

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Marienhospital
Klinik für Innere Medizin III
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin

**Retrospektive, Register-basierte Fallsammlung von
Karzinomen mit unklarer Primärlokalisation (CUP):
Auswertung der Krebsregister-Daten des Onkologischen
Schwerpunkts (OSP) Stuttgart**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Belling, Veronica Maria Antonia

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Löffler

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Bachmann

Tag der Disputation: 08.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	- 1 -
1.1. Definition.....	- 1 -
1.2. Epidemiologie.....	- 1 -
1.3. Pathogenese.....	- 2 -
1.4. Klinische Präsentation.....	- 3 -
1.5. Klassifikation.....	- 4 -
1.6. Günstige Subgruppen.....	- 5 -
1.6.1. Frauen mit isolierten axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms.....	- 5 -
1.6.2. Frauen mit isolierter Peritonealkarzinose eines papillär-serösen Karzinoms .-	5 -
1.6.3. Plattenepithelkarzinome mit isoliertem Befall zervikaler Lymphknoten	- 6 -
1.6.4. Plattenepithelkarzinome mit ausschließlich inguinalem Lymphknotenbefall -	-
1.6.5. Adenokarzinome mit immunhistochemischer Zuordnung zum unteren Gastrointestinaltrakt	- 6 -
1.6.6. Schlecht differenzierte CUP-Syndrome mit Mittellinienbefallsmuster	- 7 -
1.6.7. Neuroendokrin differenzierte CUP-Syndrome	- 7 -
1.6.8. Metastasierte Melanome mit unklarem Primarius	- 8 -
1.6.9. Männer mit osteoplastischen Skelettmetastasen und PSA-Erhöhung.....	- 8 -
1.6.10. CUP-Syndrome mit solitärer Metastase bzw. lokal limitiertem Befall/Oligometastasierung	- 9 -
1.7. Diagnostik.....	- 9 -
1.8. Therapie.....	- 13 -
1.9. Prognose.....	- 15 -
1.10. Hintergründe und Zielsetzung meiner Arbeit.....	- 17 -
2. Material und Methoden.....	- 19 -
2.1. Studiendesign.....	- 19 -
2.2. Patientenkollektiv.....	- 19 -
2.3. Ethikvotum.....	- 23 -
2.4. Statistische Auswertung.....	- 23 -
3. Ergebnisse.....	- 25 -

3.1. Patientencharakteristika	- 25 -
3.2. Erkrankungscharakteristika.....	- 31 -
3.3. Günstige Subgruppen	- 39 -
3.4. Therapien	- 42 -
3.5. Vergleich der Dekaden	- 46 -
3.6. Risikostratifizierungsmodell.....	- 48 -
4. Diskussion	- 50 -
4.1. Patienten- und Erkrankungscharakteristika: Betrachtung meiner Daten im Vergleich zu bisher publizierten Daten.....	- 50 -
4.2. Günstige Subgruppen des CUP-Syndroms.....	- 55 -
4.3. Therapien	- 57 -
4.4. Vergleich der Dekaden	- 59 -
4.5. Risikostratifizierungsmodell:.....	- 59 -
4.6. Schlussfolgerungen und Ausblick	- 60 -
5. Zusammenfassung	- 62 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 65 -
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	- 71 -

Abkürzungsverzeichnis

AFP *Alpha-1-Fetoprotein*

AP *alkalische Phosphatase*

Beta-HCG *humanes Choriongonadotropin*

CEA *carcinoembryonales Antigen*

CT *Computertomographie*

CUP *Cancer of Unknown Primary*

DOTATOC *DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)octreotid*

DOTATATE *DOTA-(Tyr³)-octreotate*

ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR *epidermal growth factor receptor*

FDG-PET *Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie*

FOLFOX *Oxaliplatin + Folinsäure + 5-Floururacil*

FOLFIRI *Irinotecan + Folinsäure + 5-Floururacil*

GEP *gene expression profiling*

ICD *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*

LDH *Lactatdehydrogenase*

LK *Lymphknoten*

MRT *Magnetresonanztomographie*

NET *neuroendokriner Tumor*

NGS *next generation sequencing*

PDL-1 *programmed death-ligand 1*

PET/CT *Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie*

PSA *Prostata-spezifisches Antigen*

TMB *tumor mutational burden*

ÜL *Überleben*

VEGF *vascular endothelial growth factor*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Häufigste Metastasenlokalisationen bei CUP. Modifiziert nach Zaun et al. (2018)

Abbildung 2 - Darstellung der günstigen Subgruppen, zu denen sich ein Teil des Patientenkollektivs zuordnen ließ

Abbildung 3 - Darstellung der Prognosegruppen anhand des Risikostratifizierungsmodells

Abbildung 4 - Altersverteilung der untersuchten Patientenpopulation

Abbildung 5 - Überlebenszeiten aller 1806 Patienten als Kaplan-Meier-Kurve

Abbildung 6 - Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (Logrank-Test)

Abbildung 7 - Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom ECOG-Status (Logrank-Test)

Abbildung 8 - Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie (Logrank-Test)

Abbildung 9 - Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von den jeweiligen befallenen Organsystemen, wenn jeweils nur ein Organsystem befallen ist (Logrank-Test)

Abbildung 10 - Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Anzahl der befallenen Organsysteme (Logrank-Test)

Abbildung 11 - Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Grading (Logrank-Test)

Abbildung 12 - Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Einordnung in günstige Subgruppen (Logrank-Test)

Abbildung 13 - Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von den Therapien (Logrank-Test)

Abbildung 14 - Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Chemotherapien (Logrank-Test)

Abbildung 15 - Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Dekaden (Logrank-Test)

Abbildung 16 - Entwicklung des Anteils der CUP-Diagnosen an allen Malignomen von 1989 bis 2019

Abbildung 17 - Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Einteilung in Prognosegruppen (PG) (Logranktest): günstige PG (ECOG \leq 1 **und** 1 befallenes Organsystem), intermediäre PG (ECOG $>$ 1 **oder** $>$ 1 befallenes Organsystem) und ungünstige PG (ECOG $>$ 1 **und** $>$ 1 befallenes Organsystem)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Auswahl immunhistochemischer Marker für die CUP-Diagnostik.

Modifiziert nach Krämer und Löffler, 2016

Tabelle 2 - Fallserien unselektierter CUP-Fälle in chronologischer Reihenfolge.

Modifiziert und ergänzt nach Krämer und Löffler, 2016

Tabelle 3 - Deskriptive Erfassung der Patienten- und

Erkrankungscharakteristika

Tabelle 4 - Gesamtes Patientenkollektiv: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl

der Patienten sowie Anzahl der Monate, nach denen 25%, 50% bzw. 75% verstorben sind

Tabelle 5 - Histologie: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten sowie

Anzahl der Monate, nach denen 25%, 50% bzw. 75% verstorben sind

Tabelle 6 - Medianes Überleben in Abhängigkeit vom Befall bzw. Nicht-Befall

der jeweiligen Organsysteme

Tabelle 7a - Univariate Cox-Regressions-Analyse der Histologien, Referenz:

Adenokarzinome

Tabelle 7b - Univariate Cox-Regressionsanalyse der Metastasenorte,

Referenz: Metastasenort unbekannt

Tabelle 7c - Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit gegenseitiger

Adjustierung von Histologie, Metastasenorte, Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung

Tabelle 8 - Günstige Subgruppen: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der

Patienten sowie Anzahl der Monate, nach denen 25%, 50% bzw. 75% verstorben sind

Tabelle 9 - Therapien: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten sowie

Anzahl der Monate, nach denen 25%, 50% bzw. 75% verstorben sind

1. Einleitung

1.1. Definition

Cancer of Unknown Primary (CUP) beschreibt ein histologisch gesichertes Karzinom, bei dem nach abgeschlossener Diagnostik kein Primärtumor auffindbar ist (Krämer and Löffler, 2016, S.1-4). Das CUP-Syndrom ist histopathologisch und klinisch sehr heterogen und benötigt ein spezifisches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen (Neben et al., 2008). Charakteristisch sind eine frühe Metastasierung des unbekanntes Primärtumors, ein aggressiver Verlauf und die Resistenzentwicklung gegenüber vielen der konventionellen Chemotherapeutika (Rassy et al., 2020). Histologisch handelt es sich immer um epitheliales oder undifferenziertes Gewebe, Lymphome und Sarkome fallen damit nicht unter die Diagnose CUP. Letztere sollte erst nach angemessener und ausreichender Diagnostik gestellt werden (Krämer and Löffler, 2016, S.1-4).

1.2. Epidemiologie

Das CUP-Syndrom hat weltweit eine Inzidenz von 6-16 Fällen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr und macht damit ca. 2-5 % aller Tumorerkrankungen aus (Lee and Sanoff, 2020). In Deutschland liegen die Zahlen mit einer Inzidenz von 6-12 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und einem Anteil von 2-4 % an allen Tumorerkrankungen leicht unter dem weltweiten Durchschnitt (Zaun et al., 2018). Bezogen auf die Geschlechter zeigte sich lange Zeit durchschnittlich eine leichte Häufung bei Männern (Pavlidis and Pentheroudakis, 2012), in den letzten Jahrzehnten hat der Anteil der Frauen jedoch stetig zugenommen, sodass die Geschlechterverteilung mittlerweile eher ausgeglichen ist (Hübner, 2012). Einzelne Studien zeigten sogar einen geringgradig erhöhten Frauenanteil (Binder et al., 2018, Bochtler et al., 2020). Ein Zusammenhang mit dem gestiegenen Anteil an Raucherinnen in den letzten Jahrzehnten ist zu vermuten. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 59 Jahre (Hess et al., 1999). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines CUP-Syndroms zählen am stärksten

das Rauchen sowie Diabetes und ein erhöhter Body-Mass-Index (Hemminki et al., 2015, Hemminki et al., 2016).

1.3. Pathogenese

Es wird heute davon ausgegangen, dass die Metastasen einen Wachstumsvorteil gegenüber dem Primärtumor haben bzw. dass ein Wachstumsnachteil des Primärtumors vorliegt (Krämer and Löffler, 2016, S.27-44). Dies resultiert daraus, dass die Metastasen einer sukzessiven genetischen Veränderung unterliegen, was zu einer verstärkten Teilung ihrer malignen Zellen führt (Califano et al., 1999). Zu einem Wachstumsnachteil des Primärtumors hingegen könnte führen, dass die Metastasen über lösliche Faktoren inhibierend auf dessen Wachstum einwirken, wie 1974 in einem Mausmodell nachgewiesen wurde (Yuhas and Pazmino, 1974). Es gibt daneben weitere, weniger verbreitete Erklärungsansätze, zum Beispiel die immunologische Zerstörung des Primärtumors, nicht aber der Metastasen (Neben et al., 2008). Eine Forschergruppe aus Cambridge untersuchte 2015 200 CUPs auf ihre Genetik und fand heraus, dass pro Fall im Durchschnitt 4,2 genomische Veränderungen identifizierbar waren (Ross et al., 2015). Das häufigste betroffene Gen war TP53, weitere Mutationen waren zu finden in KRAS, MCL1, BRAF, HER-2/neu, EGFR, CDKN2A und einigen weiteren, so wie sie auch bei anderen Tumoren zu finden sind.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass es keine Mutationen gibt, die für CUP spezifisch sind oder gehäuft bei CUP auftreten (Krämer and Löffler, 2016, S.27-44). In zwei aktuellen Studien konnte jedoch herausgearbeitet werden, dass eine Deletion des Tumorsuppressorgens CDKN2A sowie eine Aktivierung des Protoonkogens RAS mit kürzeren Überlebenszeiten bei CUP assoziiert waren (Bochtler et al., 2020, Löffler et al., 2016).

Bei 884 CUP-Patienten, die zwischen 1944 und 2000 im Rahmen mehrerer Studien obduziert wurden, konnte post mortem bei 73% ein Primärtumor identifiziert werden, welcher am häufigsten in Lunge (27%) oder Pankreas (24%)

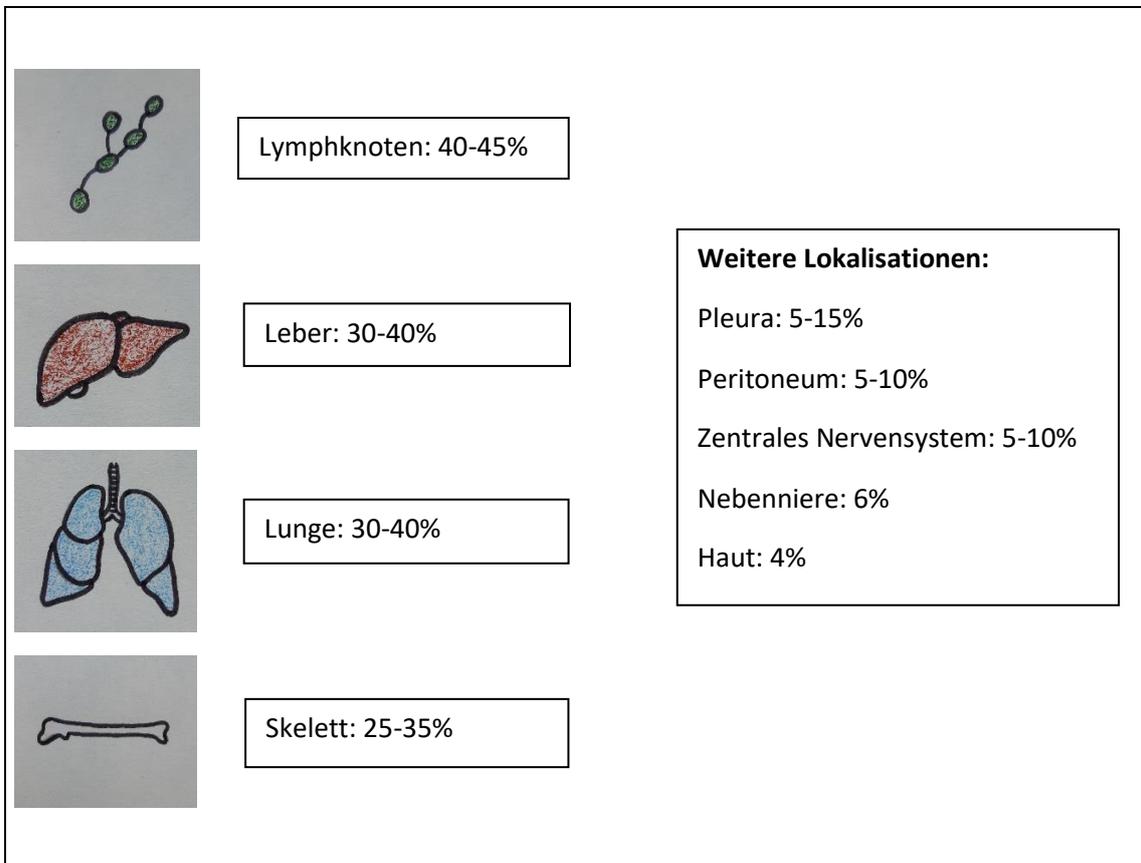
und zu jeweils 8% im hepatobiliären System oder in den Nieren zu finden war (Pentheroudakis et al., 2007).

Überraschenderweise führte die Suche nach dem Primärtumor per Genexpressionsanalyse zu anderen Ergebnissen: in diesem Fall befanden sich die meisten Primärtumoren in der Brust, dann erst gefolgt von Pankreas, Blase und Lunge (Pentheroudakis et al., 2007). Diese Diskrepanz könnte einerseits dadurch erklärt werden, dass sich im Laufe der Jahre tatsächlich die Verteilung der Primärtumore verändert hat (die Autopsiestudien beziehen sich auf die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts, während die Genexpressionsanalysen in den vergangenen zwei Jahrzehnten durchgeführt wurden) oder aber mit der Theorie, dass CUPs durch „genetisches Mimikry“ ihr Genexpressionsprofil ändern, um andere Gewebe zu imitieren (Krämer and Löffler, 2016, S.27-44).

1.4. Klinische Präsentation

Die spezifische Klinik bei CUP hängt stark von der sehr heterogenen Lokalisation der Metastasen ab. Charakteristisch sind ein kurzer Krankheitsverlauf mit unspezifischen Symptomen, eine fortgeschrittene Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose und atypische Metastasenlokalisationen (Neben et al., 2008). In 75-85% der Fälle besteht schon eine disseminierte Metastasierung bei Diagnose, nur bei 15-25% sind solitäre oder nur auf die Lymphknoten beschränkte Metastasen vorhanden (Pavlidis and Pentheroudakis, 2012). Die am häufigsten betroffenen Organsysteme sind Lymphknoten, Leber, Lunge und Skelett, sowie etwas seltener Pleura, Peritoneum, ZNS, Nebennieren und Haut (Löffler et al., 2014b). Eine genauere Darstellung mit den prozentualen Verteilungen findet sich im Folgenden in Abbildung 1.

Abbildung 1: Häufigste Metastasenlokalisationen bei CUP. Modifiziert nach Zaun et al. (2018)



1.5. Klassifikation

Histologisch lassen sich CUPs in verschiedene Gruppen unterteilen. Mit 40-60% am häufigsten sind Adenokarzinome, gefolgt von den undifferenzierten Karzinomen (15-30%), Plattenepithelkarzinomen (15-20%), kleinzelligen bzw. neuroendokrinen Karzinomen (3-5%) und anderen Histologien (1-3%), worunter zum Beispiel auch die Melanome fallen (Hübner, 2012). Die Immunhistologie hat einen besonderen Stellenwert erlangt, denn sie kann zum einen die Zahl der möglichen Primärtumoren eingrenzen und zum anderen gut definierte andere Entitäten wie Lymphome oder Sarkome ausschließen (Neben et al., 2008).

1.6. Günstige Subgruppen

Es können beim CUP-Syndrom günstige Subgruppen definiert werden. Sie sind dadurch charakterisiert, dass klinische und histologische Hinweise auf einen möglichen Primärtumor existieren, was wiederum eine spezifische Therapie mit meist besserer Prognose ermöglicht (Losa et al., 2018). Etwa 10-30% der CUPs fallen unter eine dieser Gruppen (H. Löffler, 2017). Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass es die eine oder andere Gruppe gibt, die nicht wirklich eine bessere Prognose hat im Vergleich zu sonstigen CUPs: Historisch gesehen erfolgte ursprünglich die Einordnung in die jeweiligen als „günstig“ definierten Gruppen mit dem Zweck einer Zuweisung zu einer bestimmten Therapie – alle anderen Fälle erhielten damals keine krebspezifische Therapie und hatten demnach eine besonders schlechte Prognose (Hainsworth and Greco, 1993).

Im Folgenden sollen die einzelnen Subgruppen näher aufgeführt werden:

1.6.1. Frauen mit isolierten axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms

Frauen mit isolierten axillären, bzw. in Ausnahmefällen auch parasternalen oder infraklavikulären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms sollten analog zum Mammakarzinom behandelt werden (Pentheroudakis et al., 2010). Die Patientinnen haben ein 10-Jahres-Überleben von nahezu 65%, wodurch sie zu einer der Subgruppen mit der besten Prognose gehören (Foroudi and Tiver, 2000).

1.6.2. Frauen mit isolierter Peritonealkarzinose eines papillär-serösen Karzinoms

Diese Patientinnen werden in Analogie zum Ovarialkarzinom behandelt, mit einem operativen Debulking und einer platinhaltigen Systemtherapie (H. Löffler, 2017). Das mediane Überleben dieser Gruppe beträgt in der Literatur 21-23 Monate mit einem 5-Jahres-Überleben von 18% (Strnad et al., 1989, Ben-Baruch et al., 1996).

1.6.3. Plattenepithelkarzinome mit isoliertem Befall zervikaler Lymphknoten

Diese Subgruppe sollte wie Kopf-Hals-Tumore behandelt werden und oft wird eine Neck-Dissection und darauffolgend eine Bestrahlung durchgeführt (Lee and Sanoff, 2020). Oftmals kann in kurativer Intention therapiert werden und ein gutes Ansprechen ist häufig - ähnlich wie bei tatsächlich nachgewiesenen Kopf-Hals-Tumoren - was die These über den vermuteten Primärtumor erhärtet (Arosio et al., 2017). Die 5-Jahres-Überlebensraten in verschiedenen veröffentlichten Studien liegen zwischen 50% und 70% (Lu et al., 2009, Klop et al., 2000). Die große Variabilität der Prozentangaben ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass besonders tiefzervikale und supraklavikuläre befallene Lymphknoten auch auf einen pulmonalen Primarius mit schlechterer Prognose zurückzuführen sein können (H. Löffler, 2017).

1.6.4. Plattenepithelkarzinome mit ausschließlich inguinalem Lymphknotenbefall

Die betroffenen Patienten in dieser eher selten auftretenden Subgruppe werden in Analogie zu einem Primarius in der Anogenitalregion behandelt (Pavlidis et al., 2003). Diagnostisch sind eine ausführliche gynäkologische und anorektale Untersuchung sowie eine Zytoskopie von Bedeutung (Pavlidis et al., 2003). Nach Radiotherapie oder Lymphknotendissection betrug das mediane Überleben 18-19 Monate mit einzelnen Langzeitüberlebenden (Guarischì et al., 1987).

1.6.5. Adenokarzinome mit immunhistochemischer Zuordnung zum unteren Gastrointestinaltrakt

Die typische immunhistochemische Markerkonstellation bei diesen Patienten ist CDX2⁺/CK20⁺/CK7⁻, welche eine Zuordnung zum unteren Gastrointestinaltrakt, meist zum Kolon oder Rektum, erlaubt (Varadhachary et al., 2008). Auch ein CDX2-positiver Status, unabhängig vom CK20- und CK7-Status, zeigt die wahrscheinliche Zugehörigkeit zum unteren Gastrointestinaltrakt an, wenn auch

mit etwas geringerer Spezifität und etwas schlechterer Prognose als in der zuerst genannten Gruppe (medianes Überleben 21 versus 37 Monate) (Varadhachary et al., 2014). Es wird in Analogie zum kolorektalen Karzinom zum Beispiel mit FOLFOX oder FOLFIRI therapiert (Varadhachary et al., 2014)

1.6.6. Schlecht differenzierte CUP-Syndrome mit Mittellinienbefallsmuster

Insbesondere jüngere Männer mit schlecht differenziertem CUP und Mittellinienbefallsmuster sollten analog zu einem extragonadalen Keimzelltumor behandelt werden (Lee and Sanoff, 2020). Das mediane Überleben reicht in der Literatur von 8 bis 23 Monate (Pentheroudakis et al., 2011). Es ist fraglich, ob diese Subgruppe tatsächlich eine bessere Prognose im Vergleich zu den unselektierten CUP-Syndromen aufweist. Historisch gesehen wurden dieser Kategorie bei noch nicht etablierten immunhistochemischen Untersuchungen immer wieder fälschlicherweise Lymphome und andere gut behandelbare Entitäten zugewiesen, wie sich bei nachträglichen Untersuchungen herausstellte (Hainsworth et al., 1991, Hainsworth et al., 1992). Dies erklärt auch das gute Ansprechen auf die üblichen platinbasierten Chemotherapien (H. Löffler, 2017).

1.6.7. Neuroendokrin differenzierte CUP-Syndrome

Immunhistochemisch kann anhand von typischen Markern wie Synaptophysin, Chromogranin A und CD56 eine neuroendokrine Differenzierung nachgewiesen werden (Mlika et al., 2015). Es wird analog zu neuroendokrinen Karzinomen mit bekanntem Primarius behandelt (Lee and Sanoff, 2020). Für die Therapieentscheidung relevant ist hier neben einer Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung auch der Proliferationsindex anhand der Ki-67-Expression und der Grad der Differenzierung, wobei besonders Letzteres die Prognose maßgeblich bestimmt (H. Löffler, 2017). Näheres findet sich in Kapitel 1.8. In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigte sich ein Gesamtüberleben von 15,5 Monaten (Stoyianni et al., 2011).

1.6.8. Metastasierte Melanome mit unklarem Primarius

Melanommetastasen mit unbekanntem Primärtumor sind histologisch und immunhistochemisch gut abzugrenzen und werden von manchen Autoren nicht zum CUP, sondern zu den Melanomen gezählt (H. Löffler, 2017). Das therapeutische Spektrum reicht analog zur Behandlung des metastasierten Melanoms mit bekanntem Primarius von kurativer Resektion über interventionelle Verfahren, Strahlentherapie bis hin zu Chemotherapien, neue Kinaseinhibitoren und Immuntherapeutika (Merkel, 2012). Eine Übersichtsarbeit von 2011, die 4348 Fälle von metastasierten Melanomen ohne Primärtumor im Zeitraum von 1917 bis 2007 untersuchte, konnte zeigen, dass das mediane Überleben bei Patienten mit Metastasen, die auf die Lymphknoten beschränkt waren, 24 bis 127 Monate betrug und bei Patienten mit viszeralen Metastasen 3 bis 16 Monate (Kamposioras et al., 2011). Da sich die Prognose für metastasierte Melanome insgesamt in den letzten Jahren durch viele neue Therapien deutlich verbessert hat, ist dies auch für die Gruppe der Melanommetastasen ohne bekannten Primarius anzunehmen (H. Löffler, 2017). Eine Metaanalyse von 2015 legt sogar nahe, dass die Prognose der Letztgenannten etwas besser ist (Bae et al., 2015).

1.6.9. Männer mit osteoplastischen Skelettmetastasen und PSA-Erhöhung

Bei osteoplastischen Skelettmetastasen kombiniert mit einer deutlichen PSA-Erhöhung besteht der Verdacht auf ein Prostatakarzinom als Ursprungstumor (Lee and Sanoff, 2020). Es sollten weitere Untersuchungen in diese Richtung angestellt werden, wie zum Beispiel der immunhistochemische Nachweis von PSA und Prostein im Metastasenbiopsat sowie CT-Untersuchungen des Beckens mit besonderem Augenmerk auf die Prostataloge und transrektale Biopsien der Prostata (Krämer and Löffler, 2016, S.151-172). Auch wenn nach wiederholten Prostatabiopsien kein Malignom nachgewiesen werden kann, empfiehlt es sich, eine Therapie analog zum Prostatakarzinom einzuleiten, wie z.B. eine antihormonelle Therapie (Iwamura et al., 2014). Es ist von einer günstigeren Prognose im Vergleich zu unselektierten CUPs auszugehen, auch

wenn uns zum jetzigen Zeitpunkt keine spezifischen Überlebensdaten dieser Subgruppe bekannt sind (H. Löffler, 2017).

1.6.10. CUP-Syndrome mit solitärer Metastase bzw. lokal limitiertem Befall/Oligometastasierung

Solitäre bzw. lokal limitierte Metastasen können oft in kurativer Intention therapiert werden und sollten in aller Regel, wenn möglich, eine radikale chirurgische Resektion mit oder ohne Bestrahlung in Kombination mit systemischer Chemotherapie erhalten (Fizazi et al., 2015). Da, wie oben schon einmal erwähnt, bei einem Teil der Patienten auch nach einer Autopsie kein Primärtumor zu finden ist, ist davon auszugehen, dass zumindest manche Patienten nach radikaler Resektion potentiell tumorfrei sind (H. Löffler, 2017). Überlebensdaten sind auch in dieser Subgruppe rar, doch es konnte in einer retrospektiven Studie gezeigt werden, dass die Patienten, die nur mit radikaler chirurgischer Resektion bzw. mit radikaler Resektion und Bestrahlung therapiert wurden, ein medianes Überleben von 52,7 Monate bzw. 27 Monate aufwiesen (Löffler et al., 2014b).

1.7. Diagnostik

Es ist sehr wichtig, die Diagnostik in einem angemessenen Rahmen zu halten, was beim CUP-Syndrom mitunter schwer fällt aufgrund des Bestrebens, den Primärtumor doch noch zu identifizieren. Jedoch ist immer zu bedenken, dass gerade im Hinblick auf die meist sehr begrenzte Lebenserwartung der Patienten eine zu exzessive Diagnostik mit dadurch verzögertem Therapiebeginn von Nachteil sein kann (Krämer and Löffler, 2016, S.67-74). Das primäre Ziel der Diagnostik sollte zunächst einmal die Unterscheidung zwischen lokalisiertem und disseminiertem Stadium und somit die Identifizierung der oben beschriebenen günstigen Subgruppen bzw. eines potentiell kurablen Stadiums sein (Neben et al., 2008).

Die Routinediagnostik bedarf einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung inklusive Brustpalpation bei Frauen, eines Basislabors und eines CTs mit Kontrastmittel von Hals, Thorax, Abdomen und Becken zur Ausbreitungsdiagnostik (Neben et al., 2008). Ergänzende Untersuchungen sollten bei Adeno- und undifferenzierten Karzinomen eine Gastroduodenoskopie sein, bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung sowie Mammographie, bei Plattenepithelkarzinomen der zervikalen Lymphknoten eine Panendoskopie und bei Adenokarzinomen mit kolorektalem Markerprofil eine Koloskopie (Löffler et al., 2014a). Zudem gibt es einige wichtige Tumormarker, die ergänzend bestimmt werden sollten: zum Beispiel AFP und β -HCG (extragonadaler Keimzelltumor), PSA bei Männern (Prostatakarzinom), CA 125 (Ovarialkarzinom) und CEA (unspezifisch, Tumore epithelialen Ursprungs) (Tomuleasa et al., 2017). Diese Marker haben weniger einen diagnostischen Wert sondern sind vielmehr wichtig für das Monitoring der anschließenden Therapie (Krämer and Löffler, 2016, S.67-74).

Der nächste wichtige Schritt ist die histologische Sicherung des Befundes, zum Beispiel mittels Stanzbiopsie unter radiologischer Kontrolle (Löffler et al., 2014a). Neben Färbung und lichtmikroskopischer Begutachtung kommt hier der Immunhistochemie eine entscheidende Rolle zu, die es ermöglicht, anhand von spezifischen Markern unterschiedliche Gewebearten zu identifizieren (Wittekind and Horn, 2009). Es sollte ein mehrstufiges Verfahren angewendet werden, bei dem zunächst zwischen Karzinom, Lymphom, Melanom und Sarkom unterschieden wird, dann zwischen verschiedenen Subtypen wie zum Beispiel Adeno- oder Plattenepithelkarzinom und zuletzt, wenn möglich, die Identifizierung eines organspezifischen Ursprungsgewebes (Pavlidis and Pentheroudakis, 2012). Eine Übersicht einiger immunhistochemischer Marker zeigt im Folgenden Tabelle 1.

Tabelle 1: Auswahl immunhistochemischer Marker für die CUP-Diagnostik.
Modifiziert nach Krämer und Löffler, 2016

Tumorabstammung	Immunhistochemische Marker
Karzinom	Panzytokeratin-AK wie AE1/3, KL1
Melanom	S100, HMB45
Sarkom	Vimentin (aber: nicht spezifisch für Sarkome)
Lymphom	Allgemeines Leukozyten Antigen (CD45R), CD34

Tumorsubtyp	Immunhistochemische Marker
Adenokarzinom	CK7, CK20
Plattenepithelkarzinom	CK5, CK6, p63, p40
Neuroendokrines Karzinom	Synaptophysin, Chromogranin A, CD56

Ursprungsgewebe	Immunhistochemische Marker
Schilddrüsenkarzinom	TTF1, Thyreoglobulin
Keimzelltumor	β -HCG, AFP, PLAP, OCT4
Hepatozelluläres Karzinom	Arginase-1, OCH1E5
Pankreatobiliärer Trakt	CA19-9
Mamma	Mammaglobin, GATA-3, GCDFP-15, ER
Prostata	PSA, AR, PSMA
Lunge	TTF1, Surfactant Protein A
Kolon	CDX2, Villin
Ovarien	CA-125, Mesothelin, WT1, ER

Ein ergänzendes Verfahren ist die Genexpressionsanalyse („Gene Expression Profiling“, GEP), die zum Beispiel anhand der mRNA-Expression eines Tumors Hinweise auf dessen Ursprungsgewebe gibt und besonders bei immunhistochemisch und morphologisch schwer zu fassenden Fällen hilfreich sein kann (Krämer and Löffler, 2016, S.67-74). Allerdings konnte in der GEFCAPI 04 Studie von 2019 die Überlegenheit der gezielten Therapien anhand GEP im Vergleich zur empirischen Therapie nicht nachgewiesen werden (Fizazi et al., 2019).

Ein neuerer Ansatz, dessen Schwerpunkt hingegen nicht auf der Identifizierung des Primärtumors liegt, ist das „Next Generation Sequencing“ (NGS), durch das ursächliche Mutationen (siehe Kapitel 1.3. Pathogenese) identifiziert und therapeutisch durch zielgerichtete Therapien („Targeted Therapies“)

angegangen werden können (Ross et al., 2015). Auch die Tumormutationslast (Tumor Mutational Burden, TMB) könnte hier relevant sein, da es Hinweise darauf gibt, dass ein Tumor umso besser auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren anspricht, je mehr erworbene Mutationen er hat (Zylka-Menhorn, 2019). NGS gewinnt mehr und mehr an Bedeutung und in einigen Zentren haben sich mittlerweile schon Molekulare Tumorboards etabliert, in denen anhand der molekularen Charakteristika des Tumors individuelle Therapieschemata diskutiert werden. Mehr Erkenntnisse erhofft man sich durch aktuell laufende Studien, die die Wirksamkeit von zielgerichteten Therapien und Immuntherapien im Vergleich zu den etablierten platinbasierten Chemotherapeutika untersuchen, zum Beispiel die CUPISCO-Studie der Universität Heidelberg (siehe ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03498521).

Neben der alleinigen CT-Untersuchung weist auch die Kombination mit FDG-PET, besonders bei sehr kleinen Raumforderungen, eine erhöhte Sensitivität auf, wird aber aufgrund der hohen Kosten und der begrenzten Verfügbarkeit nicht routinemäßig angewendet (Krämer and Löffler, 2016, S.67-74). Eine evidenzbasierte Empfehlung gibt es zum Beispiel bei CUPs im Kopf-Hals-Bereich, da bei dieser Entität eine höhere Sensitivität des FDG-PET/CT im Vergleich zum Kontrastmittel-CT oder -MRT festgestellt wurde (Lee et al., 2015). Bei neuroendokrinen Tumoren werden Somatostatin-Rezeptor-PET/CT-Untersuchungen mit verschiedenen Tracern empfohlen, so zum Beispiel DOTATOC oder DOTATATE, die neben der diagnostischen Verwendung auch in therapeutischer Intention mit Radionukliden gekoppelt werden können (Zaun et al., 2018).

MRT-Untersuchungen haben einen hohen Stellenwert zur Identifizierung von okkulten Mammatumoren und sind zusammen mit Mammographie und Mamma-Sonographie Mittel der Wahl bei der Subgruppe der axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms bei Frauen (Pavlidis and Pentheroudakis, 2012). Auch bei steigenden PSA-Werten und

Knochenmetastasen bei Männern kann durch ein MRT ggf. ein Prostatakarzinom detektiert werden (Krämer and Löffler, 2016, S.75-90).

1.8. Therapie

Bezüglich der Therapie des CUP-Syndroms können zwei Kategorien unterschieden werden: zum einen gibt es die Patienten, die zu einer der definierten Subgruppen gehören und damit eine spezifische Therapie erhalten und zum anderen gibt es diejenigen Patienten, die eine disseminierte Erkrankung haben und in keine der Subgruppen eingeordnet werden können (Yi et al., 2011). Die zweite Kategorie macht mit 75-85 % einen Großteil der CUP-Patienten aus (Krämer and Löffler, 2016, S.113-123) und benötigt eine breit wirksame zytostatische Therapie (Löffler et al., 2014a). Hierbei haben sich Platinderivate, Taxane, Gemcitabin und Irinotecan als am wirksamsten herausgestellt (Gross-Goupil et al., 2012, Huebner et al., 2009, Hainsworth et al., 2010). Aufgrund vergleichbarer Effektivität und verminderter Toxizität wird eine Zweierkombination gegenüber einer Dreierkombination bevorzugt (Krämer and Löffler, 2016, S.113-123). Meist wird ein Platinderivat mit einem der anderen oben genannten Therapeutika kombiniert, gängig sind zum Beispiel Carboplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Gemcitabin (Löffler et al., 2014a). Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand kann eine Gemcitabin-Monotherapie erwogen werden (Neben et al., 2008).

Von immer größerem Interesse sind die zielgerichteten Therapien, deren Angriffspunkte, wie in Kapitel 1.7. erwähnt, durch NGS identifiziert werden können. Man kann hier den ungezielten Einsatz unterscheiden vom gezielten Einsatz nach Identifizierung von bestimmten molekularen Zielstrukturen. Ungezielt eingesetzt können zum Beispiel der VEGF-Inhibitor Bevacizumab und der Tyrosinkinase-Inhibitor des EGF-Rezeptors Erlotinib bei meist schon vorbehandelten Patienten zusätzlich gegeben werden (Löffler et al., 2014a). Eine aktuelle Studie, die die Wirksamkeit der Standardtherapie Carboplatin/Paclitaxel unter Zugabe des EGFR-Antikörpers Cetuximab untersuchte, konnte allerdings keinen Vorteil des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

nachweisen (Folprecht et al., 2021). Der gezielte Einsatz nach genomischem Profiling und der Identifizierung von molekularen Angriffspunkten wird in der schon oben genannten CUPISCO-Studie untersucht.

Einen weiteren therapeutischen Zweig bilden die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die ebenfalls ungezielt bei allen CUPs oder gezielt nach Quantifizierung der PDL1-Expression, bei Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität oder bei hoher Mutationslast des Tumors eingesetzt werden können (Krämer, 2021). Für die Wirksamkeit des gezielten Einsatzes gibt es schon Hinweise in einzelnen Fallberichten (Zaun et al., 2018, Rassy et al., 2020). Um nähere Aussagen hierzu treffen zu können, müssen u.a. die Ergebnisse der CUPISCO-Studie abgewartet werden.

Da die Therapie der günstigen Subgruppen sehr heterogen ist, werden im Folgenden nur einige der wichtigsten aufgeführt, welche auch in den von mir untersuchten Daten häufiger vertreten waren.

So soll bei Frauen mit isolierten axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms analog zum Mammakarzinom eine brusterhaltende Therapie bzw. eine Mastektomie durchgeführt werden, kombiniert mit axillärer Lymphadenektomie, Bestrahlung und Chemotherapie (Rueth et al., 2015).

Bei zervikalen Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms wird analog zu Kopf-Hals-Tumoren meist eine radikale zervikale Lymphknotendisektion mit postoperativer Bestrahlung bzw. alternativ bei fortgeschrittenem Lymphknotenbefall auch eine Radiochemotherapie durchgeführt (Pavlidis and Pentheroudakis, 2012).

Die Therapie bei Metastasen mit neuroendokriner Differenzierung hängt stark vom Grading ab: gut differenzierte Tumore werden mit lokalen Verfahren (z.B. Operation oder Radiofrequenzablation) oder Somatostatin-Analoga therapiert,

während schlecht differenzierte Metastasen mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden (Krämer and Löffler, 2016, S.151-172).

Frauen mit Peritonealkarzinose eines Adenokarzinoms sollen analog zum Ovarialkarzinom FIGO-Stadium III oder IV behandelt werden mit maximaler zytoreduktiver Chirurgie und einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel (Pavlidis and Pentheroudakis, 2012).

1.9. Prognose

Die Überlebensdaten von CUP-Patienten variieren aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes stark. Zudem ergibt es einen großen Unterschied, ob es sich um unselektierte Patienten aus Registerdaten handelt oder um selektierte Patienten aus Therapiestudien, die nach bestimmten Kriterien ausgewählt wurden. So liegt die Überlebenszeit bei den Registerdaten bei unter 4 Monaten, während sie in publizierten Therapiestudien bei 6-12 Monaten liegt (Hübner, 2012). Eine tabellarische Übersicht zu den bisher untersuchten Fallserien zeigt Tabelle 2.

Außerdem unterscheidet sich das mediane Überleben natürlich auch in Bezug auf die Zugehörigkeit zu bestimmten Subgruppen: während es bei Patienten, die zu den günstigen Gruppen gehören, zwischen 12 und 36 Monate variieren kann, ist es bei Patienten ohne Zuordnung zu einer Subgruppe mit 6-7 Monaten angegeben (Vajdic and Goldstein, 2015). Unter den günstigen Subgruppen gibt es auch immer wieder Langzeitüberlebende, so haben zum Beispiel Frauen mit axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms ein 5-Jahres-Überleben von 72% und Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms ein 5-Jahres-Überleben von 40-60% (Zaun et al., 2018).

Tabelle 2: Fallserien unselektierter CUP-Fälle in chronologischer Reihenfolge.
Modifiziert und ergänzt nach Krämer und Löffler 2016

Fallserien	Patientenpopulation	Überlebensdaten, RF, protektive Faktoren
Altman und Cadman (1986)	1539 Fälle eines Zentrums (USA), 1922-1981	Medianes ÜL 5 Monate, 56% erhielten Therapie und zeigten dann medianes ÜL von 7 Monaten
Alberts et al. (1989)	100 Fälle eines Zentrums (Südafrika), 1977-1984	Medianes ÜL 124 Tage, RF: Performance Status
Pavlidis et al. (1994)	85 Fälle von drei Zentren (Griechenland), 1986-1991	Ziel war die Untersuchung von Tumormarkern, medianes ÜL abgelesen aus Graphik ca. 5 Monate
Abbruzzese et al. (1994)	657 Fälle eines Zentrums (USA), 1987-1992	Medianes ÜL 11 Monate, eine größere Studie mit diesen Patienten wurde später noch einmal publiziert (siehe nächste Zeile)
Hess et al. (1999)	1000 Fälle eines Zentrums (USA), 1987-1994	Medianes ÜL 11 Monate, RF: Anzahl befallener Organsysteme, Adenokarzinom, Leber- und Nebennierenmetastasen. Protektiv: NET
Van de Wouw et al. (2002)	1285 Fälle aus Registerdaten (Niederlande), 1984-1992	Medianes ÜL 11 Wochen bei Patienten mit histologisch gesichertem CUP (1024 Fälle), protektiv: Alter<50, Lymphknotenmetastasen
Levi et al. (2002)	699 Fälle aus Registerdaten (Schweiz), 1984-1993	Medianes ÜL 11 Wochen bei histologisch gesichertem CUP (543 Fälle), 6 Wochen bei nur klinisch diagnostiziertem CUP. Protektiv: Plattenepithelkarzinom
Culine et al. (2002)	150 Fälle eines Zentrums (Frankreich), 1989-1999	Medianes ÜL 7,5 Monate, RF: Performance Status, Lebermetastasen, LDH
Van de Wouw et al. (2004)	70 Fälle eines Zentrums (Niederlande), 1990-1996	Medianes ÜL 12 Wochen, RF: Alter>60, Performance Status, Anzahl befallener Organsysteme, Lebermetastasen, LDH
Seve et al. (2006)	317 Fälle eines Zentrums (Kanada), 1998-2004	Medianes ÜL 104 Tage, RF: Lebermetastasen, niedriges

		Serumalbumin, Performance Status
Ponce Lorenzo et al. (2007)	100 Fälle eines Zentrums (Spanien), 2002-2006	Medianes ÜL 4,7 Monate, RF: Performance Status, Anzahl befallener Organsysteme, Lebermetastasen
Trivanovic et. Al. (2009)	145 Fälle zweier Zentren (Kroatien), 2002-2007	Medianes ÜL 330 Tage, RF: Performance Status, Lebermetastasen, LDH, Anämie, Alter, verlängertes QT-Intervall
Thöm et al. (2009)	136 Fälle eines Zentrums (Deutschland), 1989-1998	Medianes ÜL 7,9 Monate, RF: Performance Status, männliches Geschlecht
Fernandez-Cotarelo et al. (2010)	265 Fälle eines Zentrums (Spanien), 1999-2003	Medianes ÜL 2,5 Monate, RF: Alter, AP, niedriges Albumin. Protektiv: Plattenepithelkarzinom
Petrakis et al. (2013)	311 Fälle eines Zentrums (Griechenland), 1988-2011	Medianes ÜL 8 Monate, RF: Performance Status, Leukozytose, viszerale Metastasen
Löffler et al. (2014)	223 Fälle eines Zentrums (Deutschland), 2006-2010	Medianes ÜL 16,5 Monate, RF: Performance Status, Anzahl befallener Organsysteme, Leber- und Nebennierenmetastasen
Moran et al. (2016)	216 Fälle aus 11 Zentren (USA, Spanien, Deutschland, Italien, Australien), 1998-2015	Untersuchung eines Tests basierend auf DNA-Methylierungsprofilen (EPICUP) zur Identifizierung eines Primärtumors und spezifischen Therapie, medianes ÜL 8,1 Monate

Abkürzungen: ÜL Überleben, RF Risikofaktoren, NET Neuroendokriner Tumor, LDH Laktatdehydrogenase, AP Alkalische Phosphatase

1.10. Hintergründe und Zielsetzung meiner Arbeit

Obwohl das CUP-Syndrom 2-4% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland ausmacht und damit ebenso häufig vorkommt wie beispielsweise Magen- oder Pankreaskarzinome, liegt der medizinische Fortschritt bei dieser sehr heterogenen Krankheitsentität deutlich hinter dem von klarer definierten,

homogeneren Krebserkrankungen (Zaun et al., 2018). Es gibt eine limitierte Anzahl meist kleinerer Phase-II-Studien, in denen die heute gängigen Therapieschemata untersucht wurden sowie einige Fallsammlungen unselektierter Patienten, die insbesondere für die Prognoseabschätzung wertvoll, jedoch zum Teil veraltet sind (Löffler et al., 2014b).

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, wie wichtig es ist, die Forschung zu diesem Thema weiter voranzubringen. Registerdaten bilden ab, inwieweit sich Therapie und Prognose einer Erkrankung abseits von Studien im „Alltag“ der Patienten entwickeln und sind ein wichtiges Monitoring des Fortschreitens der Krebsbekämpfung. Sie stellen somit eine wertvolle Informationsquelle dar.

Meine Arbeit basiert auf Register-basierten CUP-Fällen aus den letzten 30 Jahren in Stuttgarter Kliniken und ich möchte sie im Folgenden im Hinblick auf klinische Charakteristika, Überlebenszeiten und deren Entwicklung über die Dekaden vergleichen. Neben der deskriptiven Erfassung liegt der Schwerpunkt auf den Korrelationen zwischen dem Gesamtüberleben auf der einen Seite und den histologischen Kategorien, der Anzahl und der Art betroffener Organsysteme, den günstigen Subgruppen und der Einteilung in Prognosegruppen auf der anderen Seite. Auch die Therapien sollen retrospektiv miteinander verglichen und die Überlegenheit einzelner Therapien herausgearbeitet werden.

Ich hoffe, mit meiner Arbeit einen kleinen Beitrag zum Fortschritt der Forschung am Krankheitsbild des CUP-Syndroms leisten zu können.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

In meiner Arbeit werte ich retrospektiv eine registerbasierte Fallsammlung mit 1806 Patienten aus, die im Zeitraum von 1989 bis 2019 von den Stuttgarter Kliniken mit der Diagnose CUP-Syndrom gemeldet wurden. Die Daten wurden durch den Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart erhoben und, nachdem die Zustimmung der jeweiligen Datenbesitzer eingeholt wurde, an mich zur Auswertung weitergegeben. Es finden sich einzelne Fälle, deren Diagnosedatum vor dem Jahr 1989 angegeben ist. Dies liegt mutmaßlich daran, dass einzelne CUP-Diagnosen aus den vorangegangenen Jahren erst 1989 nachgemeldet wurden oder dass die Diagnose initial an einer anderen Klinik außerhalb von Stuttgart gestellt wurde. Da die Datenerhebung schon in der ersten Hälfte des Jahres 2019 stattfand, ist außerdem zu beachten, dass die Fälle aus diesem Jahr nicht vollständig sind.

Krebsregisterdaten und deren Auswertung sind eine wichtige Informationsquelle in Bezug auf Therapieerfolge und Prognose von Krebserkrankungen und sind damit Grundlage für Qualitätssicherung und Fortschritt in Prävention, Früherkennung und Behandlung in der Onkologie.

2.2. Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus 1806 Patienten mit der Diagnose CUP-Syndrom, die im Zeitraum von 1989 bis 2019 in den Stuttgarter Kliniken Robert-Bosch-Krankenhaus, Klinikum Stuttgart, Diakonieklinikum, Marienhospital, Karl-Olga-Krankenhaus, Krankenhaus vom Roten Kreuz, St.-Anna-Klinik Bad Cannstatt und Sana Klinik Bethesda behandelt wurden. Eingeschlossen wurden ab dem Jahr 2000 alle Patienten mit dem ICD-10-Code C80 (unbekannter Primärtumor). Davor galt noch der ICD-9-Code, hier waren alle Patienten mit dem Code 199 (unbekannter Primärtumor) sowie mit den Codes 196 bis 198 (sekundäre bösartige Neubildungen verschiedener Lokalisationen) eingeschlossen.

Sicher dokumentiert für jeden Patienten sind:

- Geburtsdatum
- Sterbedatum bzw. letztes Follow-Up
- Diagnosedatum
- Geschlecht

Für die meisten Patienten dokumentiert sind:

- Histologischer Subtyp (Adeno-, Plattenepithel-, undifferenziertes und neuroendokrines Karzinom, Melanom, Karzinome ohne nähere Angaben, Malignome ohne nähere Angaben)
- Metastasenorte (Lymphknoten, Leber, Lunge, Knochen, Gehirn, Pleura, Peritoneum, Nebennieren, Haut, Sonstiges)
- Anzahl der befallenen Organsysteme

Für einen Teil der Patienten dokumentiert sind:

- Karnofsky-Index (100-0%) bzw. ECOG-Status (0-5). Die Angabe des Karnofsky-Index wurde zwecks einheitlicher Dokumentation jeweils in den ECOG-Status umgerechnet anhand einer definierten Umrechnungstabelle. (Verger et al., 1992)
- Grading (1-4)
- Primäre Therapien: chirurgische Therapie, Bestrahlung, Chemotherapie. Kategorien für die Chemotherapien: Platin-, Taxan-, Gemcitabinhaltig, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin, Gemcitabin-Monotherapie, zielgerichtete Therapie (u.a. Cetuximab, Erlotinib, Bevacizumab, Aflibercept, Trastuzumab, Nivolumab), zytostatische Mono- oder Kombinationstherapie

Die Daten wurden in pseudonymisierter Form erhoben, sodass keine Rückschlüsse auf die Identität der Patienten gezogen werden können.

Nicht in die Auswertung mit eingeschlossen wurden 55 Patienten, bei denen grundlegende Daten wie zum Beispiel das Geburtsdatum fehlten oder die Histologien wie Lymphome oder Sarkome aufwiesen, die nach der Definition

nicht unter das CUP-Syndrom fallen. Weitere 8 Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen, weil bei ihnen Diagnose- und letztes Follow-Up- bzw. Sterbedatum identisch waren.

Zum Vergleich der Überlebensdaten der drei Dekaden 1989-1998, 1999-2008 und 2009-2018 wurden 41 Patienten ausgeschlossen, deren Diagnosedatum entweder vor 1989 oder nach 2018 lag.

Einige der Patienten ließen sich aufgrund der Angaben zu Histologie, Lokalisation und Anzahl der betroffenen Organsysteme zu bestimmten günstigen Subgruppen zuordnen (Abbildung 2). Zur Gruppe der isolierten Peritonealkarzinose wurden alle Patientinnen gezählt, als deren einzige Metastasenlokalisierung das Peritoneum angegeben war und deren Histologie entweder „papillär-seröses Karzinom“ oder „Adenokarzinom“ lautete. Zur Gruppe der solitären Metastasen wurden nur die Fälle zugeteilt, für die eindeutig dokumentiert war, dass es sich um eine singuläre Metastase handelte. Wenn diesbezüglich nur eine uneindeutige Dokumentation vorhanden war, wurden die Fälle nicht dieser Gruppe zugeordnet. Für die restlichen Gruppen lassen sich die Einschlusskriterien aus Abbildung 2 entnehmen.

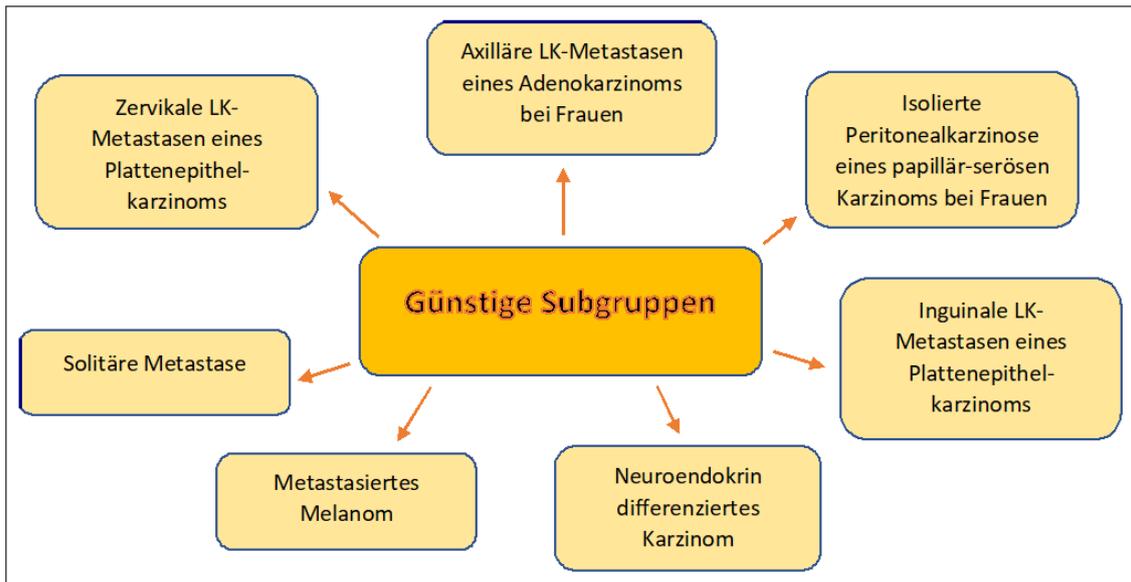


Abbildung 2: Darstellung der günstigen Subgruppen, zu denen sich ein Teil des Patientenkollektivs zuordnen ließ.

Die verschiedenen Therapien wurden zunächst in Bezug auf die unterschiedlichen Therapiemodalitäten (Resektion, Bestrahlung, Chemotherapie) eingeteilt und miteinander in unterschiedlichen Kombinationen verglichen. Dann erfolgte die genauere Betrachtung der Chemotherapien, unter die neben der verschiedenen Chemotherapie-Schemata (z. B. Carboplatin/Paclitaxel, Gemcitabin-Monotherapie, ...) auch die zielgerichteten Therapien fallen.

Es wurde ein Risikostratifizierungsmodell anhand der beiden Faktoren ECOG und Anzahl der befallenen Organsysteme angewendet, welches in der Vorpublikation von Löffler et al. entwickelt und angewandt wurde (Löffler et al., 2014). Hierdurch können eine günstige, eine intermediäre und eine ungünstige Prognosegruppe voneinander unterschieden werden (Abbildung 3). Insgesamt konnten 224 Patienten nach diesem Modell beurteilt werden. In die günstige Prognosegruppe (100 Fälle) fielen Patienten mit ECOG \leq 1 und nur einem befallenen Organsystem. Zur intermediären Prognosegruppe (90 Fälle) zählten

Patienten mit ECOG > 1 oder mehr als einem befallenen Organsystem, während die ungünstige Prognosegruppe (34 Fälle) beide diese Merkmale aufwies.

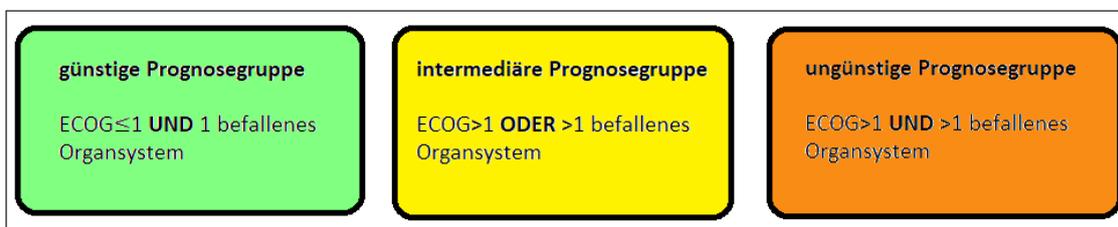


Abbildung 3: Darstellung der Prognosegruppen anhand des Risikostratifizierungsmodells

2.3. Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen hat ihr positives Votum unter der Projektnummer 223/2019BO2 gegeben.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Nachdem ich die Daten in einer Tabelle der Software Microsoft Excel 2016 vom Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart erhalten hatte, überführte ich sie in eine eigene Tabelle desselben Programms, um die statistische Auswertung zu erleichtern. Für die Analysen wurden die Softwareprogramme STATA 13 und STATA 16 benutzt. Die Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) erfolgte ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod bzw. letzten Follow-Up. Der Fokus in der statistischen Auswertung wurde auf Parameter gelegt, die auch in der klinischen Erstversorgung erhoben werden und die einen Einfluss auf die Prognose haben könnten. Außerdem wurden auch die Dekaden 1989-1998, 1999-2008 und 2009-2018 in Bezug auf die Überlebenszeiten miteinander verglichen sowie die Entwicklung des Anteils der

CUP-Diagnosen an allen Krebsdiagnosen in den Jahren 1989 bis 2019 untersucht.

Die Überlebenszeiten wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und mit der Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt (Kaplan EL, 1985). Der statistische Vergleich mehrerer Kaplan-Meier-Kurven wurde mit dem Logrank-Test durchgeführt. Die p-Werte und „patients at risk“ wurden berechnet, als statistisch signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angesehen.

Es wurde zudem mittels des Cox-Regressionsmodells zunächst eine univariate, dann eine multivariate Analyse mit den unabhängigen Variablen Histologie, Metastasenorte, Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung durchgeführt, die Hazard Ratio für das Sterberisiko wurde berechnet, ebenso das 95%-Konfidenzintervall und die p-Werte. Auch hier wurden alle p-Werte unter 0,05 als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

In die Auswertung mit eingeschlossen wurden 1806 Patienten, 993 davon waren männlich (55%), 813 weiblich (45 %). Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 67 Jahre mit einer Spannweite von 1 bis 101 Jahren, wobei die Mehrheit (87 %) zwischen 50 und 89 Jahre alt war (Abbildung 4). Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum letzten Follow-Up bzw. Tod der Patienten betrug 7,8 Jahre mit einer Verteilung zwischen 1 Tag und 32 Jahren. Bei 284 Patienten (15,7 %) ist der ECOG-Score dokumentiert und erhoben, davon hatten 26 % ECOG 0, 34 % ECOG 1, 20 % ECOG 2, 14 % ECOG 3 und 6 % ECOG 4. Einen deskriptiven Überblick zu den Patienten- und Erkrankungscharakteristika bietet Tabelle 3.

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 9,8 Monate (Abbildung 5 und Tabelle 4). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten in Bezug auf das Geschlecht mit einem medianen Überleben von 10,8 Monaten bei den Männern und 8,8 Monaten bei den Frauen (25% sind verstorben bei den Männern nach 3,5 und bei den Frauen nach 2,9 Monaten; 75 % sind verstorben bei den Männern nach 34,1 und bei den Frauen nach 35,1 Monaten. Abbildung 6).

Die Überlebenszeitanalyse in Bezug auf den ECOG-Score zeigte ein medianes Überleben von 17,6 Monaten bei ECOG 0 während bei ECOG 1 nur noch ein medianes Überleben von 9,9 Monaten, bei ECOG 2 von 5,9 Monaten, bei ECOG 3 von 3 Monaten und bei ECOG 4 von einem Monat erreicht wurde (Abbildung 7).

Tabelle 3: Deskriptive Erfassung der Patienten- und Erkrankungscharakteristika

Charakteristikum	Wert	Anzahl	Prozent
Geschlecht	männlich	993	55 %
	weiblich	813	45 %
ECOG	0	73	4 %
	1	98	5,4 %
	2	56	3,1 %
	3	40	2,2 %
	4	17	1 %
	unbekannt	1522	84,3 %
Medianes Alter bei Diagnose	67 Jahre (Spannbreite 1 bis 101 Jahre)		
Histologie	Adenokarzinom	603	33,4 %
	Plattenepithelkarzinom	381	21,1 %
	Undifferenziertes Karzinom	36	2 %
	NET	91	5 %
	Karzinom o.n.A.	343	19 %
	Malignom o.n.A.	99	5,5 %
	Melanom	36	2 %
	Histologie unbekannt	217	12 %
Metastasenorte	Lymphknoten	572	31,7 %
	Leber	407	22,5 %
	Lunge	249	13,8 %
	Gehirn	161	8,9 %
	Knochen	328	18,2 %
	Peritoneum	167	9,3 %
	Pleura	102	5,7 %
	Nebennieren	37	2,1 %
	Haut	35	1,9 %
	Sonstige	232	12,9 %
unbekannt	303	16,8 %	
Anzahl befallener Organsysteme	1	1004	55,6 %
	2	293	16,2 %
	3	138	7,6 %
	4	47	2,6 %
	≥ 5	19	1,1 %
	unbekannt	305	16,9 %
Grading	1	30	1,7 %
	2	201	11,1 %
	3	464	25,7 %
	4	71	3,9 %
	Keine Angabe	1040	57,6 %

Günstige Subgruppen	Zervikale LK PLECA	199	11 %
	Axilläre LK Adenokarzinom	11	0,6 %
	Isolierte Peritonealkarzinose	37	2,1 %
	Inguinale LK PLECA	6	0,3 %
	NET	91	5 %
	Melanom	36	2 %
	Solitäre Metastase	19	1,1 %
	Keine Einordnung in günstige Subgruppe	1407	77,9 %
Therapien	OP	145	8 %
	Bestrahlung	91	5 %
	Chemo	214	11,9 %
	OP & Bestrahlung	91	5 %
	OP & Chemo	40	2,2%
	Bestrahlung & Chemo	57	3,2 %
	OP, Bestrahlung & Chemo	22	1,2%
	Keine Therapie dokumentiert	1146	63,5 %
Chemotherapie-Schemata:	Carboplatin/Paclitaxel	74	22,2%
	Cisplatin/Gemcitabin	29	8,7%
	Gemcitabin Monotherapie	14	4,2%
	Zielgerichtete Therapien	31	9,3%
	Sonstige Chemotherapien	185	55,6%

Abkürzungen: o.n.A. ohne nähere Angaben, LK Lymphknoten, PLECA Plattenepithelkarzinom, NET Neuroendokriner Tumor

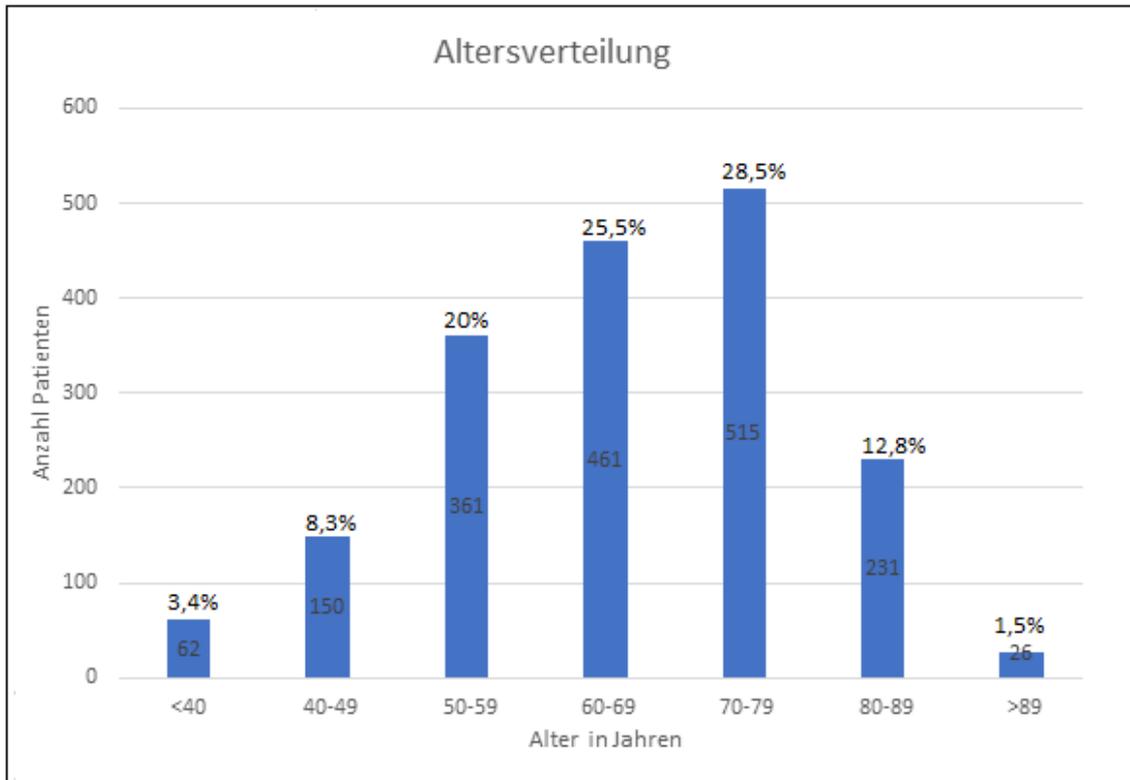


Abbildung 4: Altersverteilung der untersuchten Patientenpopulation

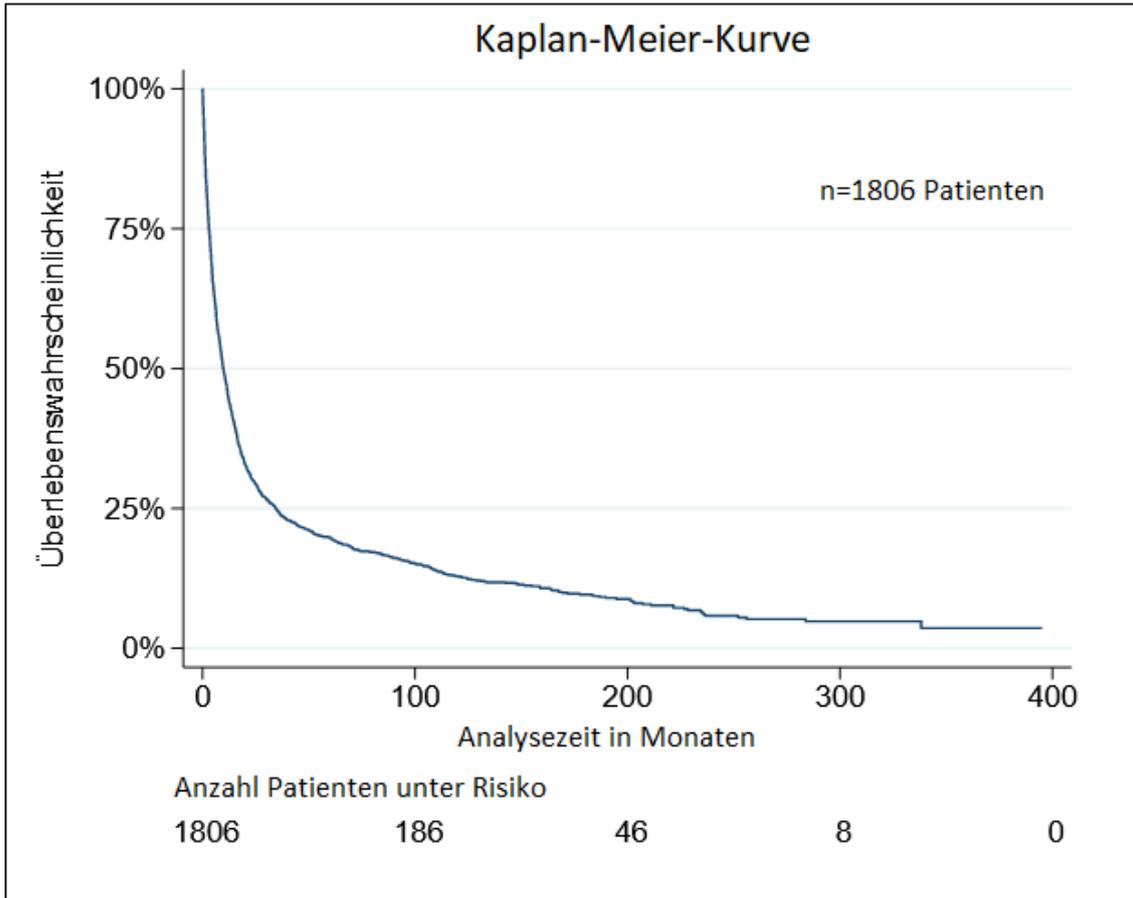


Abbildung 5: Überlebenszeiten aller 1806 Patienten als Kaplan-Meier-Kurve

Tabelle 4: Gesamtes Patientenkollektiv: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten sowie Anzahl der Monate, nach denen 75%, 50% bzw. 25% noch leben

	„time at risk“ in Monaten	Inzidenzrate (Anzahl Patienten/ „time at risk“)	Anzahl Patienten n	Überlebenszeit in Monaten		
				75%	50%	25%
total	57 005,27	0,03	1806	3,03	9,83	34,60

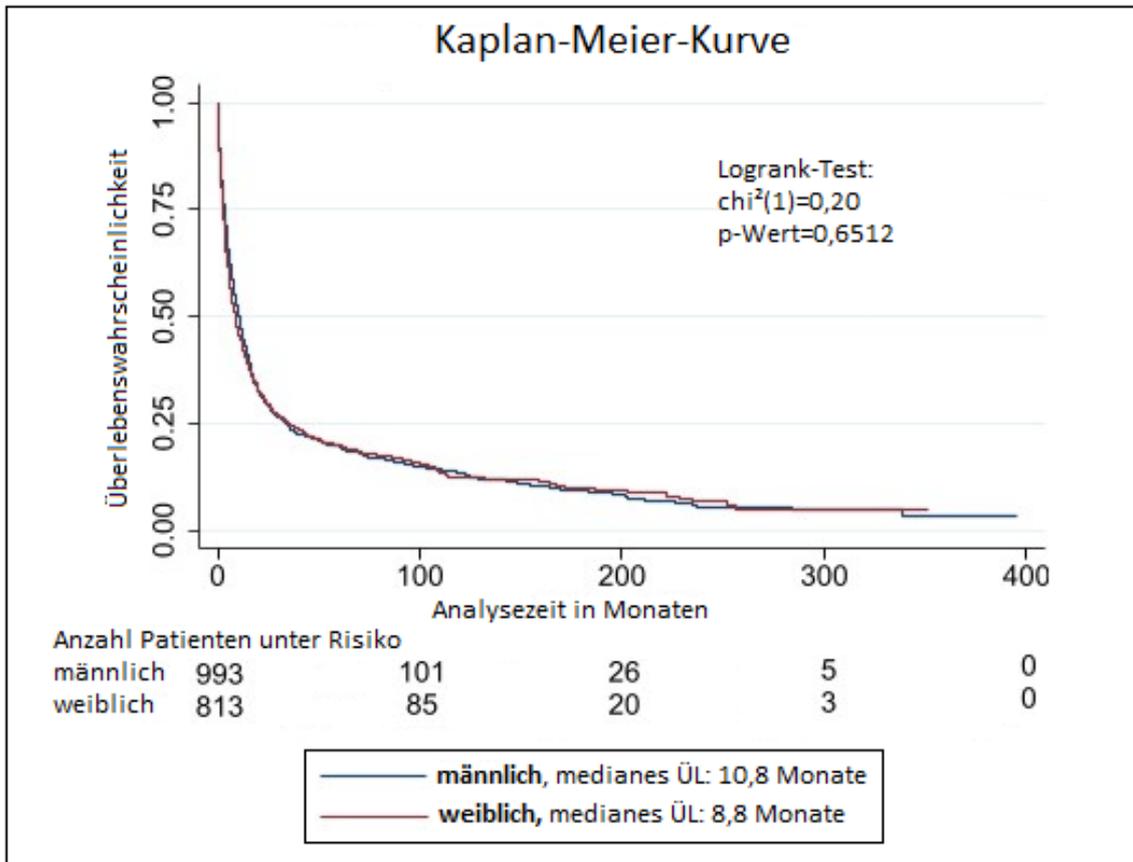


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (Logrank-Test)

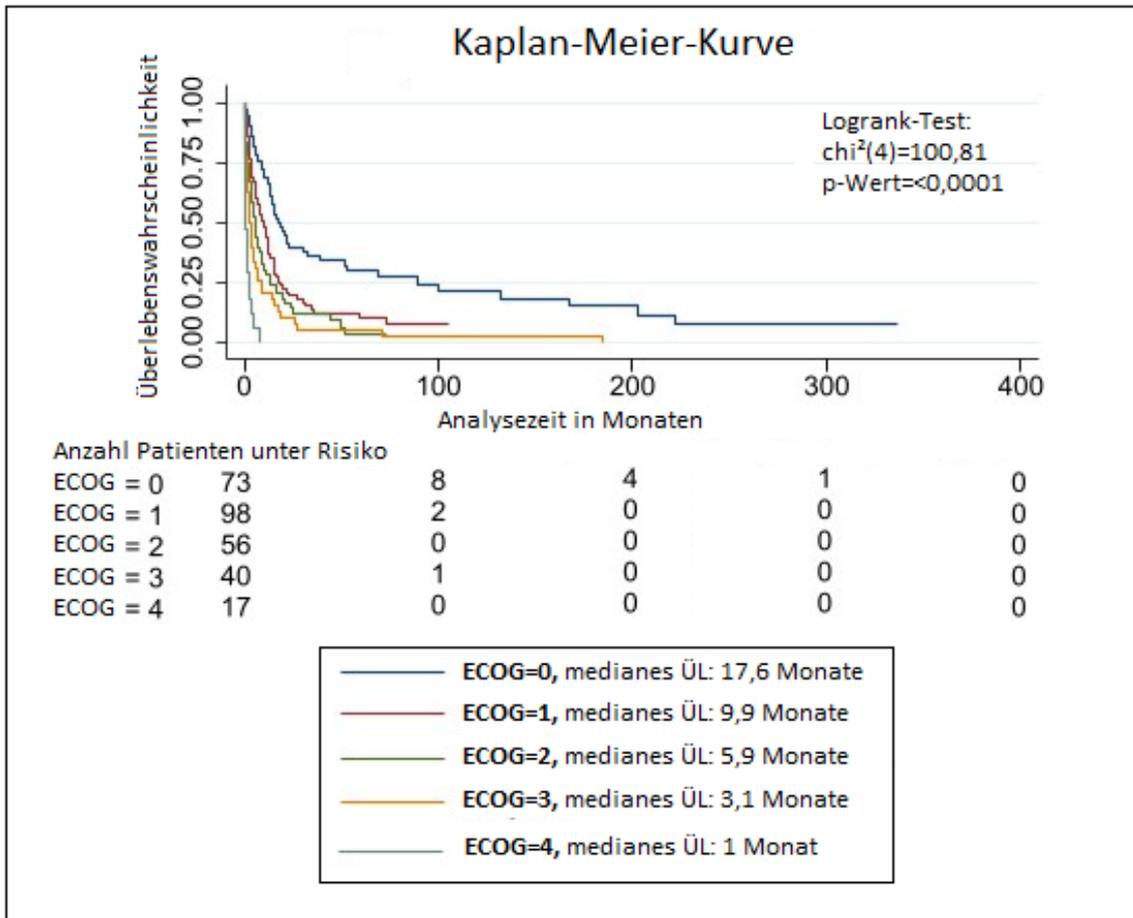


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom ECOG-Status (Logrank-Test)

3.2. Erkrankungscharakteristika

Bei 603 Patienten (33,4%) zeigte die Histologie ein Adenokarzinom, 381 Patienten (21,1%) wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf, 36 Patienten (2%) ein undifferenziertes Karzinom, 91 Patienten (5%) einen neuroendokrinen Tumor und 36 Patienten (2%) ein Melanom. Bei den restlichen Fällen (659 Patienten, 36,5%) ist die Histologie entweder unbekannt oder es konnte nur ein Malignom oder Karzinom ohne nähere Angaben festgestellt werden (Tabelle 3).

Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand des Kaplan-Meier-Schätzers und des Logrank-Tests zeigen die Plattenepithelkarzinome die besten Ergebnisse, während die Adenokarzinome am ungünstigsten abschneiden.

Patienten mit unbekannter Histologie, Karzinomen ohne nähere Angaben, Malignomen ohne nähere Angaben und Melanomen wurden in dieser Analyse zu einer Gruppe zusammengefasst (Abbildung 8 und Tabelle 5).

In der univariaten Analyse mittels Cox-Regression zeigte sich ebenfalls eine deutlich geringere Sterberate der Plattenepithelkarzinome (Hazard ratio: 0,36, 95%-Konfidenzintervall: 0,31-0,42, p-Wert: <0,0001) und außerdem auch der Melanome (Hazard Ratio: 0,30, 95%-Konfidenzintervall: 0,20-0,46, p-Wert: <0,0001). Referenz waren in beiden Fällen die Adenokarzinome (Tabelle 7a). In der multivariaten Analyse anhand des Cox-Regressionsmodells zeigten sich diese Ergebnisse auch nach der Adjustierung hinsichtlich der Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und der Metastasenorte weiterhin statistisch signifikant (Tabelle 7c).

Die Metastasen zeigten sich in absteigender Reihenfolge am häufigsten in den Lymphknoten (572 Patienten, 31,7%), der Leber (407 Patienten, 22,5%), den Knochen (328 Patienten, 18,2%) und der Lunge (249 Patienten, 13,8%). Für nähere Angaben zu weiteren Metastasierungsorten siehe Tabelle 3.

Zunächst wurden die Fälle mit dem Kaplan-Meier-Verfahren für jedes Organsystem separat verglichen: Metastasen vorhanden versus Metastasen nicht vorhanden. Hierbei zeigte sich, dass sowohl Lymphknotenbefall ($\text{Chi}^2=130,8$; $p<0,0001$) als auch Hautbefall ($\text{Chi}^2=11,51$; $p\text{-Wert}=0,0007$) prognostisch günstig waren (Tabelle 6).

Bei 1004 Patienten (55,6%) war nur ein Organsystem betroffen, während bei 497 Patienten (27,5%) zwei oder mehr Organsysteme betroffen waren (Tabelle 3). Am günstigsten waren die Überlebenszeiten (medianes Überleben: 14 Monate), wenn nur ein Organsystem befallen war (Abbildung 10). Wenn Letzteres der Fall war, waren am häufigsten Lymphknoten (388 Fälle), Leber (143 Fälle) oder Knochen (101 Fälle) betroffen.

Schlüsselt man die Fälle mit nur einem einzigen befallenen Organsystem nach dem jeweils betroffenen Organsystem auf, zeigt sich, dass bei der Analyse mittels Logrank-Test jeweils Haut- und Lymphknotenbefall eher mit einem besseren Überleben einher gingen, während insbesondere Knochen-, Gehirn-, Peritoneal- und Leberbefall mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren. Im Mittelfeld befanden sich die Kategorien Lungenbefall, sonstige Metastasenorte und unbekannte Metastasenorte (Abbildung 9).

Wurden die Metastasenorte mittels Cox-Regression zunächst univariat in Hinblick auf die Sterberate untersucht, zeigte sich auch hier die Lymphknotenmetastasen mit signifikant geringerer Sterblichkeit (Hazard Ratio: 0,50, 95%-Konfidenzintervall: 0,43-0,60, p-Wert: <0,0001). Die Referenz waren hier die Patienten ohne Angabe einer Metastasenlokalisierung (Tabelle 7b). Haut- und Nebennierenmetastasen wurden aufgrund von zu geringen Fallzahlen zusammen mit sonstigen Metastasenlokalisationen zur Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst, welche ebenfalls eine günstigere Prognose aufwies (Hazard Ratio: 0,68, 95%-Konfidenzintervall: 0,54-0,86, p-Wert: 0,001). In der multivariaten Analyse zeigte sich dies nach Adjustierung der Faktoren Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht und der Histologien immer noch signifikant (Tabelle 7c).

Angaben zum Grading waren nur bei 42,4% der Patienten vorhanden und hierbei zeigte sich am häufigsten G3, also niedrig differenziertes Gewebe (Tabelle 3). Die Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Grading waren für G1 und G2 ähnlich mit einem medianen Überleben von 15,5 bzw. 16 Monaten, für G3 betrug es 11 Monate und für G4 lediglich noch 7 Monate (Abbildung 11).

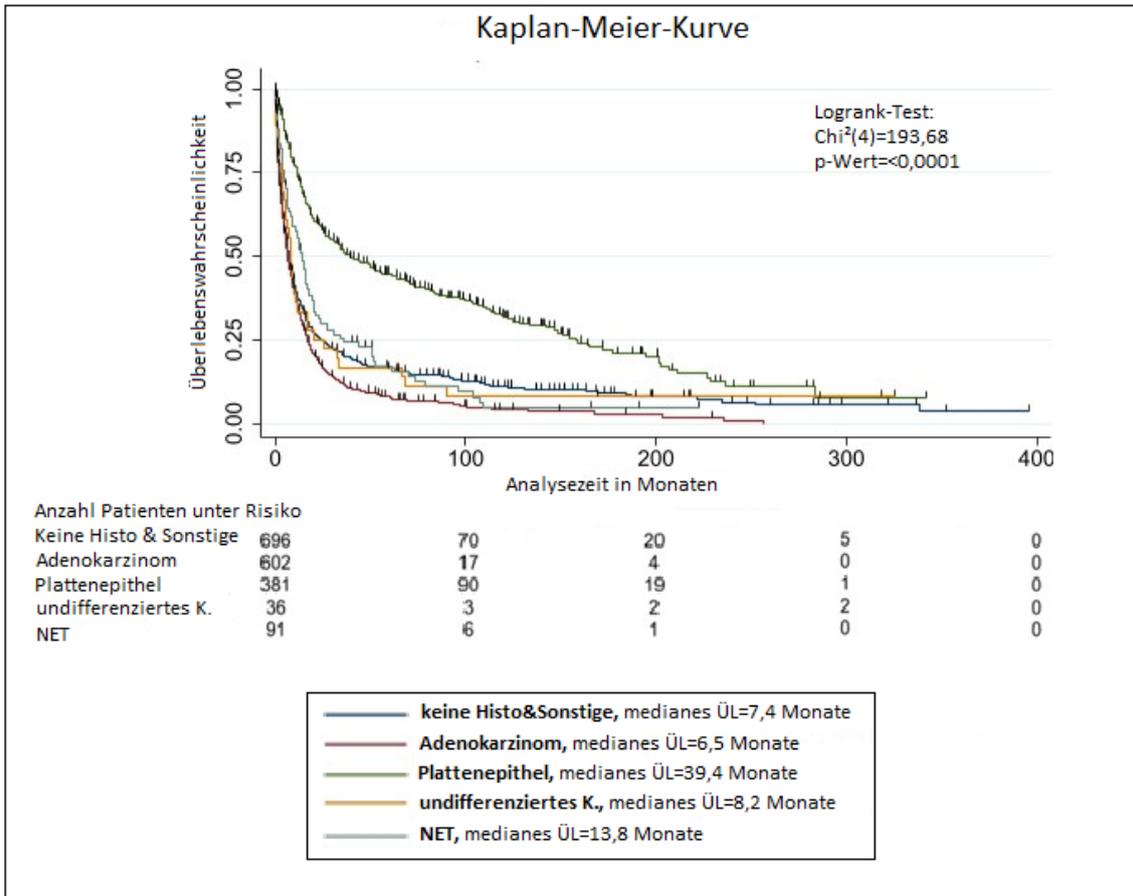


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie (Logrank-Test)

Tabelle 5: Histologie: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten sowie Anzahl der Monate, nach denen 75%, 50% bzw. 25% noch leben

	„time at risk“ in Monaten	Inzidenzrate (Anzahl Patienten/“time at risk“)	Anzahl Patienten n	Überlebenszeit in Monaten		
				75%	50%	25%
keine Histo & Sonstige	20787,1	0,03	696	2,0	7,4	23,7
Adenokarzinom	9756,8	0,06	602	2,6	6,5	16,9
Plattenepithelkarzinom	22666,5	0,01	381	11,6	39,4	158,4
Undifferenziertes K.	1301,5	0,03	36	2,6	8,2	20,0
NET	2493,3	0,03	91	4,5	13,8	36,3

Abkürzungen: K. Karzinom, Histo Histologie, NET Neuroendokriner Tumor

Tabelle 6: Medianes Überleben in Abhängigkeit vom Befall bzw. Nicht-Befall der jeweiligen Organsysteme

Organsystem	medianes Überleben in Monaten:		p-Werte
	befallen	nicht befallen	
Lymphknoten	21,8	6,9	<0,0001
Leber	4,5	12,5	<0,0001
Lunge	5,2	11,4	<0,0001
Gehirn	5,4	10,7	<0,0001
Knochen	5,1	11,8	<0,0001
Peritoneum	5,0	10,6	<0,0001
Pleura	5,9	10,3	<0,0001
Nebennieren	5,7	10,0	0,1146
Haut	62,8	9,6	0,0007
Sonstige	6,7	10,5	0,0013

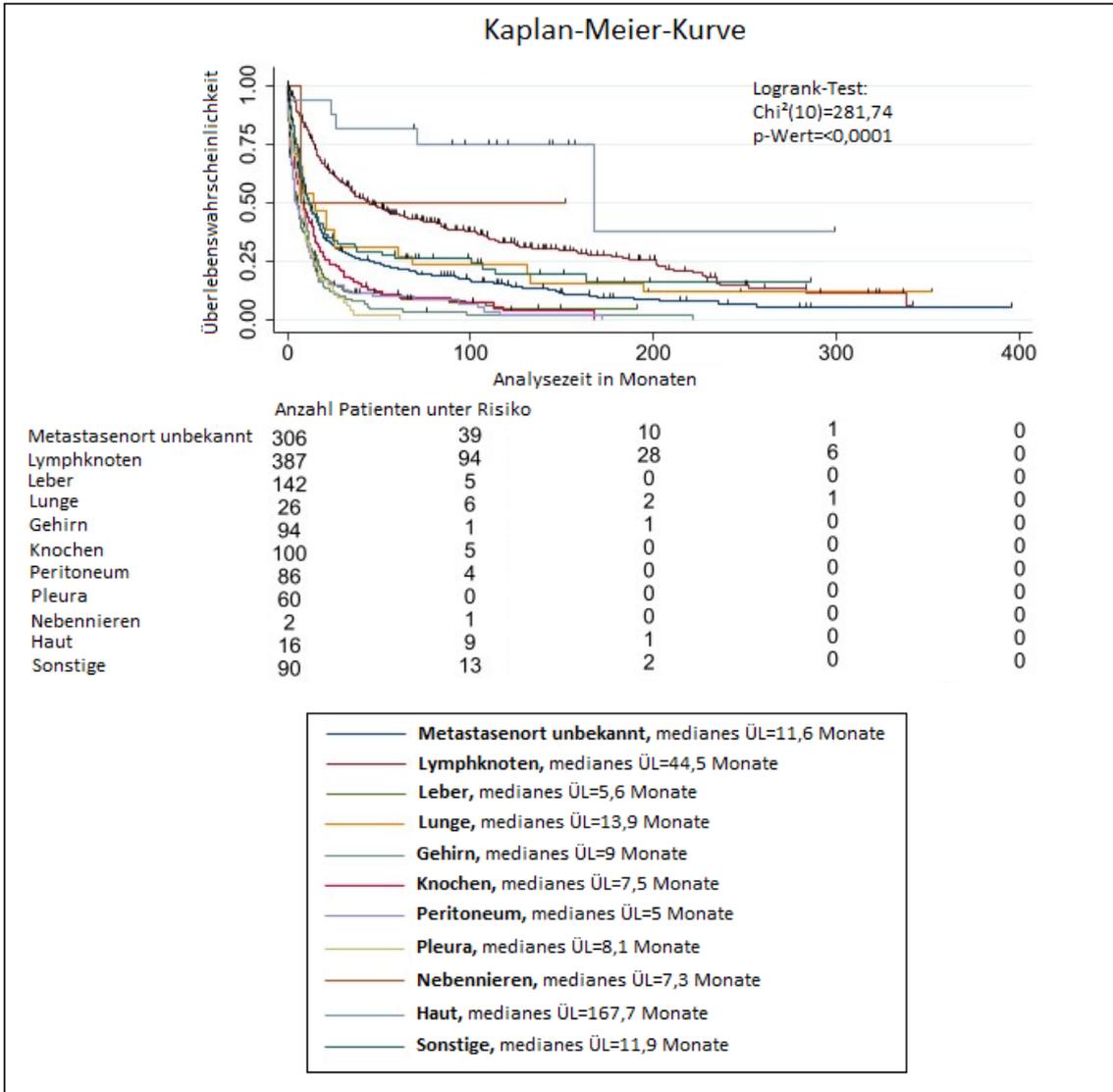


Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von den jeweiligen befallenen Organsystemen, wenn jeweils nur ein Organsystem befallen ist (Logrank-Test)

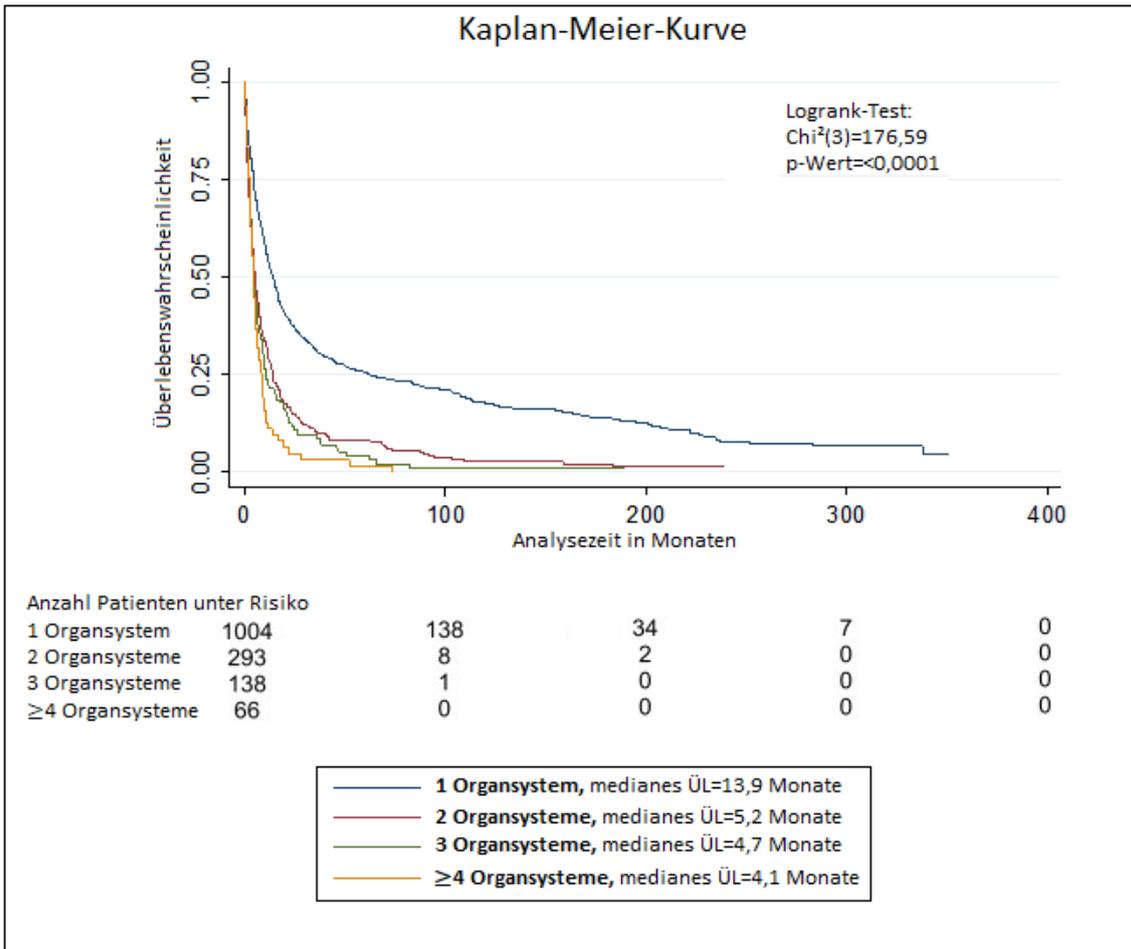


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Anzahl der befallenen Organsysteme (Logrank-Test)

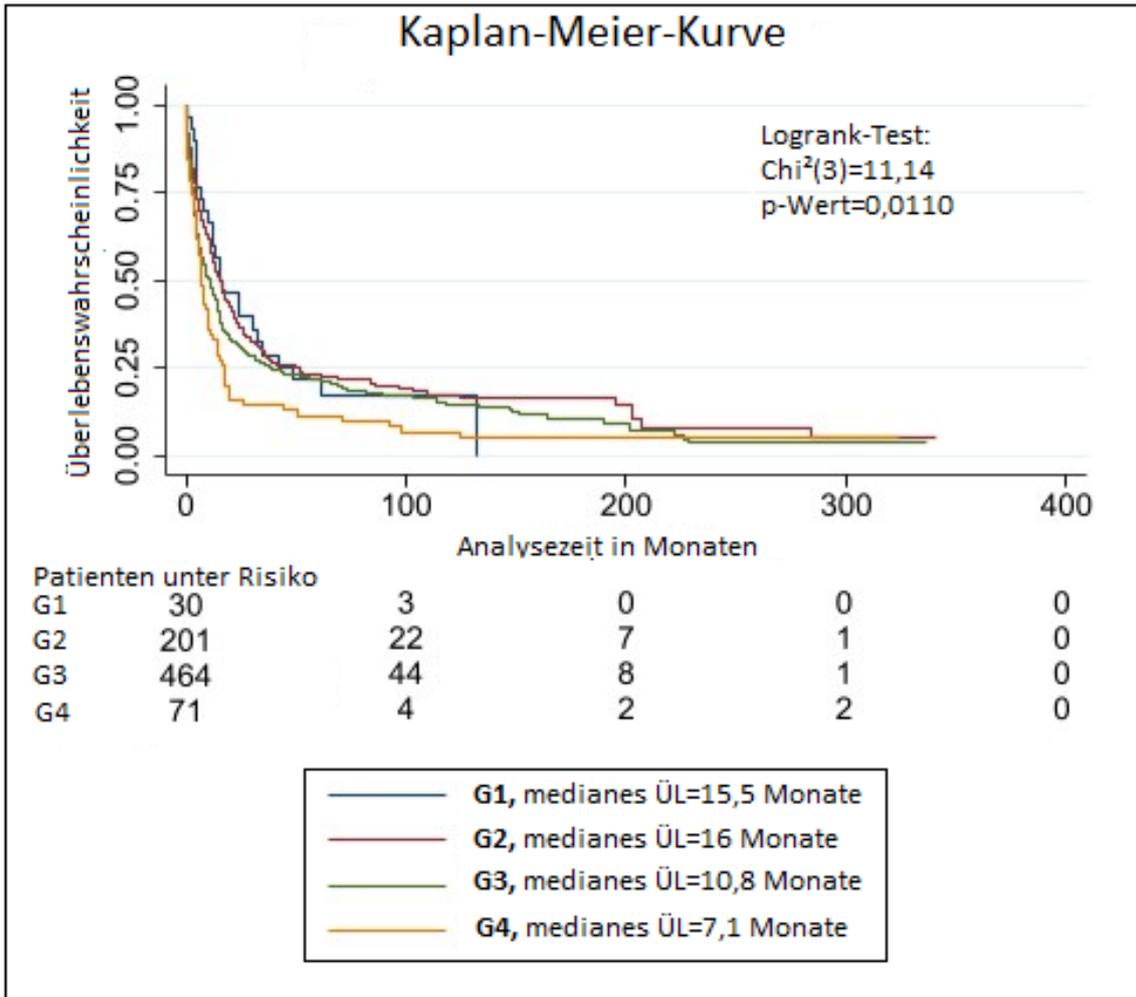


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Grading (Logrank-Test)

Tabelle 7a: Univariate Cox-Regressions-Analyse der Histologien, Referenz: Adenokarzinome

Histologie	Hazard Ratio	p-Wert	95%-KI
Plattenepithel	0,36	<0,0001	0,31-0,42
Undifferenziert	0,77	0,136	0,54-1,09
NET	0,69	0,002	0,55-0,88
Karzinom o.n.A.	0,76	<0,0001	0,67-0,88
Malignom o.n.A.	1,03	0,786	0,82-1,30
Melanom	0,30	<0,0001	0,20-0,46
Keine Histo	0,96	0,666	0,82-1,14

Tabelle 7b: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Metastasenorte, Referenz: Metastasenort unbekannt

Metastasenorte	Hazard Ratio	p-Wert	95%-KI
Lymphknoten	0,51	<0,0001	0,43-0,60
Leber	1,73	<0,0001	1,40-2,14
Gehirn	1,70	<0,0001	1,34-2,17
Knochen	1,40	0,007	1,10-1,76
Peritoneum	1,82	<0,0001	1,42-2,34
Pleura	1,84	<0,0001	1,39-2,45
Sonstige	0,68	0,001	0,54-0,86

Tabelle 7c: Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit gegenseitiger Adjustierung von Histologie, Metastasenorte, Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung

Histologie	Hazard Ratio	p-Wert	95%-KI
Plattenepithel	0,59	<0,0001	0,49-0,70
Undifferenziert	0,94	0,740	0,66-1,35
NET	0,62	<0,0001	0,49-0,79
Karzinom o.n.A.	0,86	0,045	0,75-1,00
Malignom o.n.A.	1,04	0,731	0,83-1,31
Melanom	0,37	<0,0001	0,24-0,57
Keine Histo	0,92	0,325	0,78-1,09
Metastasenorte			
Lymphknoten	0,62	<0,0001	0,51-0,74
Leber	1,38	0,004	1,11-1,71
Gehirn	1,68	<0,0001	1,31-2,14
Knochen	1,25	0,072	0,98-1,58
Peritoneum	1,59	<0,0001	1,23-2,05
Pleura	1,35	0,041	1,01-1,80
Sonstige	0,67	0,001	0,53-0,85
Geschlecht	0,79	<0,0001	0,71-0,88
Alter bei Diagnosestellung	1,02	<0,0001	1,02-1,03

3.3. Günstige Subgruppen

399 Patienten (22,1%) ließen sich zu einer der definierten günstigen Subgruppen zuordnen, wovon am häufigsten die Subgruppe zervikale Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms vertreten war (199 Patienten, 11%). Die Subgruppen der neuroendokrinen Tumore und der Melanome kamen bei 91 Patienten (5%) bzw. 36 Patienten (2%) vor, eine

isolierte Peritonealkarzinose eines papillär-serösen Karzinoms bei Frauen zeigte sich bei 37 Patientinnen (2,1%). 11 Patientinnen (0,6%) wiesen axilläre Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms auf, 6 Patienten (0,3%) inguinale Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms und 19 Patienten (1,1%) eine solitäre Metastase (Tabelle 3).

Das beste Überleben zeigt die Gruppe der axillären Lymphknoten-Metastasen eines Adenokarzinoms bei Frauen, in der erst nach ca. 18 Jahren 25% der Patientinnen verstorben waren. Mit einem medianen Überleben zwischen 3,5 und 8 Jahren zeigen sich die Gruppen der zervikalen LK-Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, Metastasen eines Melanoms, solitäre Metastasen und inguinale LK-Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms. Neuroendokrine Tumore weisen zunächst im Kurvenverlauf ein längeres Überleben auf im Vergleich zu unselektierten CUPs (medianes ÜL 13,8 Monate vs. 7,1 Monate), wobei sich die Kurven nach ca. 6 Jahren überkreuzen. Die Subgruppe der isolierten Peritonealkarzinose bei Frauen ist durchweg mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert im Vergleich zu den unselektierten CUPs. Zu den günstigen Subgruppen finden sich in Tabelle 8 eine Übersicht zu „time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten und Überlebenszeiten und in Abbildung 12 eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve.

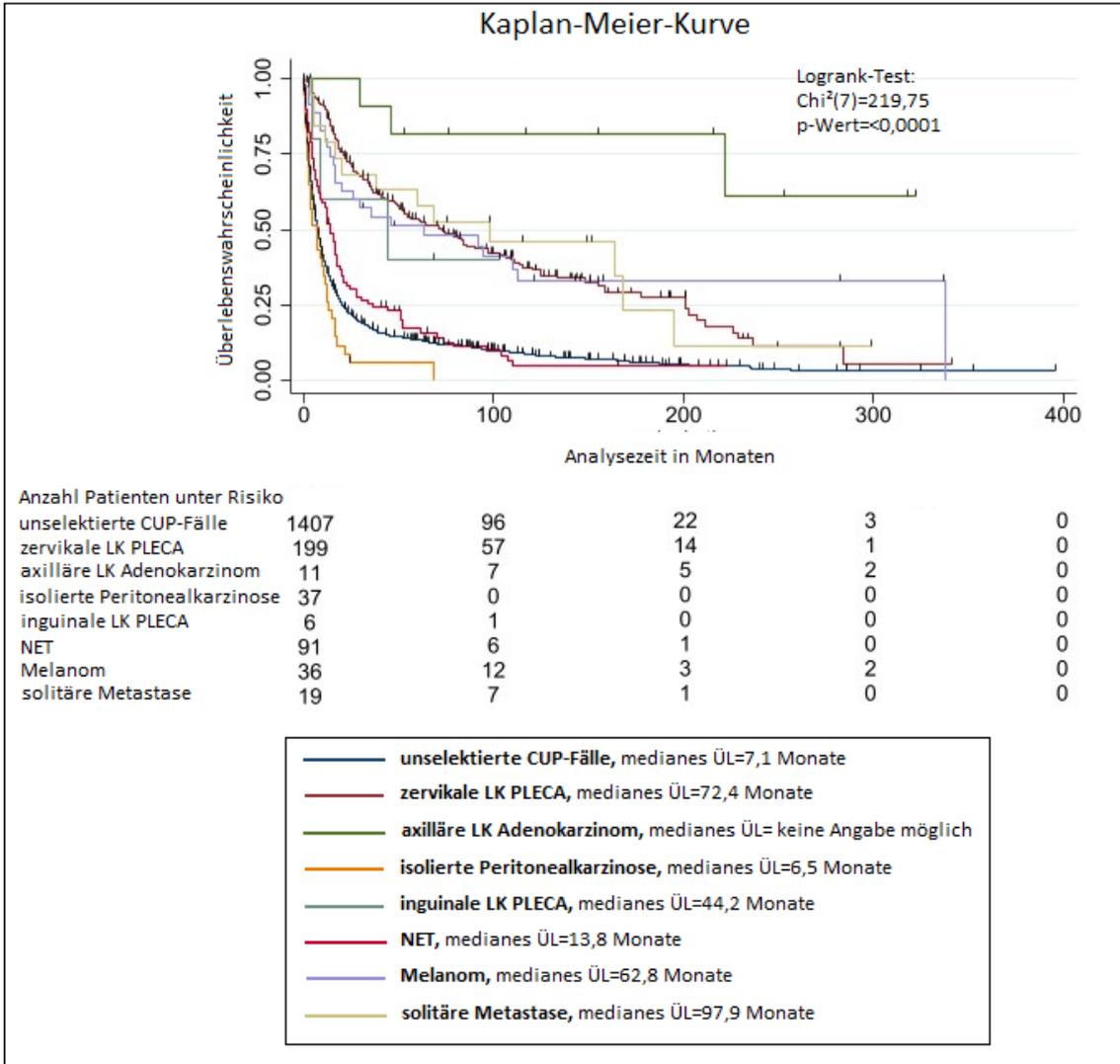


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Einordnung in günstige Subgruppen (Logrank-Test)

Tabelle 8: Günstige Subgruppen: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten sowie Anzahl der Monate, nach denen 75%, 50% bzw. 25% noch leben

	„time at risk“ in Monaten	Inzidenzrate (Anzahl Patienten/“time at risk“)	Anzahl Patienten	Überlebenszeit in Monaten 75%	50%	25%
Unselektierte CUPs	33277,63	0,038	1407	2,40	7,13	20,57
zervikale LK PLECA	14328,03	0,008	199	20,63	72,43	201,43
axilläre LK Adenokarzinom	1804,73	0,002	11	221,67	-	-
isolierte Peritonealkarzinose	347,23	0,101	37	1,83	6,46	12,80
inguinale LK PLECA	229,23	0,013	6	8,83	44,17	-
NET	2493,30	0,032	91	4,47	13,8	36,27
Melanom	2790,67	0,008	36	13,43	62,8	338,3
solitäre Metastase	1734,43	0,007	19	16,07	97,9	167,67

Abkürzungen: LK Lymphknoten, PLECA Plattenepithelkarzinom, NET Neuroendokriner Tumor

3.4. Therapien

Bei insgesamt 660 Patienten (36,5%) waren Angaben zur Therapie vorhanden, so erhielten 214 Patienten (11,9%) als Primärtherapie ausschließlich eine Chemotherapie, 145 Patienten (8%) wurden ausschließlich operativ therapiert und 91 Patienten (5%) erhielten nur eine Bestrahlung. Die restlichen Patienten wurden mit verschiedenen Kombinationen aus Chemotherapie, Operation und Bestrahlung behandelt (Tabelle 3). Insgesamt erhielten 333 Patienten eine Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie/Operation. Davon erhielten einige Patienten für das CUP-Syndrom typische gängige Chemotherapie-Schemata: 74 Patienten (22,2%) bekamen Carboplatin/Paclitaxel, 29 Patienten (8,7%) Cisplatin/Gemcitabin und 14 Patienten (4,2%) Gemcitabin als Monotherapie. 31 Patienten (9,3%) erhielten ausschließlich zielgerichtete Therapien und 185 Patienten (55,6%) sonstige Chemotherapien, wovon die

meisten nicht näher spezifiziert waren (Tabelle 3). Zu beachten ist hier, dass zu der Gruppe der zielgerichteten Therapien nur die Patienten gezählt wurden, die diese ausschließlich bekommen haben – sobald zielgerichtete Therapien zusätzlich zu anderen Chemotherapien gegeben wurden, wurden diese Patienten zur Gruppe „sonstige Chemotherapien“ gerechnet.

Generell zeigten die Patienten, deren Metastasen chirurgisch reseziert werden konnten, ein besseres Überleben als wenn dies nicht möglich war. Wenn Operation, Bestrahlung und Chemotherapie kombiniert wurden, betrug das mediane Überleben ca. 6,5 Jahre (78,6 Monate). Ähnlich günstig zeigten sich die Kombination aus Operation und Bestrahlung mit einem medianen Überleben von ca. 4 Jahren (50,1 Monate). Wenn ausschließlich operiert oder die Operation mit einer Chemotherapie kombiniert wurde, dann lag das mediane Überleben bei 19,7 Monaten bzw. 17,1 Monaten. Patienten, die nur eine Chemotherapie oder nur eine Bestrahlung erhielten, wiesen das geringste mediane Überleben mit 7,5 Monaten bzw. 5,6 Monaten auf (Tabelle 9). Abbildung 13 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen Therapien.

Betrachtet man den Vergleich spezifischer Chemotherapieschemata miteinander, so schneiden die ausschließlich zielgerichteten Therapien mit einem medianen Überleben von 13 Monaten am besten ab, während die Gemcitabin-Monotherapie mit 7,4 Monaten das geringste mediane Überleben aufweist. Dazwischen liegen Carboplatin/Paclitaxel mit 8,3 Monaten, Cisplatin/Gemcitabin mit 8,1 Monaten und sonstige Chemotherapien mit einem medianen Überleben von 11 Monaten (Abbildung 14).

Aufgrund des besonderen Interesses an der Untersuchung der zielgerichteten Therapien wurde diesbezüglich noch eine getrennte Analyse durchgeführt: alle Patienten, die zielgerichtete Therapien mit oder ohne zusätzliche andere Chemotherapien erhalten haben (Gruppe 1) versus alle Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben ohne zusätzliche zielgerichtete Therapie (Gruppe 2). Patienten, die additiv noch bestrahlt oder operativ reseziert wurden, sind in

diese Analyse nicht mit einbezogen. Es ergibt sich kein signifikanter Überlebensvorteil für Gruppe 1 (medianes ÜL: 6,4 Monate) gegenüber Gruppe 2 (medianes ÜL: 7,4 Monate) mit einem p-Wert von 0,3161.

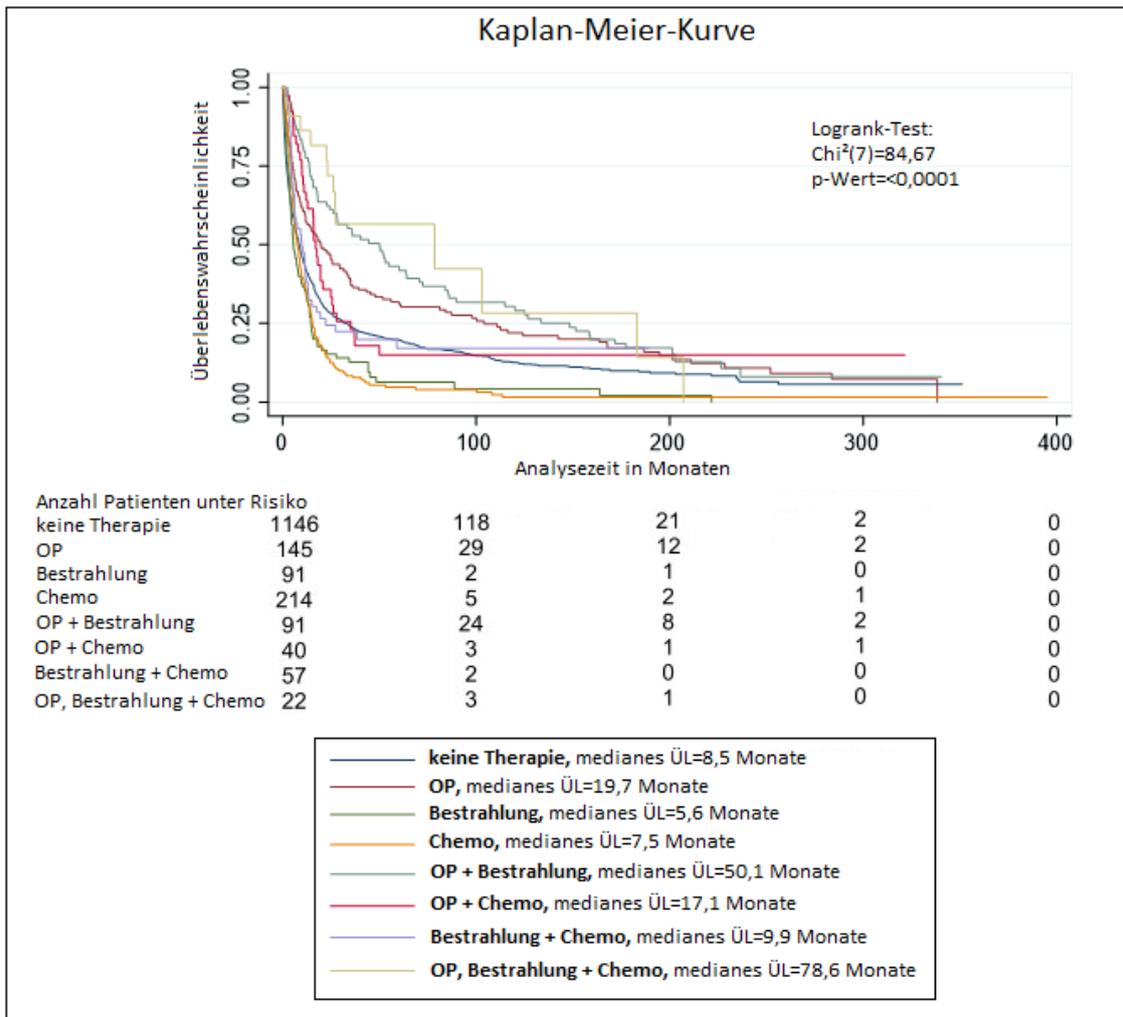


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von den Therapien (Logrank-Test)

Tabelle 9: Therapien: „Time at risk“, Inzidenzrate, Anzahl der Patienten sowie Anzahl der Monate, nach denen 75%, 50% bzw. 25% noch leben

	„time at risk“ in Monaten	Inzidenzrate (Anzahl Patienten/ „time at risk“)	Anzahl der Patienten	Überlebenszeit in Monaten		
				75%	50%	25%
keine Therapie	34 190,3	0,03	1146	2,1	8,5	32,7
Operation	7998,5	0,01	145	5,1	19,7	104,1
Bestrahlung	1379,1	0,06	91	2,6	5,6	14,6
Chemo	3248,1	0,06	214	4,0	7,5	15,5
Operation & Bestrahlung	6534,9	0,01	91	13,8	50,1	148,3
Operation & Chemo	1286,9	0,03	40	9,9	17,1	35,1
Bestrahlung & Chemo	1254,5	0,04	57	4,6	9,9	22,2
Operation, Bestrahlung & Chemo	1113,1	0,01	22	23,2	78,6	183,2

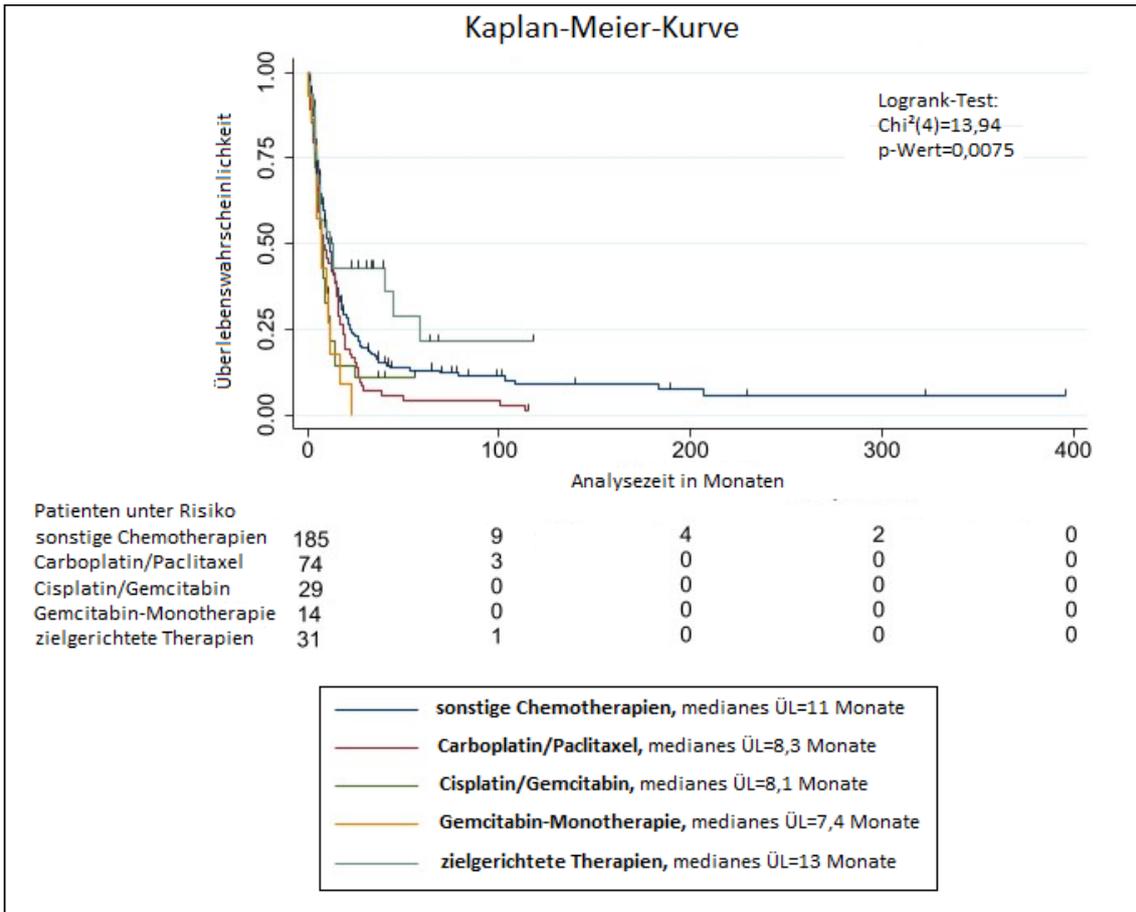


Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von spezifischen Chemotherapien (Logrank-Test)

3.5. Vergleich der Dekaden

In diese Analyse zum Vergleich der Dekaden wurden von den insgesamt 1806 Patienten 41 nicht miteingeschlossen, deren Diagnosedaten vor 1989 oder nach 2018 lagen. Das mediane Überleben in der Dekade 1989-1998 betrug 9,4 Monate, in der Dekade 1999-2008 11,1 Monate und in der Dekade 2009-2018 8,2 Monate, wobei zu beachten ist, dass die Nachbeobachtungszeit der letzten Dekade verkürzt ist im Vergleich zu den beiden anderen Dekaden. Insgesamt sind die Unterschiede beim Vergleich der Dekaden nicht signifikant bei einem p-Wert von 0,0614 (Abbildung 15).

Die Entwicklung des prozentualen Anteils der CUP-Diagnosen an allen Malignomen zeigt einen schwankenden Verlauf zwischen 0,58% und 2,5%,

wobei vor allem seit 2005 eine Abnahme der Fälle zu beobachten ist (Stand 2019, Abbildung 16).

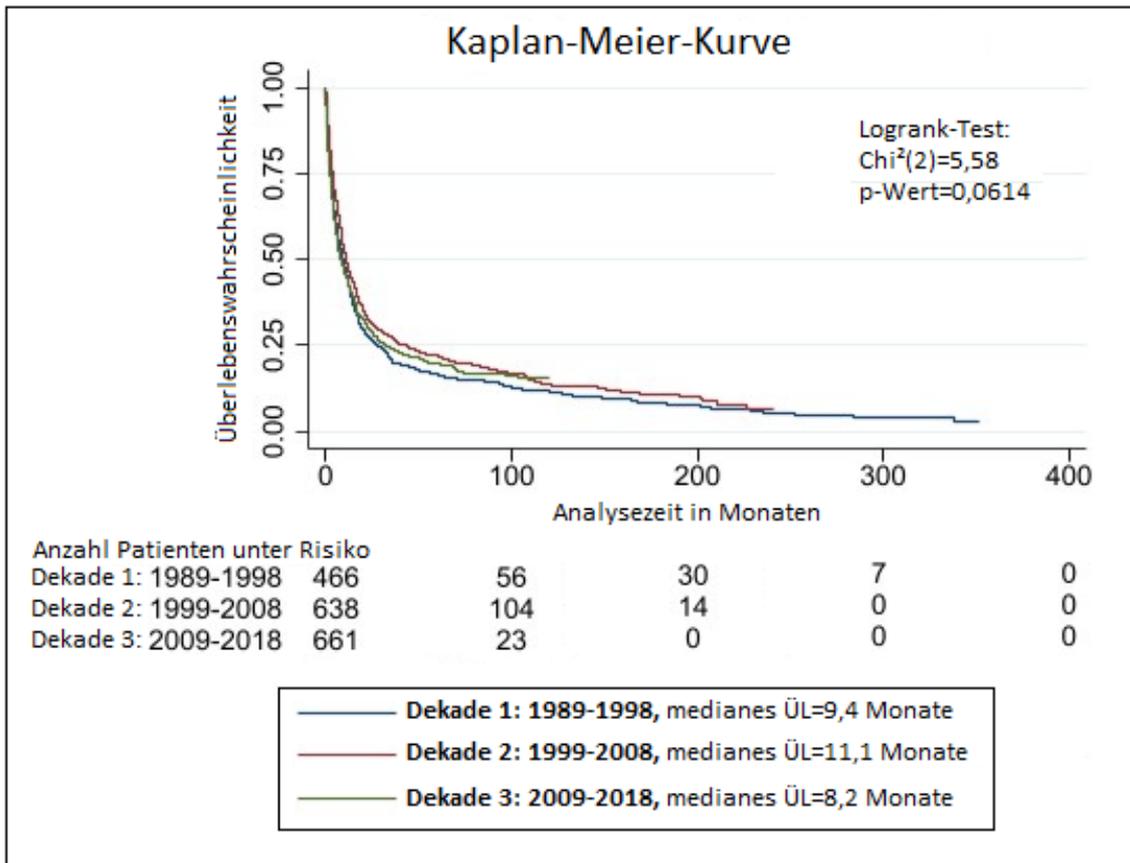


Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Dekaden (Logrank-Test)

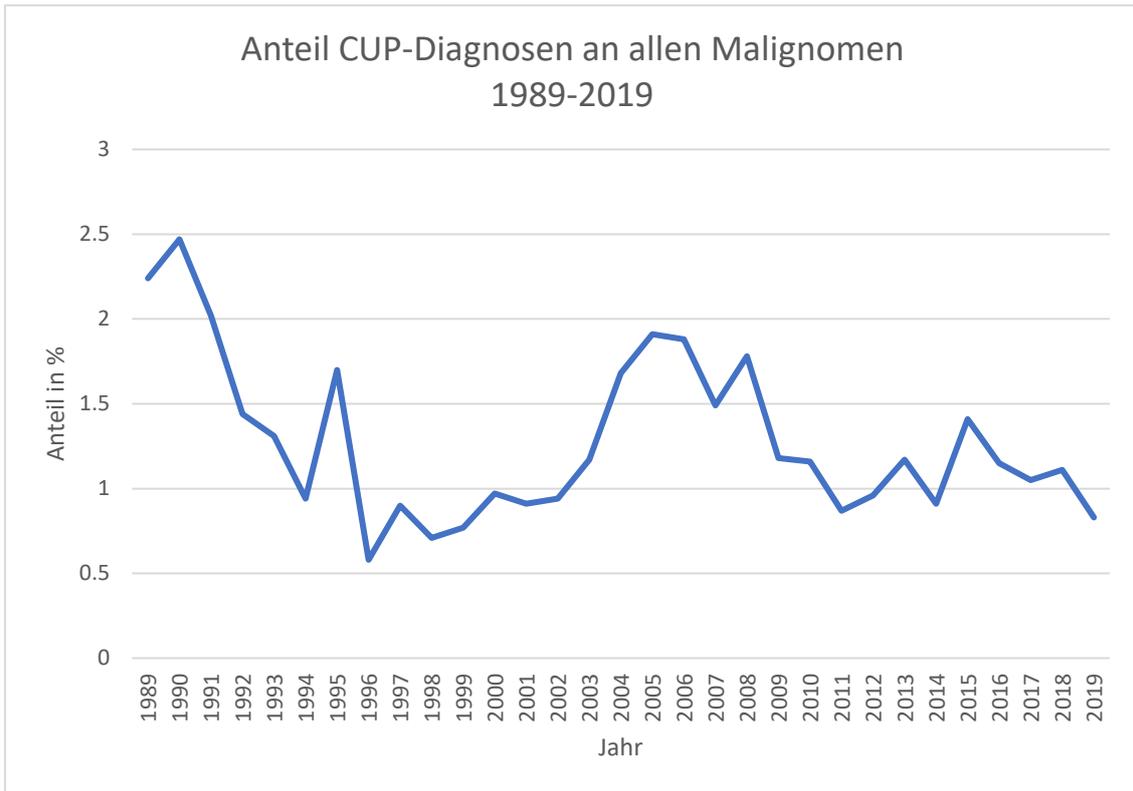


Abbildung 16: Entwicklung des Anteils der CUP-Diagnosen an allen Malignomen von 1989 bis 2019

3.6. Risikostratifizierungsmodell

Gegenstand der folgenden Analyse ist ein Risikostratifizierungsmodell anhand der beiden Faktoren ECOG und Anzahl der befallenen Organsysteme, wodurch man eine günstige, eine intermediäre und eine ungünstige Prognosegruppe voneinander unterscheiden kann. Die 100 Patienten, die einen $ECOG \leq 1$ und nur ein befallenes Organsystem aufwiesen, fielen in die günstige Prognosegruppe und zeigten ein medianes Überleben von 15,4 Monaten. 90 Patienten, die der intermediären Prognosegruppe zugeordnet werden konnten und entweder einen $ECOG > 1$ oder mehr als ein befallenes Organsystem hatten, zeigten ein medianes Überleben von 5,4 Monaten. Wenn hingegen sowohl ein $ECOG > 1$ als auch zwei oder mehr befallene Organsysteme vorlagen, dann wurden diese Fälle (34 Patienten) der ungünstigen Prognosegruppe zugeordnet und hatten ein medianes Überleben von 2,7 Monaten (Abbildung 17).

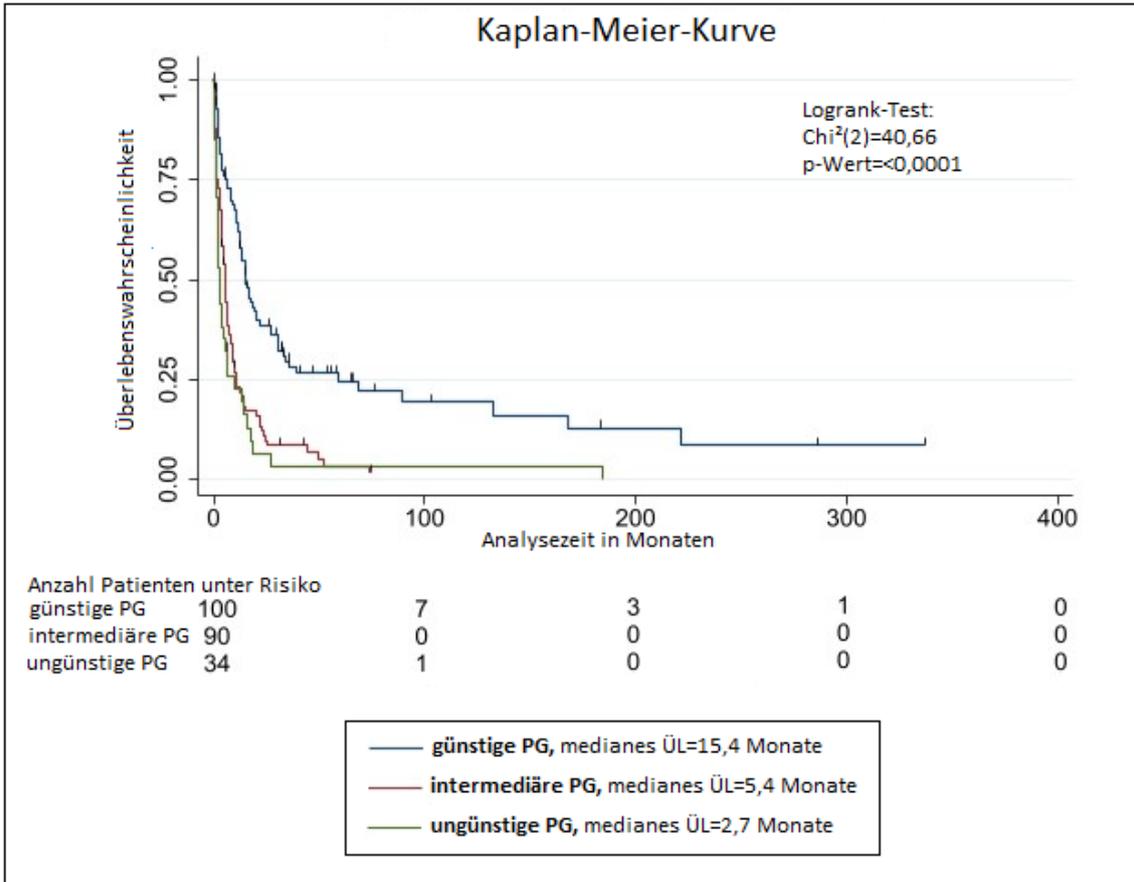


Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Einteilung in Prognosegruppen (PG) (Logranktest): günstige PG (ECOG≤1 **und** 1 befallenes Organsystem), intermediäre PG (ECOG>1 **oder** >1 befallenes Organsystem) und ungünstige PG (ECOG>1 **und** >1 befallenes Organsystem)

4. Diskussion

4.1. Patienten- und Erkrankungscharakteristika: Betrachtung meiner Daten im Vergleich zu bisher publizierten Daten

Von den 1806 untersuchten Patienten waren 55 % männlich und 45 % weiblich. In aktuellen Daten wird meist ein mittlerweile ausgeglichenes Verhältnis der Geschlechter angegeben (Hübner, 2012), nachdem zuvor stets ein erhöhter Männeranteil beobachtet worden war (Neben et al., 2008). Der steigende Frauenanteil ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den steigenden Tabakkonsum bei Frauen in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen, was sich auch bei anderen malignen Erkrankungen wie zum Beispiel Lungen- oder Pankreaskarzinomen niederschlägt (Malvezzi et al., 2019). Die von uns untersuchten Daten sind zwar ebenfalls aktuell, reichen aber zurück bis 1989, was den noch leicht erhöhten Männeranteil erklären könnte.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug im untersuchten Patientenkollektiv 67 Jahre und fügt sich damit ein in die Daten aus bisher publizierten Fallserien von CUP-Patienten, deren medianes Alter zwischen 57 und 71 Jahren betrug (Kapitel 1.9., Tabelle 2).

Das mediane Gesamtüberleben der 1806 analysierten Patienten betrug 9,8 Monate. In den bekannten Fallserien unselektierter CUP-Patienten schwankte es zwischen 2,5 und 16 Monaten (Kapitel 1.9., Tabelle 2), wobei es in 13 von 17 Fallserien unter 9 Monaten lag. Somit zeigen unsere Daten eher eine leicht überdurchschnittliche mediane Überlebenszeit. Der Grund hierfür könnte zum einen darin liegen, dass in unserer Analyse im Vergleich zu manchen anderen Analysen keine Erkrankungssituationen mit einer besseren Prognose ausgeschlossen wurden. So wurden zum Beispiel bei der Untersuchung von 317 CUP-Fällen in Kanada zwischen 1998 und 2004 nahezu alle günstigen Subgruppen aus der Analyse ausgeschlossen, das mediane Überleben betrug hier 104 Tage (Seve et al., 2006).

Außerdem ist besonders bei älteren Daten zu berücksichtigen, dass der Anteil der Patienten, die eine spezifische tumorgerichtete Therapie erhielten, häufig noch klein war, da CUP-Patienten ohne Arbeitshypothese typischerweise gar keine spezifische Therapie erhielten. So wurden zum Beispiel bei einer Registerauswertung von 1285 CUP-Patienten zwischen 1984 und 1992 in den Niederlanden 67 % nur supportiv behandelt, das mediane Überleben betrug 11 Wochen (van de Wouw et al., 2002).

Des Weiteren ist zu beachten, dass auch die Kriterien zur Diagnosestellung in den verschiedenen Studien nicht einheitlich gewählt wurden, was ebenfalls Einfluss auf die Prognose haben könnte. So beinhalten die von uns untersuchten Fälle auch 217 Patienten (12%), deren Diagnose nur klinisch gestellt und bei welchen keine biopsische Sicherung durchgeführt wurde, während zum Beispiel in der Analyse von Moran et al. ausschließlich histologisch gesicherte CUPs untersucht wurden (Moran et al., 2016).

Das Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigt keine signifikanten Unterschiede mit einem medianen Überleben von 10,8 Monaten bei Männern und 8,8 Monaten bei Frauen. Dies stimmt mit den meisten anderen Daten hierzu überein, die ebenfalls keine signifikanten Geschlechterunterschiede in den Überlebenszeiten zeigten (Shu et al., 2012, Moran et al., 2016).

In Bezug auf den ECOG-Score bestätigen unsere Daten die schon vielfach nachgewiesene schlechtere Prognose mit steigendem Performance Status. In den meisten Analysen wurden zwei Gruppen gebildet, nämlich ECOG 0-1 und ECOG ≥ 2 , so zum Beispiel bei der Untersuchung von 145 CUP-Patienten aus Kroatien mit einem medianen Überleben von 390 Tagen in der erstgenannten Gruppe und 125 Tagen in der zweiten Gruppe (Trivanovic et al., 2009). Eine Analyse aus Frankreich mit 150 untersuchten Fällen unterscheidet Patienten mit ECOG 0/1 mit einem medianen Überleben von 10,1 Monaten und Patienten mit ECOG 2/3 mit einem medianen Überleben von 3,6 Monaten (Culine et al., 2002). In unserer eigenen Analyse erscheint eine ähnliche Bildung von Gruppen nicht

sinnvoll, da es einen deutlichen Sprung der medianen Überlebenszeit schon zwischen ECOG 0 (17,6 Monate) und ECOG 1 (9,9 Monate) gibt.

In Bezug auf die Verteilung der Histologien zeigt sich in unserer Analyse der höchste Anteil für die Adenokarzinome mit 54% (wenn die Gruppen „keine Histologie bekannt“, „Karzinome o.n.A.“, „Malignome o.n.A.“ und „Melanome“ nicht mit eingerechnet werden), analog zu den bisher bekannten Daten, die den Anteil der Adenokarzinome mit 40-60% angeben (Hübner, 2012). Die undifferenzierten Karzinome hingegen erscheinen mit einem Anteil von 3% (Vergleich Hübner: 15-30%) unterrepräsentiert, während die Plattenepithelkarzinome mit 34 % (Vergleich Hübner: 15-20%) in meinen Daten besonders häufig vorkommen. Hier ist allerdings zu beachten, dass die prozentualen Anteile aus unserer Analyse nur eine begrenzte Aussagekraft haben, da die Verteilung durch die oben genannten nicht mit eingerechneten Gruppen mit unbekannter oder zu ungenau angegebener Histologie in Wahrheit anders ausfallen könnte. Werden die zunächst ausgeschlossenen Gruppen mit einberechnet, so ergeben sich die folgenden Mindestanteile: Adenokarzinome 33%, undifferenzierte Karzinome 2% und Plattenepithelkarzinome 21%. Als ein nicht zu vernachlässigender Einflussfaktor auf den hohen Anteil an Plattenepithelkarzinomen ist zu beachten, dass es an zwei der Stuttgarter Kliniken Kopf-Hals-Zentren gibt (Klinikum Stuttgart und Marienhospital), an denen sich dann auch Patienten aus einem größeren Einzugsgebiet mit zervikalen Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms vorstellen.

Auch bei den als undifferenziert klassifizierten Karzinomen gilt zu beachten, dass die Tiefe der Diagnostik Einfluss nimmt auf den Anteil an undifferenzierten Karzinomen: je umfassender die Diagnostik, insbesondere mit Anwendung von immunhistochemischen Methoden, umso eher wird eine von den undifferenzierten Karzinomen abweichende Klassifikation vergeben.

Adeno- und undifferenzierte Karzinome zeigten mit einem medianen Überleben von 6,5 bzw. 8 Monaten eine im Vergleich zu allen CUPs ungünstige Prognose, was übereinstimmt mit den bekannten Daten, zum Beispiel die Untersuchung von 311 CUP-Patienten in Griechenland zwischen 1988 und 2011, in der das

medianes Überleben für Adenokarzinome bei 8 Monaten und für undifferenzierte Karzinome bei 7 Monaten lag. (Petrakis et al., 2013) Plattenepithelkarzinome hingegen weisen in unserer Analyse eine deutlich bessere Prognose auf (medianes Überleben 39 Monate) und auch dies passt zu bekannten Daten, die zeigen, dass Plattenepithelkarzinome mit einer günstigeren Prognose assoziiert sind (Levi et al., 2002, Fernandez-Cotarelo et al., 2010). Ein Grund hierfür dürfte unter anderem die Tatsache sein, dass eine der am häufigsten vorkommenden günstigen Subgruppen die der zervikalen LK-Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms darstellt. Hier ist jedoch zu beachten, dass die günstigere Prognose der Plattenepithelkarzinome auch unabhängig von der Metastasenlokalisierung nach deren Adjustierung statistisch signifikant bleibt, wie in der multivariaten Analyse gezeigt werden konnte. Auf die neuroendokrinen Tumore und die Melanome werde ich im folgenden Kapitel bei der Betrachtung der günstigen Subgruppen eingehen.

Die Häufigkeit der jeweiligen Metastasenlokalisationen der von uns untersuchten Patienten stimmt im Wesentlichen mit den Angaben in der Literatur überein.

Als prognostisch günstiger Metastasenbefall zeigten sich Lymphknoten, was auch schon in älteren Fallserien herausgearbeitet werden konnte (van de Wouw et al., 2002). Dieser prognostische Vorteil zeigte sich in der multivariaten Analyse auch nach der Adjustierung der Faktoren Histologie, Alter und Geschlecht noch signifikant. Der Grund hierfür liegt mit großer Wahrscheinlichkeit darin, dass einige der günstigen Subgruppen per definitionem die Lymphknoten verschiedener Lokalisationen betreffen: neben dem Befall zervikaler LK (Plattenepithelkarzinom) auch der Befall inguinaler LK (Plattenepithelkarzinom) und axillärer LK bei Frauen (Adenokarzinom). Ebenfalls als prognostisch günstig erwiesen sich in unserer Analyse Hautmetastasen, welche in 9 von 35 Fällen histologisch Melanome waren (jeweils 7 Fälle waren Adenokarzinome und Karzinome ohne nähere Angaben, 6 Fälle zählten zu den Plattenepithelkarzinomen, die restlichen 6 Fälle verteilten sich auf die sonstigen histologischen Kategorien). Somit ist die günstige Prognose dieser

Metastasenlokalisierung sicherlich zum Teil darauf zurückzuführen, dass sich in den letzten Jahren die Therapiemöglichkeiten für Melanome generell verbessert haben (z.B. durch die Immuntherapien). Dennoch bleibt ein Restzweifel, ob es sich hierbei tatsächlich immer um Metastasen handelte oder ob nicht doch der ein oder andere Primärtumor eines Melanoms fälschlicherweise als CUP klassifiziert wurde. Ausschlaggebender für die günstigere Prognose der Hautmetastasen ist vermutlich die meist gegebene Zugänglichkeit zur lokalen Therapie in Form von Bestrahlung und/oder chirurgischen Resektion. In unseren Daten ist diesbezüglich leider bei den meisten Fällen keine Therapie dokumentiert, weshalb dies ein Erklärungsansatz ohne Beleg bleibt.

Beim Vergleich des ausschließlichen Befalls einzelner Organsysteme miteinander gingen Leber-, Knochen-, peritoneale und Gehirnmetastasen mit den geringsten Überlebenszeiten einher, was besonders bezüglich der Lebermetastasen auch aus älteren Daten schon als Risikofaktor bekannt ist (Löffler et al., 2014b, Trivanovic et al., 2009, Ponce Lorenzo et al., 2007). Ab ≥ 2 befallenen Organsystemen verringerte sich das Überleben deutlich, während sich der Befall nur eines Organsystems als prognostisch günstig herausstellte, vergleichbar mit vorpublizierten Daten (Löffler et al., 2014b, van de Wouw et al., 2004).

Das Überleben in Abhängigkeit vom Grading zeigte eine günstigere Prognose für G1 (gut differenziert) und G2 (mäßig differenziert). Die Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Prognose wurde nach unserer Kenntnis in der Vergangenheit bei der Analyse von unselektierten CUP-Patienten nicht untersucht. Zu anderen Malignomen hingegen, zum Beispiel zum Nierenzellkarzinom, gibt es derartige Untersuchungen, die ebenfalls zeigen, dass das Überleben umso schlechter wird, je niedriger der Differenzierungsgrad ist (Delahunt et al., 2019). Beim Mammakarzinom hat das Grading neben der prognostischen Bedeutung auch einen Einfluss auf die Therapieentscheidung (Christgen et al., 2016).

4.2. Günstige Subgruppen des CUP-Syndroms

399 Patienten lassen sich in eine der günstigen Subgruppen einordnen, dies sind 22,1% aller Patienten (bzw. 25,1% wenn man alle Fälle mit unbekannter Histologie herausrechnet) und deckt sich mit den Angaben aus der Literatur, dass ca. 10-30% aller CUPs einer günstigen Subgruppe zugeordnet werden können (H. Löffler, 2017).

Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms gehören mit einem 5-Jahres-Überleben zwischen 59 und 88% zu der Gruppe mit der günstigsten Prognose (Pentheroudakis et al., 2010). Dies wird auch durch unsere Daten bestätigt, die zeigen, dass 25% nach 18 Jahren noch am Leben sind.

Mit 11% aller CUPs vertreten und ebenfalls prognostisch günstig sind in unserer Analyse die zervikalen LK-Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms mit einem medianen Überleben von 6 Jahren. In einer amerikanischen Studie, die 978 CUP-Fälle dieser Entität zwischen 2010 und 2013 untersucht hat, konnte ein 3-Jahres-Überleben von 94,8% bei HPV-positiven und 80,3% bei HPV-negativen Fällen beobachtet werden (Cheraghlou et al., 2019). Der Einfluss des HPV-Status konnte in unserer Analyse bei fehlenden Angaben hierzu leider nicht berücksichtigt werden.

Inguinale Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms mit unbekanntem Primarius sind eine eher selten vorkommende Subgruppe und es gibt nur wenige Daten dazu. Eine Untersuchung von 56 Fällen zwischen 1968 und 1982 zeigte ein medianes Überleben von 18-19 Monaten (Guarischì et al., 1987), während eine neuere Analyse von 9 Fällen zwischen 1990 und 2010, die mit Radiochemotherapie behandelt wurden, bei einer Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten keine Rezidive oder Tode zu verzeichnen hatte (Joseph et al., 2014). Die von uns untersuchten Fälle (6 Patienten) dieser Subgruppe wiesen ein medianes Überleben von 44 Monaten auf und lassen sich damit im Mittelfeld der

bekannten Überlebensdaten einordnen, wobei natürlich die Aussagekraft bei einer so geringen Fallzahl eher begrenzt ist.

Die günstige Prognose der solitären Metastasen (medianes Überleben 98 Monate) ist noch besser als nach den wenigen bekannten Daten mit einem medianen Überleben von 27 bzw. 52,7 Monaten und gründet sich, wie in Kapitel 1.6.10. schon einmal erläutert, in der meist kurativ intendierten Therapie mit potentieller Tumorfreiheit.

Die metastasierten Melanome mit unklarem Primarius (medianes Überleben 63 Monate) zeigen eine recht günstige Prognose, in der Literatur finden sich vergleichbare mediane Überlebenszeiten von 24 bis 127 Monaten bei Lymphknotenbefall und 3 bis 16 Monaten bei viszeralem Befall (Kamposioras et al., 2011). Neben den schon in Kapitel 4.1 erwähnten generell bei Melanomen verbesserten therapeutischen Möglichkeiten könnte ein weiterer Grund für die günstige Prognose dieser Entität mit ursächlich sein: Kamposioras et al. erläutern in ihrer Arbeit eine in 9-46% auftretende partielle spontane Regression von Melanommetastasen. Als Grund hierfür werden immunologische Prozesse vermutet, insbesondere Reaktionen zwischen Melanom-assoziierten Antigenen und zytotoxischen Lymphozyten sowie die Anheftung von Antikörpern an die Melanomzellmembran. Diese Mechanismen spielen vermutlich auch bei der Regression des Primärtumors eine Rolle.

Die Gruppe der neuroendokrinen Tumore (NET) weisen in unseren Daten ein medianes Überleben von 13,8 Monaten auf, ähnlich zu den Angaben in der Literatur mit 15,5 Monaten (Stoyianni et al., 2011). Insgesamt zeigt diese je nach Differenzierungsgrad in Bezug auf Behandlung und Prognose sehr heterogene Gruppe eine etwas günstigere Prognose als die der unselektierten CUPs (medianes Überleben 7,1 Monate), was dafür sprechen könnte, dass die günstigen Differenzierungsgrade mit der häufig gegebenen Möglichkeit zur lokalen Therapie etwas überwiegen.

Die isolierte Peritonealkarzinose eines papillär-serösen Karzinoms bei Frauen mit einem medianen Überleben von 6,5 Monate ist die einzige Subgruppe, die in unseren Daten ein kürzeres Überleben aufweist als unselektierte CUPs, weshalb auf den ersten Blick die Bezeichnung günstige Subgruppe in Frage gestellt zu sein scheint. Wichtig ist hier allerdings zu beachten, dass in unserer Analyse nicht nur die eindeutig als papillär-serös klassifizierten Karzinome, sondern generell Adenokarzinome mit der Lokalisation Peritoneum miteingeschlossen wurden. Somit könnten hier (entgegen der Annahme, dass man in dieser Subgruppe vom Ursprungstumor Ovarialkarzinom ausgeht) beispielsweise auch Krukenberg-Tumore, also peritoneal metastasierte (okkulte) Magentumore, enthalten sein. Diese erweiterte Definition der Gruppe kann sich natürlich auch auf die Prognose auswirken und muss bei der Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden. Festzuhalten gilt, dass bei der Literaturrecherche zur günstigen Subgruppe der isolierten Peritonealkarzinose eines papillär-serösen Karzinoms ein sich im Verlauf verbessertes Überleben nach Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten auffällt. In einer Übersichtsarbeit von 2010, die verschiedene Studien über Fälle dieser Entität zwischen 1980 und 2008 analysiert, werden drei Perioden unterschieden: Vor 1990 wurden Platinderivate und Alkylanzien kombiniert mit einem medianen Überleben von 11-23 Monaten, zwischen 1990 und 1995 erreichte man mit Platinkombinationen ein medianes Überleben von 14,7-25 Monate und nach 1995 begann die „Taxan-Ära“ mit medianen Überlebenszeiten von 15-42 Monaten (Pentheroudakis and Pavlidis, 2010). Es zeigt sich also im Gegensatz zu meinen Daten eine vor allem in den letzten Jahren verbesserte Prognose, die günstiger ist als die der unselektierten CUP-Fälle, welche nur ein medianes Überleben von 6-7 Monaten aufweisen (Vajdic and Goldstein, 2015).

4.3. Therapien

Generell wichtig an dieser Stelle zu erwähnen ist, dass unsere Untersuchung in erster Linie explorativen Charakter hat und keine Therapiestudie mit Kontrollgruppe und definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien ist. Somit können die im Folgenden aufgeführten Punkte zwar interessante Anhaltspunkte

bezüglich der unterschiedlichen Therapiemodalitäten liefern, sind aber zum direkten Vergleich der Therapien miteinander wenig geeignet.

Sobald es möglich war, lokal radikal zu reseziieren, also entweder eine Operation alleine oder in Kombination mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie, zeigte sich ein deutlich besseres Überleben. Die Ursache liegt vermutlich in erster Linie darin, dass nur bestimmte Patienten für eine radikale Resektion überhaupt sinnvollerweise in Frage kommen: Solche mit lokal limitierter Erkrankung. Damit bestätigt sich durch unsere Daten auch die Leitlinienempfehlung, dass in diesen lokalisierten Fällen als Primärtherapie die lokale Resektion zu präferieren ist (Fizazi et al., 2015).

Beim Vergleich der Chemotherapie-Schemata miteinander wiesen die Patienten, die ausschließlich zielgerichtete Therapien erhielten, ein verhältnismäßig langes medianes Überleben von 13 Monaten auf. Vergleicht man hingegen alle Patienten, die zielgerichtete Therapien alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapien erhalten haben, mit denjenigen, die nur eine Chemotherapie ohne zusätzliche „targeted therapies“ bekommen haben, so ergibt sich in unseren Daten kein signifikanter Überlebensvorteil mehr. Wenngleich diese Analysen bei fehlender Differenzierung der jeweiligen Substanzen und bei begrenzter Fallzahl oberflächlich bleiben, bekräftigt sie dennoch die Relevanz der aktuell laufenden Studie zu den zielgerichteten Therapien (CUPISCO-Studie).

Die Gemcitabin-Monotherapie weist das geringste mediane Überleben auf (7,4 Monate), was am ehesten damit zusammenhängt, dass sie meist an Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und demnach auch potentiell schlechterer Prognose verabreicht wird, für die eine Kombinationstherapie womöglich zu toxisch wäre (Neben et al., 2008).

Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Gemcitabin liegen prognostisch im Mittelfeld. Sie sind schon seit einiger Zeit international akzeptierter Standard

beim unselektierten CUP-Syndrom (Zaun et al., 2018) und es bleibt abzuwarten, ob und inwieweit sich dies zukünftig durch neuere Therapien ändern wird.

4.4. Vergleich der Dekaden

Beim Vergleich der Dekaden miteinander zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hintergrund dieses Vergleichs war die Annahme, dass sich eventuell durch verbesserte Therapiemöglichkeiten das Überleben im Lauf der Jahrzehnte verbessert haben könnte. Zu beachten ist hier jedoch, dass ein Bias vorliegt bei verkürzter Nachbeobachtungszeit für die letzte Dekade, wodurch nicht auszuschließen ist, dass sich bei verlängerter Nachbeobachtungszeit ggf. doch ein signifikanter Unterschied herausstellen könnte.

Betrachtet man hingegen die Entwicklung des Anteils der CUP-Diagnosen an allen Malignomen, die in diesem Zeitraum an den jeweiligen Kliniken diagnostiziert wurden, so beobachtet man seit ca. 15 Jahren einen abnehmenden Trend. Ursächlich könnten verbesserte diagnostische Möglichkeiten sein, wodurch bei manchen Fällen, die früher noch als CUP klassifiziert worden wären, doch ein Primärtumor auffindbar war. Eine Rolle könnten zum Beispiel verbesserte immunhistochemische Methoden spielen sowie die PET-CT-Untersuchung, die erst seit Beginn des 21. Jahrhunderts verfügbar ist.

4.5. Risikostratifizierungsmodell:

Die Anwendung des Risikostratifizierungsmodells erfolgte in Anlehnung an die Vorarbeit von Löffler et al. von 2014, in der dieses Modell entwickelt wurde. Passend zu den Ergebnissen in der zuletzt genannten Arbeit zeigen auch unsere Daten, dass die Einteilung anhand der Faktoren ECOG und Anzahl der befallenen Organsysteme und die Ableitung von Prognosegruppen daraus sinnvoll ist. Insgesamt sind die medianen Überlebenszeiten in unseren Daten zwar deutlich kürzer als bei Löffler et al., das Verhältnis der Überlebenszeiten der verschiedenen Prognosegruppen zueinander ist aber ähnlich (PG 1: 36,6 vs. 15,4 Monate, PG 2: 12 vs. 5,4 Monate, PG 3: 8,7 vs. 2,7 Monate). Zu beachten

ist eine gewisse Verfälschung der Überlebensdaten dadurch, dass vor allem in die erste Prognosegruppe auch Patienten zugeteilt wurden, die mittels Resektion oder Bestrahlung kurativ intendiert behandelt werden konnten. Nichtsdestotrotz kann es in der Praxis sehr hilfreich sein, die Prognose eines Patienten anhand dieses einfach zu handhabenden Modells zumindest grob abschätzen zu können. In anderen Arbeiten wurden ebenfalls Risikostratifizierungsmodelle entwickelt, so zum Beispiel bei Hess et al von 1999: anhand der Art der befallenen Organsysteme, ihrer Anzahl, Alter des Patienten und histologischer Differenzierung erfolgt die Einteilung in 10 verschiedene Prognosegruppen. Auch wenn dieses Modell durch die vielen mit einbezogenen Kriterien sicherlich präziser ist, so ist es auch komplexer und im klinischen Alltag schwerer einzusetzen, wodurch der Vorteil unseres Risikostratifizierungsmodells deutlich wird.

4.6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Vergleich zu bisherigen ähnlichen Datenanalysen hebt sich meine Arbeit durch eine vergleichsweise hohe Fallzahl hervor, insbesondere wenn man die wenigen bisher in Deutschland publizierten Fallsammlungen betrachtet.

Das Patientenkollektiv weist ein medianes Überleben von 9,8 Monaten auf. Es zeigt sich, dass die Prognose insgesamt etwas besser geworden zu sein scheint als in vielen Vorpublikationen angegeben. Viele der erhobenen Patienten- und Erkrankungscharakteristika decken sich im Großen und Ganzen mit den bekannten Daten zum CUP-Syndrom und unterstreichen damit die Repräsentativität dieser Registerdaten.

Auch die systematische Auswertung eines Großteils der vordefinierten günstigen Subgruppen stellt in unserer Arbeit im Vergleich zu ansonsten häufig isolierten Betrachtungen einzelner Gruppen einen Mehrwert dar. Diese erwiesen sich in der Analyse bis auf eine Ausnahme (isolierte Peritonealkarzinose eines seröspapillären Adenokarzinoms bei Frauen) tatsächlich als prognostisch günstiger.

Bezüglich der Therapien bestätigt sich, wie aus älteren Daten bekannt, die deutlich verbesserte Prognose, sobald eine lokale Krankheitskontrolle mit Resektion und/oder Bestrahlung sinnvoll durchführbar ist. Zudem wurden erstmals die zielgerichteten Therapien in die Betrachtung mit einbezogen, bei deren alleiniger Gabe ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte.

Es muss grundsätzlich klar sein, dass die Ergebnisse von retrospektiven, registerbasierten Fallstudien vorsichtig zu interpretieren sind, da natürlich im Vergleich zu prospektiven randomisierten Studien keine einheitlichen Bedingungen und kein weitestgehender Ausschluss von Verzerrungen geschaffen werden können. Auch die Qualität der Daten ist mitunter uneinheitlich, da nicht immer lückenlos dokumentiert wird, wenngleich es in den letzten Jahren viele Bestrebungen gibt, die Erhebung und Dokumentation von Registerdaten zu verbessern. Nichtsdestotrotz haben Registerdaten einen festen Stellenwert in der Forschung, da sie abseits von klinischen Studien mit selektiertem Patientenkollektiv den Versorgungsalltag der Patienten abbilden. Manchmal wird in diesem Zusammenhang auch der Begriff „Real World Data“ verwendet. Gleichzeitig kann aus Erkenntnissen aus Registerstudien wiederum abgeleitet werden, in welchen Bereichen es noch Bedarf für klinische Studien gibt, somit gehen sie in gewisser Weise Hand in Hand.

Zukünftig bleibt es weiterhin wichtig, möglichst viele Daten und Erkenntnisse zum onkologischen Krankheitsbild des CUP-Syndroms zu sammeln, da es leider noch immer mit einer meist schlechten Prognose und begrenzter Lebenserwartung einhergeht. Von besonderer Bedeutung ist hier die Erforschung des breiten Feldes der zielgerichteten Therapien, was bei unserer Analyse leider aufgrund der noch fehlenden Etablierung dieser Therapien und bei teilweise lückenhafter Dokumentation nicht tiefergehend untersucht werden konnte. Hierzu wird sicherlich auch die laufende CUPISCO-Studie wertvolle neue Erkenntnisse liefern.

5. Zusammenfassung

Das CUP-Syndrom macht in Deutschland etwa 2-4% aller Krebserkrankungen aus und ist definiert durch das Vorhandensein von Metastasen bei gleichzeitig fehlendem Nachweis eines Primärtumors. Es ist generell durch eine begrenzte Prognose mit einem medianen Überleben zwischen 2,5 und 16 Monaten gekennzeichnet. Die Therapie beinhaltet eine breit wirksame Chemotherapie bei disseminiertem Stadium und eine Resektion oder Bestrahlung bei lokalisiertem Befall. Anhand von Histologie und Metastasen-Verteilungsmuster sind günstige Subgruppen definiert, die charakterisiert sind durch gezieltere Behandlungsmöglichkeiten und meist eine verlängerte Überlebenszeit mit gelegentlichen Langzeitüberlebenden.

Es gibt in der Literatur nur eine begrenzte Menge an Daten zum CUP-Syndrom mit einer im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen geringen Anzahl von Fallstudien und Registerdatensammlungen. In unserer Arbeit werteten wir retrospektiv eine registerbasierte Sammlung von 1806 CUP-Fällen aus Stuttgarter Kliniken der Jahre 1989 bis 2019 aus.

Es erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse. Das mediane Alter bei Diagnosestellung der gesamten Patientenpopulation betrug 67 Jahre und es zeigte sich ein medianes Überleben von 9,8 Monaten. Histologisch ließ sich am häufigsten ein Adenokarzinom feststellen, welches gleichzeitig die ungünstigste Prognose aufwies, während die Plattenepithelkarzinome prognostisch am günstigsten waren. Lymphknotenbefall und Hautmetastasen gingen im Vergleich zu anderen Metastasenlokalisationen mit einem verlängerten medianen Überleben einher, passend auch zu einigen der günstigsten Prognosegruppen, die in unserer Arbeit bestätigt werden konnten: axilläre Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms, zervikale Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms, Melanommetastasen und solitäre Metastasen. Die ebenfalls in manchen Daten als günstig beschriebene Subgruppe der isolierten Peritonealkarzinose eines papillär-serösen Karzinoms bei Frauen zeigte sich hingegen in unserer Arbeit als ungünstiger im Vergleich zu unselektierten CUPs,

wobei hier beachtet werden muss, dass in unserer Arbeit nicht nur die papillärserösen Adenokarzinome, sondern alle Adenokarzinome mit isolierter Peritonealkarzinose bei Frauen untersucht wurden.

