

Anna Franziska Reiling  
Dr. med.

## **Prognostische Relevanz klinisch-pathologischer und molekulargenetischer Merkmale von Metastasen mit unbekanntem Primärtumor – eine Analyse von 252 Fällen**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Tilmann Bochtler

Der Begriff „CUP (Cancer of Unknown Primary)-Syndrom“ beschreibt eine enigmatische Tumorentität von Metastasen mit unbekanntem Primärtumor, deren Ätiopathogenese bislang ungeklärt ist und unter welcher ein breites Spektrum verschiedenster klinischer Manifestationen mit im Allgemeinen schlechter Prognose subsummiert wird. Bisherige Publikationen konnten nur unzureichende Evidenz zu adäquaten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen erbringen, sodass nach wie vor ein erhebliches Datendefizit zu diesem facettenreichen Thema besteht.

Die vorliegende Arbeit setzte sich daher zum Ziel, mithilfe einer umfangreichen Sammlung klinischer, histopathologischer und molekulargenetischer Daten und deren Analyse mit Fokus auf relevante Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern sowie deren diagnostische, therapeutische und prognostische Implikationen einen Beitrag zur Charakterisierung des CUP-Syndroms zu leisten.

In dieser Intention erfolgte bei 252 CUP-Patient\*innen die Erhebung detaillierter Informationen zu Anamnese, klinisch-histopathologischen Merkmalen des Krankheitsbildes, Therapie und Verlauf einerseits sowie eine Paneldiagnostik mittels Next Generation Sequencing an dem per Probiopsie gewonnenen Tumorgewebe andererseits. Bei der Synthese dieser Daten präsentierte sich das CUP-Syndrom als inhomogenes Sammelsurium unterschiedlichster Subgruppen mit einer hohen Variationsbreite bezüglich sowohl klinischer Manifestationen als auch molekularer Profile.

Bei der Korrelation von Histologie und Molekulargenetik fiel auf, dass *KRAS*-Mutationen überproportional häufig bei CUP-Syndromen vom Adenokarzinom-Subtyp detektiert wurden, während *PIK3CA*-Mutationen bevorzugt bei plattenepithelial differenzierten CUP-Syndromen auftraten und *BAP1*-Mutationen vorrangig bei undifferenzierten Subtypen nachgewiesen wurden.

Mittels vergleichender Panelsequenzierung des Tumorgewebes der CUP-Metastasen und der bei einem relevanten Anteil der eingeschlossenen Patient\*innen vorliegenden Zweitmalignome konnte der hohe Stellenwert von Mutationsprofilen in der diagnostischen Einordnung und differentialdiagnostischen Abgrenzung von CUP-Syndromen belegt werden. Neben dem Ausschluss eines als CUP-Syndrom verkannten Rezidivs des vorausgegangenen Primärtumors gelang hierdurch in mehreren Fällen die Identifikation zugrunde liegender Keimbahnmutationen als gemeinsamer genetischer Prädisposition für die Genese von CUP-Syndromen und anderen malignen Tumorentitäten.

Als weiterer Aspekt wurde die therapeutische Relevanz molekulargenetischer Diagnostik bei der Behandlung von CUP-Syndromen untersucht. Hierfür wurde insbesondere der Detektion molekularer Zielstrukturen für die stetig steigende Zahl verfügbarer zielgerichteter Therapien eine hohe Bedeutung beigemessen. Auffällig war dabei jedoch die hohe Diskrepanz zwischen einer relevanten Anzahl an Patient\*innen mit Nachweis von als Zielstruktur in Frage kommenden genetischen Alterationen auf der einen Seite und der geringen Zahl tatsächlich applizierter zielgerichteter Therapien auf der anderen Seite, wobei aus letzteren in einigen Fällen eine signifikante Verlängerung des Überlebens resultierte.

Prognostische Auswirkungen konnten schließlich nicht nur für klinische Parameter wie Geschlecht, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, Anzahl involvierter Organe, Lokalisation der Metastasen, den prognostischen Subtyp und das therapeutische Konzept, sondern auch für mehrere molekulargenetische Alterationen nachgewiesen werden.

So konnte gezeigt werden, dass aktivierende Mutationen in dem Protoonkogen *KRAS* und deletäre Mutationen in dem Tumorsuppressorgen *CDKN2A* nicht nur bei einer Vielzahl anderer Tumorentitäten, sondern auch bei CUP-Syndromen mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert sind und sich dabei negativ sowohl auf das ereignisfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben auswirken.

Hingegen konnte für die mit Abstand am häufigsten detektierten Mutationen im *TP53*-Gen als sogenanntem „Wächter des Genoms“ unabhängig von deren Lokalisation innerhalb oder außerhalb der zentralen DNA-bindenden Domäne des Gens keine Verschlechterung der Prognose in Bezug auf die Gesamtkohorte festgestellt werden. Erst durch Stratifikation hinsichtlich verschiedener klinischer und histopathologischer Kriterien konnte für mehrere Niedrigrisiko-Subgruppen wie weibliches Geschlecht, plattenepitheliale Differenzierung, prognostisch günstige Subtypen gemäß der European Society for Medical Oncology-Leitlinie, eine geringe Anzahl an Metastasen und eine fehlende Nikotin-anamnese ein negativer Effekt von *TP53*-Mutationen auf die Prognose der jeweiligen Patient\*innen nachgewiesen werden.

Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit somit eine umfangreiche Datensammlung zu klinisch-histopathologischen und molekulargenetischen Parametern liefern, anhand derer die hohe Relevanz molekulargenetischer Diagnostik für Therapie und Prognose des CUP-Syndroms belegt und folglich ein wichtiger Beitrag zur besseren Charakterisierung dieser heterogenen Entität geleistet werden konnte.

Nichtsdestotrotz zeigt die aktuelle Analyse an mehreren Punkten auf, wie lückenhaft die Datenlage zum Thema CUP-Syndrom weiterhin ist, wo Hürden bei der Translation molekulargenetischer Befunde in die Praxis existieren und dass insbesondere im Hinblick auf die Therapie ein dringender Bedarf an großen Studien mit ausreichend hohen Fallzahlen zu dieser per se inkonsistenten Patientenklientel besteht. Dieses Manko kann nur durch groß angelegte, multizentrische Studien wie beispielsweise die CUPISCO-Studie behoben werden, deren Ergebnisse mit großer Spannung in Kürze erwartet werden.

Da die großflächige Erhebung molekulargenetischer Daten bei CUP-Patient\*innen eine essentielle Grundlage für ein verbessertes Verständnis dieser nach wie vor enigmatischen Entität wie auch für die Eröffnung zielgerichteter Therapieoptionen darstellt, wird die vorliegende Arbeit mit einem Plädoyer für einen breiteren Zugang zu molekulargenetischer Diagnostik und zielgerichteten Therapien für alle CUP-Patient\*innen abgeschlossen. Durch seine hohe interindividuelle Variabilität in phäno- und genotypischen Merkmalen ist dieses Patientengut geradezu prädestiniert für die vielfältigen Chancen und Möglichkeiten einer personalisierten Präzisionsmedizin. Nur auf diesem Weg erscheint die dringend wünschenswerte Verbesserung der aktuell insgesamt noch infausten Prognose bei der großen Mehrheit aller CUP-Patient\*innen realisierbar.