

INTER MEDICAL REPORT

Herausforderung CUP-Syndrom

Neue Perspektiven dank der Präzisionsmedizin

Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor sind selten, aber sehr aggressiv. Ein Großteil der Betroffenen überlebt das Jahr nach Diagnosestellung nicht. Die Heterogenität des Syndroms erschwert die Diagnostik zusätzlich. Eine Kombination aus molekularer Tumordiagnostik mit neuen zielgerichteten Therapieoptionen kann die Prognose der Betroffenen deutlich verbessern, wie aktuell auf dem ESMO vorgestellte Studiendaten belegen.

Unter dem Cancer of Unknown Primary (CUP)-Syndrom versteht man ein histologisch oder zytologisch gesichertes Malignom, bei dem der Primärtumor nicht mehr feststellbar ist.^{1,2} Rund 1–3 % aller Tumorerkrankungen werden diesem sehr heterogenen Krankheitsbild zugeordnet.^{1,2} Die CUP-Diagnose erfordert die pathologische Untersuchung einer Gewebeprobe von guter Qualität. Morphologisch und in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Tumorgewebes lassen sich fünf Subtypen unterscheiden: Karzinome mit

neuroendokriner Differenzierung, undifferenzierte Neoplasmen, Plattenepithelkarzinome, undifferenzierte oder schlecht differenzierte Adenokarzinome sowie gut und mäßig differenzierte Adenokarzinome.^{1,2} Allerdings weisen 70–85 % der Patient:innen bereits bei Diagnosestellung eine ungünstige Prognose auf, denn das Ansprechen auf herkömmliche Therapieverfahren, wie z.B. kombinierte Chemotherapien, ist begrenzt.^{1,2} Nur bei 20 % der Betroffenen liegt die Überlebenschance bei über einem Jahr.² Eine angemessene diagnostische Abklärung kann jedoch dazu beitragen, die CUP-Patient:innen zu identifizieren, die von einer ziel-

gerichteten Therapie profitieren könnten.³ Entsprechend hoch ist der Bedarf an neuen Diagnostikverfahren und wirksamen Therapieoptionen.

Molekulares Tumorprofil im Fokus

Die ESMO- und Onkopedia-Leitlinien zur Behandlung des CUP-Syndroms unterstreichen die enorme Bedeutung einer präzisen Tumoranalyse mittels immunhistologischer Marker und molekularbiologischer Methoden.^{1,4-6} Eine umfassende molekulare Tumordiagnostik (CGP: Comprehensive Genomic Profiling) ermöglicht die Einleitung eines personalisierten Behandlungsmanagements unab-

hängig vom Ursprungsgewebe. Dabei werden genomische Signaturen mittels Next-Generation Sequencing (NGS)-Technologie identifiziert. Diese genomischen Daten lassen sich dann in klinisch relevante Informationen, wie beispielsweise Tumormutlast, Mikrosatelliteninstabilität und Treibermutationen übersetzen.⁷⁻¹¹ So können potenziell geeignete, spezifische Behandlungsmöglichkeiten für CUP-Patient:innen abgeleitet werden.

ESMO 2023: Neue Studiendaten zum CUP-Syndrom

go.roche.de/cup-syndrom



Foundation Medicine: Test anfordern in nur 3 Schritten

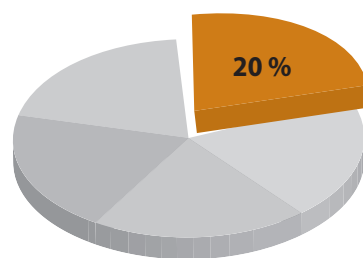
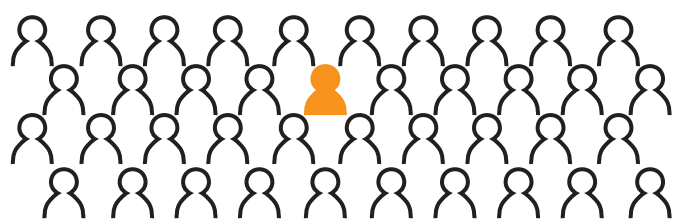
go.roche.de/test



- Hübner G et al. Onkopedia Leitlinie CUP Syndrom – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor. Juni 2023
- Krämer A et al. Ann Oncol 2023; 34(3): 228-246
- Fizazi K et al. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v133-8
- Krämer A et al. J Clin Oncol 2018; 36: 15_suppl e 24162
- Kato S et al. Cancer Res 2017; 77: 4238-4246
- Varghese AM et al. Ann Oncol 2017; 28: 3015-3021
- Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023-1031
- He J et al. Blood 2016; 127: 3004-3014
- Gagan J, van Allen EM. Genome Med 2015; 7: 80
- Rozenblum AB et al. J Thorac Oncol 2017; 12: 258-268
- Suh JH et al. Oncologist 2016; 21: 684-691
- Clinicaltrials.gov identifier: NCT03498521. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521
- Mileshkin L et al. ESMO 2023. Proffered Paper Session, LBA16

Die Präzisionsmedizin eröffnet neue Perspektiven beim CUP-Syndrom

1–3% aller Krebserkrankungen sind dem **CUP-Syndrom** zuordenbar



Nur **1 Fünftel** der CUP-Patient:innen überlebt länger als **1 Jahr**



Onkopedia-Leitlinie: **Molekulares Tumorprofilung** bildet die Basis für den Einsatz **zielgerichteter Therapien** beim CUP-Syndrom



1 von 3 CUP-Patient:innen haben **therapierbare Alterationen**



Neue Erkenntnisse für CUP-Patient:innen: Die internationale Phase-II-Studie **CUPISCO** mit Tests von Foundation Medicine®



CUPISCO-Daten zeigen: **Molekular begründete Therapien** ersetzen Chemotherapie als **Therapiestandard**

Quelle: mod. nach 1,2,4-6

MT-Grafik

Abb.: Patient:innen mit unbekanntem Primärtumor können von einer molekularen Tumoranalyse und einer zielgerichteten Therapie profitieren.

CUPISCO-Studie

Molekulares Tumorprofilung ermöglicht patientenindividuelle CUP-Therapie

In der Mehrheit der CUP-Proben kann mindestens eine genomische Veränderung mit Hilfe des umfassenden Tumorprofilings detektiert werden. Unabhängig vom Primärtumor kann diese Veränderung der Tumor-DNA dann als Therapieziel dienen. Rund 30 % der Patient:innen kommen auf dieser Basis für eine zielgerichtete Therapie in Frage.⁶

Die CUPISCO-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von zielgerichteten

Therapien oder Immuntherapien bei CUP-Patient:innen mit ungünstiger Prognose im Vergleich zur Standard-(platinbasierten) Chemotherapie nach vorheriger platinhaltiger Induktions-Chemotherapie.^{12,13} In der globalen Studie wurden 436 Patient:innen aus 159 Prüfbetrieben in 34 Ländern randomisiert beobachtet. Sie erhielten Zugang zu modernster Tumordiagnostik mit den gewebe- und blutbasierten Tests von Foundation Medicine® (FoundationOne®CDx; FoundationOne®Liquid CDx). Auf

Basis identifizierter genomischer Veränderungen wurden individuell geeignete Therapieoptionen eingesetzt.

Bedeutung der Präzisionsmedizin

Aktuell auf dem ESMO veröffentlichte Daten bestätigen, dass die molekular begründete Therapie der Chemotherapie beim CUP-Syndrom überlegen ist.¹³ Patient:innen, die initial auf die Induktionschemotherapie angesprochen hatten, zeigten ein verlängertes progressionsfreies Überle-

ben im Vergleich zur platinhaltigen Standard-Chemotherapie (Medianes PFS (mPFS): 6,1 vs. 4,4 Monate; HR = 0,72 [95%-KI: 0,56 – 0,92]). Betrachtet man nur die Patient:innen, bei denen therapierbare Alterationen identifiziert werden konnten, ergab sich ein noch eindeutigeres Bild: In einer Subgruppenanalyse betrug das mPFS in diesem Fall 8,1 Monate (HR = 0,67 [95%-KI: 0,47 – 0,95]). Im Vergleich zur Chemotherapie überlebten diese Patient:innen somit sogar fast doppelt so lange progressionsfrei. Auch konnte ein numeri-

scher Vorteil beim Gesamtüberleben in der intent-to-treat Population beobachtet werden (Medianes OS: 14,7 [95%-KI: 13,3–17,3] vs. 11,0 Monate [95%-KI: 9,7–15,4]). Hier waren die Daten zum Zeitpunkt der Analyse jedoch noch nicht ausgereift. Bedenkliche Sicherheitsrisiken oder Veränderungen der Lebensqualität traten nicht auf. Die aktuellen Daten stellen einen Meilenstein für die Behandlung des CUP-Syndroms und einen Beleg für die Wirksamkeit des zielgerichteten und entitätsunabhängigen Therapieansatzes dar.