

Aktuelle Studienergebnisse und neue Studienkonzepte beim CUP Syndrom

- new Developments in the Academic Landscape

Tilman Bochtler DGHO
12.10.2024

Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition:	nein
2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit	Roche (zugunsten Arbeitgeber)
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	nein
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	nein
5. Honorare	nein
6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Roche, Gilead
7. Andere finanzielle Beziehungen	Roche
8. Immaterielle Interessenkonflikte	nein

Konzepte zur Verbesserung der CUP Prognose

NGS-sequenzierungs
basierte zielgerichtete
Therapie
„targeted therapy“

Immuntherapie
Immun-Checkpoint
Inhibitoren

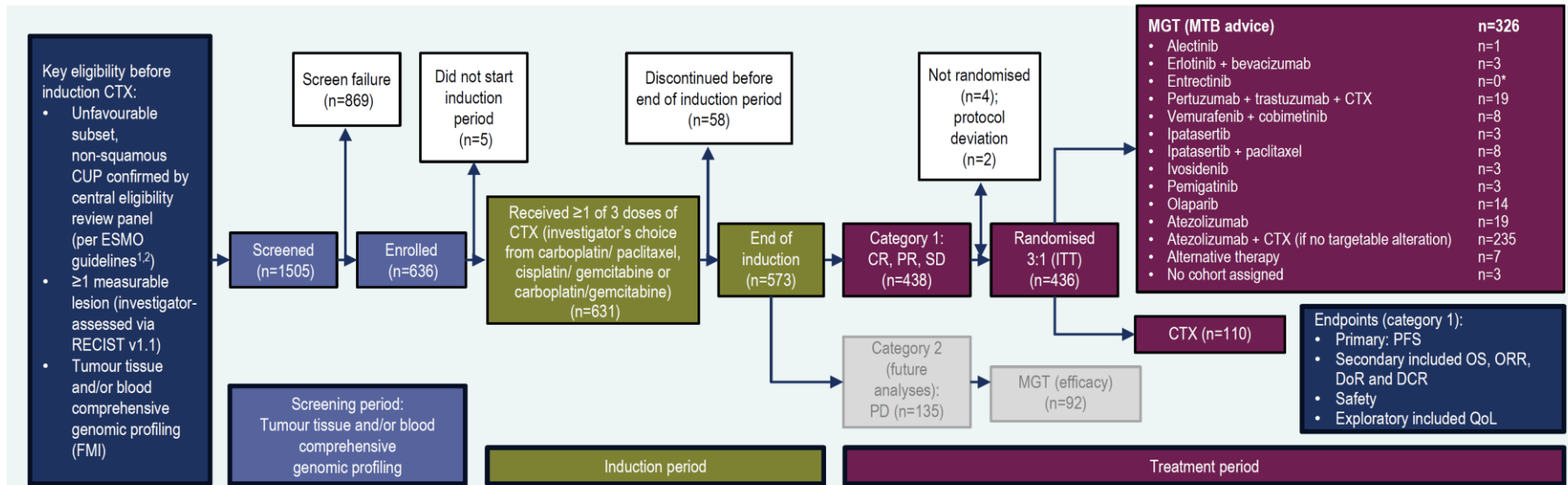
Integrierung
Lokaltherapien:
Oligometastasierung,
Oligoprogression

molekulare Tissue of Origin
(ToO) Prediction und am
mutmaßlichen Primarius
ausgerichtete Therapie

neue Substanzen
z.B. Antibody-drug
conjugates

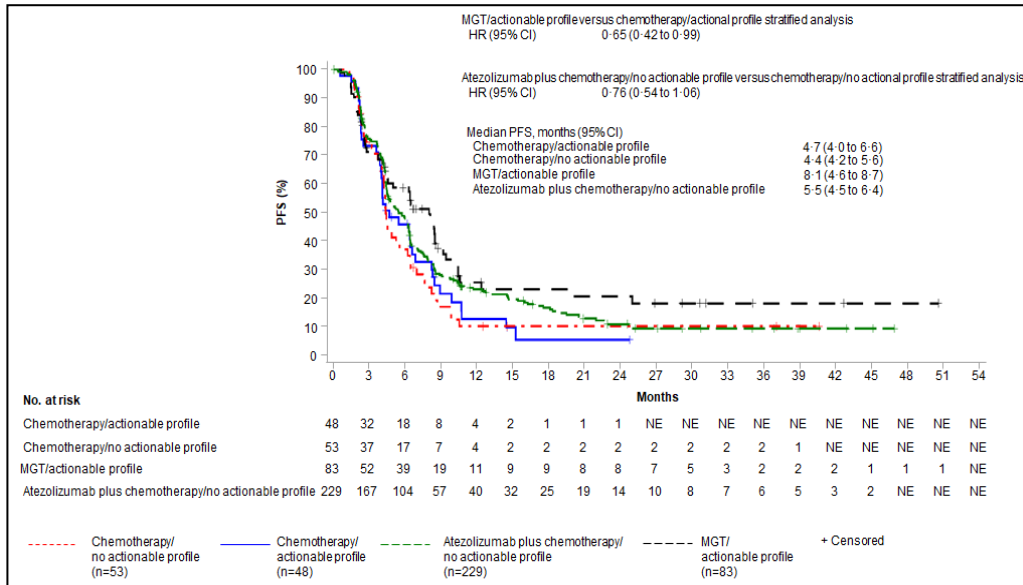
1. NGS-basierte zielgerichtete Therapie „targeted therapy“

CUPISCO Studie



1. NGS-basierte zielgerichtete Therapie „targeted therapy“

CUPISCO Studie



➤ positive Studie

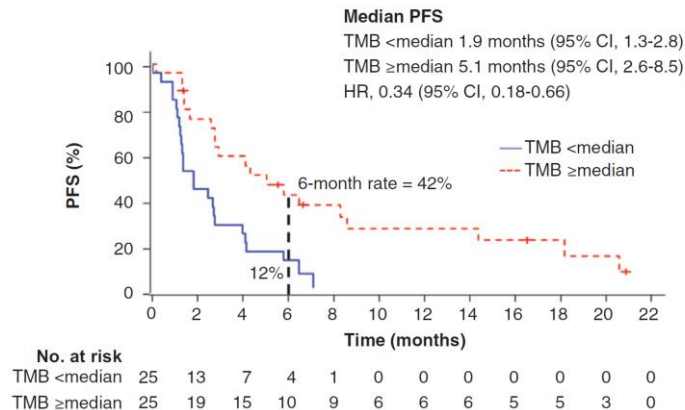
➤ Stellenwert NGS und zielgerichtete Therapie in Erstlinie bei „gutem“ Target etabliert

2. Immuncheckpoint Inhibitor Therapie

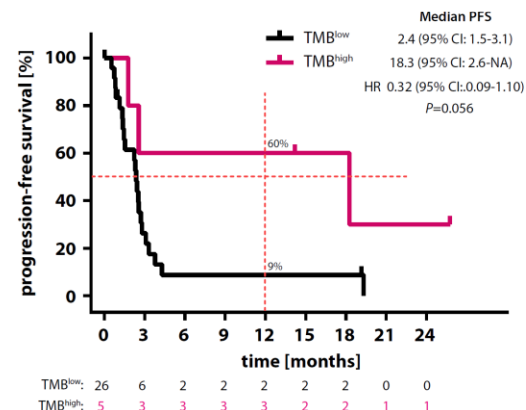
➤ Wirksamkeit Immuntherapie

	Overall Response	EFS	OS
NivoCUP (Nivolumab) ≥ 2nd line *	22.2% [11.2 - 37.1%]	4.0 M [1.9 - 5.8 M]	15.9 M [8.4 - 21.5 M]
CheCUP (Ipi / Nivo) ≥ 2nd line **	16% [6 - 34%]	2.5 M [1.77 - 3.32 M]	3.8 M [3.3 - 8.8 M]

*Tanizaki et al, Annals of Oncology, 2021



** Pouyiourou et al, Nature Communications, 2023

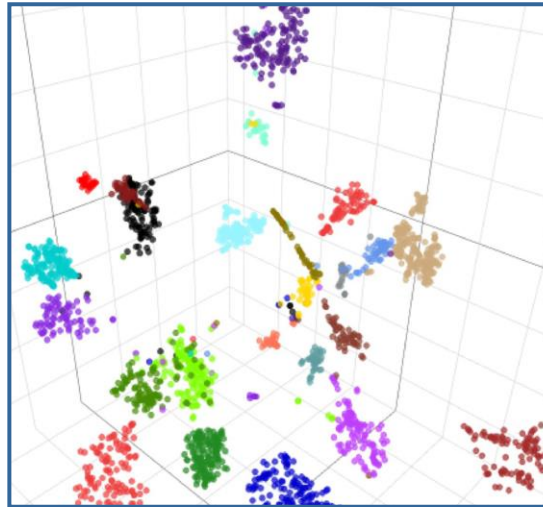


➤ Untergruppe von ca. 20% der Patienten profitiert von Immuncheckpoint Inhibitor Therapie

➤ MSI und hohe TMB (Tumormutationslast) prädiktive Faktoren

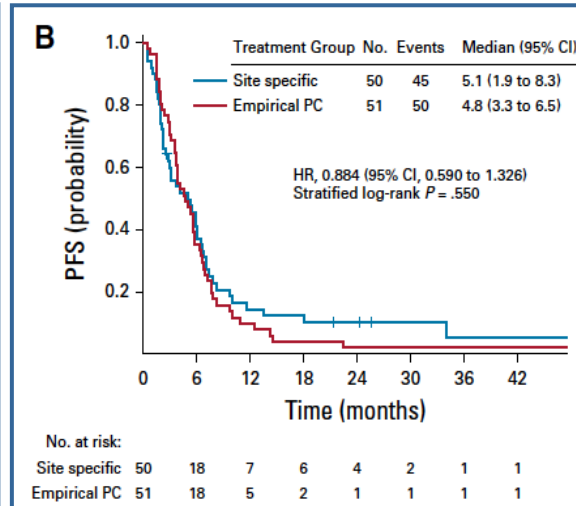
3. Tissue-of-Origin (ToO) gerichtete Therapie

- Ausrichtung der Therapie am basierend auf RNA- / Methylierungsprofil prädiagnosten Primarius
- widersprüchliche Studienergebnisse



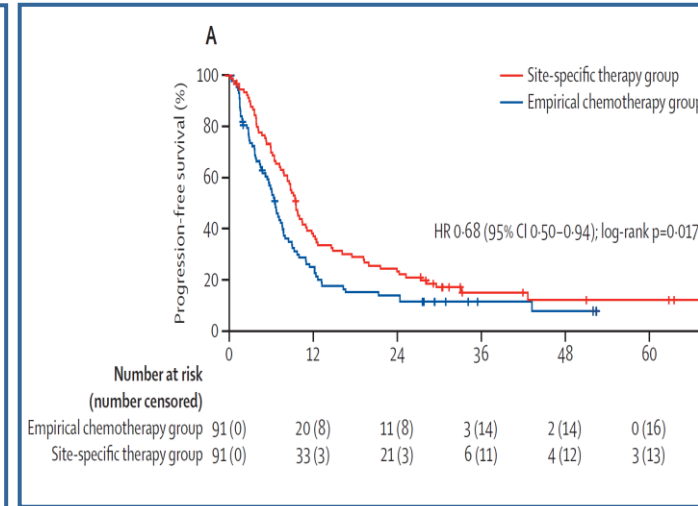
Sun et al, Clinical Epigenetics, 2024

Hayashi



Hayashi et al, JAMA 2020

Fudan CUP-001

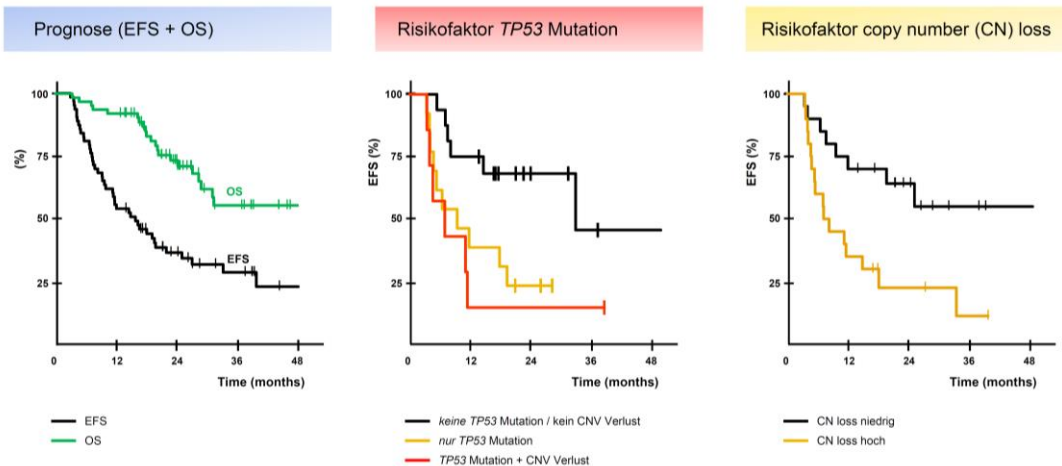


Liu et al, Lancet Oncol 2024

4. Lokale Therapien (Oligometastasierung, Oligoprogression, Adjuvanz)

keine Studiendaten, allein retrospektive Daten !

- CUP mit lokal ablativer Behandlung hat deutlich bessere Prognose (auch Selektionseffekt)
- biologische Merkmale (*TP53* Mutation, CNV loss) sind relevanter als klinische Merkmale
- keine Daten zur Adjuvanz

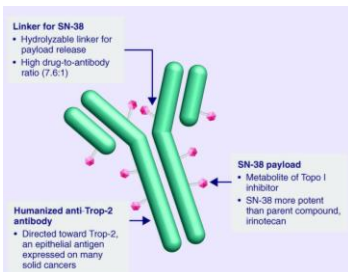


⇒ Hoher Bedarf an klinischen Studien, aber Rekrutierung schwierig

Pouygiouri et al, Eur J Cancer, 2021

5. Neue Substanzen - SACICUP

A phase II, open-label, randomized, multi-center study comparing the efficacy and safety of Sacituzumab govitecan versus physician's choice in patients with cancer of unknown primary (CUP) who are relapsed after or refractory to platinum-based chemotherapy



aus Future Medicine. 2020 Mar. doi:10.2217/fon-2020-0163

Medikamentenklasse: Antibody-drug conjugate (ADC)

Antikörper: humanisierter IgG Antikörper

Zielstruktur: Trop-2 (Glykoprotein, EpCAM Familie)

gebundene tox. Substanz: SN-38 (aktive Form von Irinotecan)

Rationale für Sacituzumab govitecan Studie bei CUP

CUP	Trop-2 / Sacituzumab govitecan
wenige Therapieoptionen jenseits Erstlinien-Chemotherapie	Trop-2 auf Vielzahl von Tumoren exprimiert => Universelle Expression von Trop-2
Checkpointinhibitor / molekulare Therapie nur für kleineren Teil der Patienten	Sacituzumab govitecan wirksam in verschiedensten Tumorentitäten: triple-negatives und rezeptorpositives Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom, NSCLC, Nierenzellkarzinom, Blasenkarzinom, Ovarialkarzinom, Prostatakarzinom, ... => „pan-carcinoma“ Wirksamkeit
=> Hoher Medical Need	Trop-2 fördert Proliferation und Metastasierung => Wirksamkeit bei metastierten Erkrankungen

SACICUP – Studiendesign

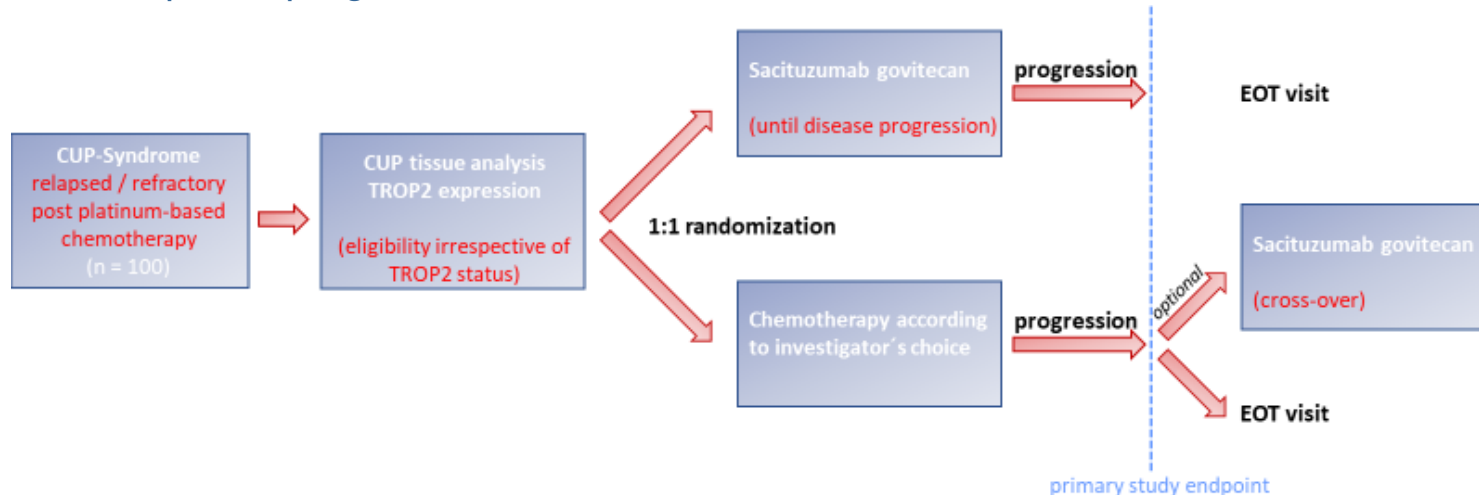
A phase II, open-label, randomized, multi-center study comparing the efficacy and safety of Sacituzumab govitecan versus physician's choice in patients with cancer of unknown primary (CUP) who are relapsed after or refractory to platinum-based chemotherapy

Indikation: unfavorable CUP, relapsed/refractory to platinum-based chemotherapy

Studientyp: randomisierte Phase II-Studie

Patientenzahl: 100 Patienten

primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben



SACICUP – Chemotherapie Kontrollarm

Chemotherapy regimen

Carboplatin / Paclitaxel

Carboplatin / Docetaxel

Cisplatin / Gemcitabine

Carboplatin / Gemcitabine

Gemcitabine mono

Oxaliplatin - 5-Fluorouracil

- Vorgegebene Therapien im Kontrollarm
=> gewisses Maß an Standardisierung
- Angebot verschiedener Therapiemöglichkeiten, da
=> Patienten unterschiedliche Erstlinientherapie erhalten haben und ihnen eine Re-exposition mit nicht mehr wirksamen Chemotherapeutika erspart werden soll
=> Keine Studiendaten zur Überlegenheit eines Chemotherapie-Schemas gegenüber andern vorliegen

SACICUP: Ein- und Ausschlusskriterien



Einschlusskriterien
Alter $\geq$ 18 Jahre
ECOG 0-2
Lebenserwartung $\geq$ 12 Wochen
Diagnose „ <u>unfavorable</u> CUP“ nach ESMO Leitlinie
Histologie: - Adeno CA - Plattenepithel CA - Undifferenziertes CA
Progression nach mind. 3 Zyklen Platin-Chemo (ab 2. Linie)
Regeneriertes Blutbild: - ANC $\geq$ 1500/μl - Thrombozyten $\geq$ 100000/μl - Hb $\geq$ 8/dl
Gute Leberfunktion: - Bili $\leq$ 1,5 ULN - GOT, GPT $\leq$ 2,5 ULN ($\leq$ 5 bei Lebermet)
Akzeptable Nierenfunktion: - Krea $<$ 1,5 mg/dl oder GFR $>$ 30

Ausschlusskriterien
Favorable Subtype nach ESMO Leitlinien - single-site or oligometastatic CUP - breast-like CUP - ovary-like CUP - head- and neck CUP - prostate-like CUP - colon-like CUP - renal-like CUP - neuroendokrine tumor / carcinoma
zerebrale Metastasierung / Meningeose (Ausnahme: vorige stereotakt. Bestrahlung bis zu 5 Metastasen)
schwere kardiale Vorerkrankung
Zweitmalignom (Ausnahmen: $>$ 3 Jahre Remission oder niedriges Rezidivrisiko)
aktive Hepatitis B/C
vorige Behandlung mit Topoisomerase Inhibitor

Konzepte zur Verbesserung der CUP Prognose

Konzept	Studien	Fazit
targeted therapy	CUPISCO	- NGS Sequenzierung sollte Standard sein - Stellenwert zielgerichtete Therapie für Erstlinie gezeigt
Immuntherapie	CheCUP NivoCUP	- Option für ca. 20% der Patienten - MSI und hohe TMB Prädiktoren für Ansprechen
Tissue-of-Origin „ToO“ basierte Therapie	GEFCAPI04 Hayashi Fudan CUP-001	- widersprüchliche Ergebnisse - fehlende Validierung Classifier Essays
Lokale Therapien - Oligometasierung - Oligoprogression - Adjuvanz	-	- kompletter Mangel an Studiendaten
neue Substanzen	SACICUP	- Studie mit antibody-drug Conjugates