Bezüglich der Therapien konnten wir bestätigen, dass sich die Prognose deutlich verbesserte, sobald ein lokales Verfahren wie Operation oder Bestrahlung bei demzufolge begrenzter Metastasenausbreitung angewendet werden konnte. Am günstigsten zeigte sich die prognostische Situation, wenn Operation, Bestrahlung und Chemotherapie gemeinsam angewendet werden konnten, während die alleinige Chemotherapie bei dann meist disseminiertem Stadium die geringsten Überlebenszeiten aufwies. Die zielgerichteten Therapien, deren Untersuchung aktuell von besonderem Interesse ist, zeigten in unserer Analyse nur bei ihrer alleinigen Anwendung eine bessere Wirksamkeit als andere Chemotherapie-Schemata, während bei ihrer kombinierten Anwendung kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Zu beachten ist diesbezüglich jedoch die begrenzte Aussagekraft bei limitierter Fallzahl der Patienten mit zielgerichteten Therapien, nicht vorhandener Differenzierung der einzelnen Substanzen und fehlender einheitlicher Kriterien, wie sie zum Beispiel bei Therapiestudien gefordert sind.

Beim Vergleich der drei Dekaden von 1989 bis 2018 konnten wir keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten nachweisen, während sich der Anteil der CUP-Diagnosen an allen Krebsdiagnosen in den entsprechenden Kliniken über die Jahre rückläufig zeigte. Letzteres könnte mutmaßlich mit verbesserten diagnostischen Methoden wie zum Beispiel der Immunhistochemie zusammenhängen.

Zuletzt untersuchten wir ein schon in Vorpublikationen angewendetes Risikostratifizierungsmodell anhand der Faktoren „Anzahl befallener Organsysteme“ und „ECOG-Score“, durch die drei Prognosegruppen unterschieden werden. Die günstige Prognosegruppe mit $ECOG \leq 1$ und nur einem befallenen Organsystem wies ein medianes Überleben von 15,4 Monaten

auf, während die intermediäre Prognosegruppe mit ECOG > 1 oder mehr als einem befallenen Organsystem ein medianes Überleben von 5,4 Monaten zeigte. Die ungünstige Prognosegruppe mit sowohl einem ECOG von > 1 als auch zwei oder mehr befallenen Organsystemen zeigte hingegen nur noch ein medianes Überleben von 2,7 Monaten. Somit konnten wir zeigen, dass es je nach Einteilung in die entsprechende Prognosegruppe signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens gab und dass dieses Risikostratifizierungsmodell außerdem ein im klinischen Alltag leicht anzuwendendes Instrument darstellt.

Im Vergleich zu früheren Studien weist das Patientenkollektiv eine besonders hohe Fallzahl auf. Außerdem wird ein Großteil der vordefinierten günstigen Subgruppen systematisch ausgewertet anstelle einer isolierten Betrachtung einzelner Gruppen, die sonst häufig in der Literatur zu finden ist. Somit stellen meine Daten insgesamt gesehen einen relevanten Beitrag zur Einschätzung der Charakteristika und des Verlaufs von CUP-Syndromen im ‚real world setting‘ des klinischen Alltags außerhalb von Therapiestudien dar, obgleich es in der Natur von Registerstudien liegt, dass deren Aussagekraft und Anwendbarkeit auf die Allgemeinheit z.B. durch Selektionseffekte limitiert ist.

6. Literaturverzeichnis

- ABBRUZZESE, J. L., ABBRUZZESE, M. C., HESS, K. R., RABER, M. N., LENZI, R. & FROST, P. 1994. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 12, 1272-80.
- ALBERTS, A. S., FALKSON, G., FALKSON, H. C. & VAN DER MERWE, M. P. 1989. Treatment and prognosis of metastatic carcinoma of unknown primary: analysis of 100 patients. *Med Pediatr Oncol*, 17, 188-92.
- ALTMAN, E. & CADMAN, E. 1986. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*, 57, 120-4.
- AROSIO, A. D., PIGNATARO, L., GAINI, R. M. & GARAVELLO, W. 2017. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treat Rev*, 53, 1-9.
- BAE, J. M., CHOI, Y. Y., KIM, D. S., LEE, J. H., JANG, H. S., LEE, J. H., KIM, H., OH, B. H., ROH, M. R., NAM, K. A. & CHUNG, K. Y. 2015. Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*, 72, 59-70.
- BEN-BARUCH, G., SIVAN, E., MORAN, O., RIZEL, S., MENCZER, J. & SEIDMAN, D. S. 1996. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 60, 393-6.
- BINDER, C., MATTHES, K. L., KOROL, D., ROHRMANN, S. & MOCH, H. 2018. Cancer of unknown primary-Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer Med*, 7, 4814-4824.
- BOCHTLER, T., REILING, A., ENDRIS, V., HIELSCHER, T., VOLCKMAR, A. L., NEUMANN, O., KIRCHNER, M., BUDCZIES, J., HEUKAMP, L. C., LEICHSENRING, J., ALLGAUER, M., KAZDAL, D., LOFFLER, H., WEICHERT, W., SCHIRMACHER, P., STENZINGER, A. & KRAMER, A. 2020. Integrated clinicomolecular characterization identifies RAS activation and CDKN2A deletion as independent adverse prognostic factors in cancer of unknown primary. *Int J Cancer*, 146, 3053-3064.
- CALIFANO, J., WESTRA, W. H., KOCH, W., MEININGER, G., REED, A., YIP, L., BOYLE, J. O., LONARDO, F. & SIDRANSKY, D. 1999. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Natl Cancer Inst*, 91, 599-604.
- CHERAGHLOU, S., TORABI, S. J., HUSAIN, Z. A., OTREMBA, M. D., OSBORN, H. A., MEHRA, S., YARBROUGH, W. G., BURTNES, B. A. & JUDSON, B. L. 2019. HPV status in unknown primary head and neck cancer: Prognosis and treatment outcomes. *Laryngoscope*, 129, 684-691.
- CHRISTGEN, M., LANGER, F. & KREIPE, H. 2016. [Histological grading of breast cancer]. *Pathologe*, 37, 328-36.
- CULINE, S., KRAMAR, A., SAGHATCHIAN, M., BUGAT, R., LESIMPLE, T., LORTHOLARY, A., MERROUCHE, Y., LAPLANCHE, A., FIZAZI, K. & FRENCH STUDY GROUP ON CARCINOMAS OF UNKNOWN, P. 2002. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol*, 20, 4679-83.
- DELAHUNT, B., EBLE, J. N., EGEVAD, L. & SAMARATUNGA, H. 2019. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*, 74, 4-17.
- FERNANDEZ-COTARELO, M. J., GUERRA-VALES, J. M., COLINA, F. & DE LA CRUZ, J. 2010. Prognostic factors in cancer of unknown primary site. *Tumori*, 96, 111-6.
- FIZAZI, K., GRECO, F. A., PAVLIDIS, N., DAUGAARD, G., OIEN, K., PENTHEROUDAKIS, G. & COMMITTEE, E. G. 2015. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v133-8.

- FIZAZI, K., MAILLARD, A., PENEL, N., BACIARELLO, G., ALLOUACHE, D., DAUGAARD, G., VAN DE WOUW, A., SOLER, G., VAULEON, E., CHAIGNEAU, L., JANSSEN, R., GASPA, F. L., BARRERA, R. M., BALANA, C., TOSI, D., CHAUFFERT, B., SCHNABEL, C. A., MARTINEAU, G., CULINE, S. & BORGET, I. 2019. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Annals of Oncology*, 30, 851-851.
- FOLPRECHT, G., TRAUTMANN, K., STEIN, A., HUEBNER, G., STAHL, M., KASPER, S., KRETZSCHMAR, A., KOHNE, C. H., GRUNWALD, V., HOFHEINZ, R. D., SCHUTTE, K., LOFFLER, H., BOKEMEYER, C., KRAMER, A. & ARBEITSGEMEINSCHAFT INTERNISTISCHE ONKOLOGIE, C. U. P. G. 2021. 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*, 124, 721-727.
- FOROUDI, F. & TIVER, K. W. 2000. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47, 143-7.
- GROSS-GOUPIL, M., FOURCADE, A., BLOT, E., PENEL, N., NEGRIER, S., CULINE, S., CHAIGNEAU, L., LESIMPLE, T., PRIOU, F., LORTHOLARY, A., KAMINSKY, M. C., PROVENCAL, J., VOOG, E., BOUZY, J., LAPLANCHE, A. & FIZAZI, K. 2012. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer*, 48, 721-7.
- GUARISCHI, A., KEANE, T. J. & ELHAKIM, T. 1987. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer*, 59, 572-7.
- H. LÖFFLER, A. K. 2017. Prognostisch günstige Subgruppen bei Krebs mit unklarem Primarius. *Der Onkologe*.
- HAINSWORTH, J. D. & GRECO, F. A. 1993. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med*, 329, 257-63.
- HAINSWORTH, J. D., JOHNSON, D. H. & GRECO, F. A. 1992. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *J Clin Oncol*, 10, 912-22.
- HAINSWORTH, J. D., SPIGEL, D. R., CLARK, B. L., SHIPLEY, D., THOMPSON, D. S., FARLEY, C., WEST-OSTERFIELD, K., LANE, C. M., CESCOT, T., BURY, M. J. & GRECO, F. A. 2010. Paclitaxel/Carboplatin/Etoposide Versus Gemcitabine/Irinotecan in the First-Line Treatment of Patients With Carcinoma of Unknown Primary Site A Randomized, Phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. *Cancer Journal*, 16, 70-75.
- HAINSWORTH, J. D., WRIGHT, E. P., JOHNSON, D. H., DAVIS, B. W. & GRECO, F. A. 1991. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol*, 9, 1931-8.
- HEMMINKI, K., CHEN, B., MELANDER, O., MANJER, J., HALLMANS, G. & HEMMINKI, A. 2015. Smoking and body mass index as risk factors for subtypes of cancer of unknown primary. *Int J Cancer*, 136, 246-7.
- HEMMINKI, K., FORSTI, A., SUNDQUIST, K. & LI, X. 2016. Cancer of unknown primary is associated with diabetes. *Eur J Cancer Prev*, 25, 246-51.
- HESS, K. R., ABBRUZZESE, M. C., LENZI, R., RABER, M. N. & ABBRUZZESE, J. L. 1999. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res*, 5, 3403-10.
- HÜBNER, G. 2012. CUP-Syndrom Epidemiologie, Prognosegruppen und therapeutische Strategie. *Onkologie 2013*.
- HUEBNER, G., LINK, H., KOHNE, C. H., STAHL, M., KRETZSCHMAR, A., STEINBACH, S., FOLPRECHT, G., BERNHARD, H., AL-BATRAN, S. E., SCHOFFSKI, P., BURKART, C.,

- KULLMANN, F., OTREMBA, B., MENGES, M., HOFFMANN, M., KAISER, U., ALDAOUD, A., JAHN, A. & GERMAN, C. U. P. S. G. 2009. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer*, 100, 44-9.
- IWAMURA, H., HATAKEYAMA, S., TANAKA, Y., TANAKA, T., TOKUI, N., YAMAMOTO, H., IMAI, A., YONEYAMA, T., HASHIMOTO, Y., KOIE, T., YOSHIKAWA, K. & OHYAMA, C. 2014. A case of metastatic cancer with markedly elevated PSA level that was not detected by repeat prostate biopsy. *BMC Res Notes*, 7, 64.
- JOSEPH, K., SAWYER, M. B., AMANIE, J., JONES THACHUTHARA, J., GHOSH, S. & TAI, P. 2014. Carcinoma of unknown primary in the inguinal lymph node region of squamous cell origin: A case series. *Pract Radiat Oncol*, 4, 404-8.
- KAMPOSORAS, K., PENTHEROUDAKIS, G., PECTASIDES, D. & PAVLIDIS, N. 2011. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*, 78, 112-26.
- KAPLAN EL, M. P. 1985. Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA*, 53.
- KLOP, W. M., BALM, A. J., KEUS, R. B., HILGERS, F. J. & TAN, I. B. 2000. [Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary origin, referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979-98]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 144, 1355-60.
- KRÄMER, A., BOCHTLER, T. 2021. *CP CUP – Cancer of Unknown Primary* [Online]. Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. Available: <https://www.nct-heidelberg.de/forschung/clinical-cancer-research-programs-cps/cup.html> [Accessed 06.09.2021].
- KRÄMER, A. & LÖFFLER, H. 2016. *Cancer of Unknown Primary*, Springer International Publishing Switzerland.
- LEE, J. R., KIM, J. S., ROH, J. L., LEE, J. H., BAEK, J. H., CHO, K. J., CHOI, S. H., NAM, S. Y. & KIM, S. Y. 2015. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. *Radiology*, 274, 764-71.
- LEE, M. S. & SANOFF, H. K. 2020. Cancer of unknown primary. *Bmj*, 371, m4050.
- LEVI, F., TE, V. C., ERLER, G., RANDIMBISON, L. & LA VECCHIA, C. 2002. Epidemiology of unknown primary tumours. *Eur J Cancer*, 38, 1810-2.
- LÖFFLER, H., NEBEN, K. & KRAMER, A. 2014a. [Cancer of unknown primary. Epidemiology and pathogenesis]. *Radiologe*, 54, 107-11.
- LÖFFLER, H., PFARR, N., KRIEGSMANN, M., ENDRIS, V., HIELSCHER, T., LOHNEIS, P., FOLPRECHT, G., STENZINGER, A., DIETEL, M., WEICHERT, W. & KRAMER, A. 2016. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*, 7, 44322-44329.
- LÖFFLER, H., PUTHENPARAMBIL, J., HIELSCHER, T., NEBEN, K. & KRAMER, A. 2014b. Patients with cancer of unknown primary: a retrospective analysis of 223 patients with adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 481-7.
- LOSA, F., IGLESIAS, L., PANE, M., SANZ, J., NIETO, B., FUSTE, V., DE LA CRUZ-MERINO, L., CONCHA, A., BALANA, C. & MATIAS-GUIU, X. 2018. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol*, 20, 1361-1372.
- LU, X., HU, C., JI, Q., SHEN, C. & FENG, Y. 2009. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori*, 95, 185-90.

- MALVEZZI, M., CARIOLI, G., BERTUCCIO, P., BOFFETTA, P., LEVI, F., LA VECCHIA, C. & NEGRI, E. 2019. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*, 30, 781-787.
- MERKEL, S., GÖHL, J., KÄMPGEN, E. 2012. Metastasentherapie bei malignem Melanom mit unbekanntem Primärtumor. *Der Onkologe*, 52-59.
- MLIKA, M., ZENDAH, I., BRAHAM, E. & EL MEZNI, F. 2015. CD56 antibody: old-fashioned or still trendy in endocrine lung tumors. *J Immunoassay Immunochem*, 36, 414-9.
- MORAN, S., MARTINEZ-CARDUS, A., SAYOLS, S., MUSULEN, E., BALANA, C., ESTIVAL-GONZALEZ, A., MOUTINHO, C., HEYN, H., DIAZ-LAGARES, A., DE MOURA, M. C., STELLA, G. M., COMOGLIO, P. M., RUIZ-MIRO, M., MATIAS-GUIU, X., PAZO-CID, R., ANTON, A., LOPEZ-LOPEZ, R., SOLER, G., LONGO, F., GUERRA, I., FERNANDEZ, S., ASSENOV, Y., PLASS, C., MORALES, R., CARLES, J., BOWTELL, D., MILESHKIN, L., SIA, D., TOTHILL, R., TABERNERO, J., LLOVET, J. M. & ESTELLER, M. 2016. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 17, 1386-1395.
- NEBEN, K., HUBNER, G., FOLPRECHT, G., JAGER, D. & KRAMER, A. 2008. Metastases in the Absence of a Primary Tumor: Advances in the Diagnosis and Treatment of CUP Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 733-40.
- PAVLIDIS, N., BRIASOULIS, E., HAINSWORTH, J. & GRECO, F. A. 2003. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*, 39, 1990-2005.
- PAVLIDIS, N., KALEF-EZRA, J., BRIASSOULIS, E., SKARLOS, D., KOSMIDIS, P., SAFERIADIS, K., BAIRAKTARI, E., BAFALOUKOS, D., MARAVEGIAS, A., THEOHARIS, D. & ET AL. 1994. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol*, 22, 162-7.
- PAVLIDIS, N. & PENTHEROUDAKIS, G. 2012. Cancer of unknown primary site. *Lancet*, 379, 1428-35.
- PENTHEROUDAKIS, G., GOLFINOPOULOS, V. & PAVLIDIS, N. 2007. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*, 43, 2026-36.
- PENTHEROUDAKIS, G., LAZARIDIS, G. & PAVLIDIS, N. 2010. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 119, 1-11.
- PENTHEROUDAKIS, G. & PAVLIDIS, N. 2010. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 75, 27-42.
- PENTHEROUDAKIS, G., STOYIANNI, A. & PAVLIDIS, N. 2011. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: midway between poor and favourable prognosis? *Cancer Treat Rev*, 37, 120-6.
- PETRAKIS, D., PENTHEROUDAKIS, G., VOULGARIS, E. & PAVLIDIS, N. 2013. Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 39, 701-8.
- PONCE LORENZO, J., SEGURA HUERTA, A., DIAZ BEVERIDGE, R., GIMENEZ ORTIZ, A., APARISI APARISI, F., FLEITAS KANONNIKOFF, T., RICHART AZNAR, P., DE LA CUEVA SAPINA, H. & MONTALAR SALCEDO, J. 2007. Carcinoma of unknown primary site: development in a single institution of a prognostic model based on clinical and serum variables. *Clin Transl Oncol*, 9, 452-8.
- RASSY, E., ASSI, T. & PAVLIDIS, N. 2020. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today? *Br J Cancer*, 122, 1124-1132.
- ROSS, J. S., WANG, K., GAY, L., OTTO, G. A., WHITE, E., IWANIK, K., PALMER, G., YELENSKY, R., LIPSON, D. M., CHMIELECKI, J., ERLICH, R. L., RANKIN, A. N., ALI, S. M., ELVIN, J. A.,

- MOROSINI, D., MILLER, V. A. & STEPHENS, P. J. 2015. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. *JAMA Oncol*, 1, 40-49.
- RUETH, N. M., BLACK, D. M., LIMMER, A. R., GABRIEL, E., HUO, L., FORNAGE, B. D., DOGAN, B. E., CHAVEZ-MACGREGOR, M., YI, M., HUNT, K. K. & STROM, E. A. 2015. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 22, 90-5.
- SEVE, P., RAY-COQUARD, I., TRILLET-LENOIR, V., SAWYER, M., HANSON, J., BROUSSOLLE, C., NEGRIER, S., DUMONTET, C. & MACKAY, J. R. 2006. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer*, 107, 2698-705.
- SHU, X., SUNDQUIST, K., SUNDQUIST, J. & HEMMINKI, K. 2012. Risk of cancer of unknown primary among immigrants to Sweden. *Eur J Cancer Prev*, 21, 10-4.
- STOYIANNI, A., PENTHEROUDAKIS, G. & PAVLIDIS, N. 2011. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev*, 37, 358-65.
- STRNAD, C. M., GROSH, W. W., BAXTER, J., BURNETT, L. S., JONES, H. W., 3RD, GRECO, F. A. & HAINSWORTH, J. D. 1989. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. A distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med*, 111, 213-7.
- THOM, I., ROGERS, C., ANDRITZKY, B., WITZEL, I., SCHUCH, G., HOSSFELD, D. K., BOKEMEYER, C. & LAACK, E. 2009. Single-center management of 136 patients with cancer of unknown primary site (CUP syndrome) over a period of 10 years. *Onkologie*, 32, 741-6.
- TOMULEASA, C., ZAHARIE, F., MURESAN, M. S., POP, L., FEKETE, Z., DIMA, D., FRINC, I., TRIFA, A., BERCE, C., JURJ, A., BERINDAN-NEAGOE, I. & ZDRENGHEA, M. 2017. How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site. *J Gastrointestin Liver Dis*, 26, 69-79.
- TRIVANOVIC, D., PETKOVIC, M. & STIMAC, D. 2009. New prognostic index to predict survival in patients with cancer of unknown primary site with unfavourable prognosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 21, 43-8.
- VAJDIC, C. M. & GOLDSTEIN, D. 2015. Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*, 44, 640-3.
- VAN DE WOUW, A. J., JANSEN, R. L., GRIFFIOEN, A. W. & HILLEN, H. F. 2004. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res*, 24, 297-301.
- VAN DE WOUW, A. J., JANSSEN-HEIJNEN, M. L., COEBERGH, J. W. & HILLEN, H. F. 2002. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer*, 38, 409-13.
- VARADHACHARY, G. R., KARANTH, S., QIAO, W., CARLSON, H. R., RABER, M. N., HAINSWORTH, J. D. & GRECO, F. A. 2014. Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. *Int J Clin Oncol*, 19, 479-84.
- VARADHACHARY, G. R., RABER, M. N., MATAMOROS, A. & ABBRUZZESE, J. L. 2008. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol*, 9, 596-9.
- VERGER, E., SALAMERO, M. & CONILL, C. 1992. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*, 28A, 1328-30.
- WITTEKIND, C. & HORN, L. C. 2009. [Pathohistology and molecular genetic diagnostics in CUP syndrome]. *Pathologe*, 30, 125-30.

- YI, J. H., LA CHOI, Y., LEE, S. J., AHN, H. K., BAEK, K. K., LIM, T., LEE, D. J., HAN, B. R., LEE, H. Y., JUN, H. J., LEE, J. & PARK, Y. H. 2011. Clinical presentation of carcinoma of unknown primary: 14 years of experience. *Tumour Biol*, 32, 45-51.
- YUHAS, J. M. & PAZMINO, N. H. 1974. Inhibition of subcutaneously growing line 1 carcinomas due to metastatic spread. *Cancer Res*, 34, 2005-10.
- ZAUN, G., SCHULER, M., HERRMANN, K. & TANNAPFEL, A. 2018. CUP Syndrome-Metastatic Malignancy with Unknown Primary Tumor. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 157-162.
- ZYLKA-MENHORN, V. 2019. Tumormutationslast als Biomarker: Je mehr, umso besser. *Deutsches Ärzteblatt*.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin 3 des Marienhospitals Stuttgart unter der Betreuung von Hr. PD Dr. Harald Löffler durchgeführt.

Die Erhebung der Rohdaten war zuvor durch den Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart erfolgt. Die Rohdaten wurden durch mich gesichtet und in eine auswertbare Form überführt. Nach statistischer Auswertung gemäß der gemeinsam mit Hr. PD Dr. Löffler erarbeiteten Fragestellungen erfolgte durch mich eine Aufarbeitung der Ergebnisse im Hinblick auf die vordefinierten Fragestellungen sowie deren kritische Wertung.

Die Planung der Dissertation sowie die Entwicklung und Ausarbeitung der Fragestellungen wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Hr. PD Dr. Löffler durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Fr. Dr. You-Shan Feng vom Biometrischen Institut der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 09.01.2023

Veronica Belling