewebeproben sind entscheidend für eine aussagekräftige Immunhistochemie und Molekularpathologie.
- Oftmals liegt eine geringe Differenzierung des Tumorgewebes vor.
- Die Basisdiagnostik zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit nach gängigen Primärtumoren zu suchen und prognostisch günstige CUP-Subgruppen zu identifizieren bzw. deren Vorliegen auszuschließen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Gewinnung von Material für die Histologie beim CUP-Syndrom ist korrekt?

- Die Gewebeentnahme für die Histologie ist nur im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit erforderlich.
- Eine zytologische Untersuchung liefert in der Regel ausreichende Informationen für die Diagnose des CUP-Syndroms.
- Die Differenzierung der Tumorlinie ist nach der Gewebeentnahme nicht wichtig.
- Die häufigste Tumorart beim CUP-Syndrom ist das Plattenepithelkarzinom.
- Histologie, Immunhistologie, Flüssigbiopsie und Molekularbiologie liefern wichtige Hinweise für die Therapieplanung und für die Diagnose des CUP-Syndroms.

? Welche Aussage zum primären Einsatz von PET-CT beim CUP-Syndrom ist *nicht* korrekt?

- Der Einsatz von PET-CT wird in Deutschland nur für Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor und für Patienten mit „single-site“/oligometastasiertem CUP vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) akzeptiert.
- PET-CT ermöglicht eine schnelle Stadieneinteilung und kann zusätzliche Schnittbilduntersuchungen mit CT und/oder MRT häufig einsparen.
- Der frühzeitige Einsatz von PET-CT erübrigt in aller Regel eine konventionelle CT-Diagnostik.
- Bei einem Drittel der Patienten mit CUP-Syndrom können durch die PET-CT therapierelevante Befunde aufgedeckt werden.
- PET-CT ist die Standarddiagnostikmethode für das CUP-Syndrom in Deutschland.

? Welche Aussage zur Therapie von prognostisch ungünstigem CUP ist *nicht* korrekt?

- Das Therapieziel bei prognostisch ungünstigem CUP ist in der Regel palliativ.
- Die Charakterisierung genomischer Aberrationen ist entscheidend für die Wahl der Therapie bei prognostisch ungünstigem CUP.

- Eine Untersuchung mittels „next generation sequencing“ (NGS) auf mögliche Treibermutationen ist bei prognostisch ungünstigem CUP nicht relevant.
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und Defekte in „mismatch repair“-Enzymen (MMR) können bei prognostisch ungünstigem CUP ein gutes Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren anzeigen.
- Für Immuntherapien besteht keine tumoragnostische Behandlungsindikation für das CUP-Syndrom.

? Welche Aussage zur Chemotherapie beim Adenokarzinom (ACUP) und undifferenziertem Karzinom (UCUP) ist korrekt?

- Das Hinzufügen eines „epidermal growth factor receptor“- (EGFR-)Antikörpers oder eines Histone-Deacetylase-Inhibitors zur Chemotherapie auch ohne Vorliegen entsprechender biologischer Marker hat einen nachgewiesenen Vorteil.
- Es liegen randomisierte klinische Studien vor, die die Chemotherapie mit der bestmöglichen unterstützenden Behandlung verglichen.
- Die Behandlung mit Capecitabin und Oxaliplatin ist die am besten dokumentierte Chemotherapieoption.
- Eine Therapie analog zur Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms sollte bei allen Patienten erfolgen.
- Eine platinbasierte Zweierkombination ist das am besten dokumentierte Chemotherapieregime für ACUP/UCUP.

? Welche Aussage über die CUPISCO-Studie ist korrekt?

- Die Studie umfasst nur Patienten aus europäischen Ländern.
- Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war unter molekular begründeter Therapie (MGT) signifikant höher als unter platinbasierter Standardchemotherapie.
- Die individuelle Studiendauer beträgt 24 Monate.
- Verglichen werden Gemcitabin-Irinotecan gegen eine Immunchemotherapie.
- Die primären Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen.