



CUP-Syndrom

Zu lange Diagnostik

–

Zu kurzes Überleben



CUP versus andere

Diagnose	Fälle /Jahr	Tote
CUP	8.000	7.500
Hodgkin	2.000	200
Ewingsarkom	200	70



CUP ist nicht selten

Wieviele Phase III-Studien zu CUP ?

Wieviele zugelassene Medikamente ?

Wieviele Definitionen oder Stadieneinteilungen von Fachgesellschaften ?

Wieviele Leitlinien ?



Was verbirgt sich hinter CUP ?

Wenn PT gefunden:

20 – 30 % Bro-Ca

15 – 25 % Pancreas-Ca



Basisdiagnostik

Anamnese

Körperliche Untersuchung

BB, Diff. MCV

LDH, HCG, AFP, PSA

Histologie (dauert paar Tage)

Mammadiagnostik bei Frauen

CT-Thorax/Abdomen (Sono / Rö-Tho)



PET-CT

Standard bei Platte- / undiff. am Hals

Sonst noch nicht hohes Evidenzniveau

Da „nur“ Kosten die NW sind: kein Fehler

entdeckt weitere Filiae

entdeckt eher selten den PT

Fazit : kein Standard



Wovon profitiert der Patient ?

Akzeptanz der Diagnose CUP versus Suchen

Subgruppen mit spezifischer Behandlung erkennen

Manchmal Auffinden des PT

Immer den Verstand behalten



Konstellationen

Frau, 64j, mult. osteolytische Herde

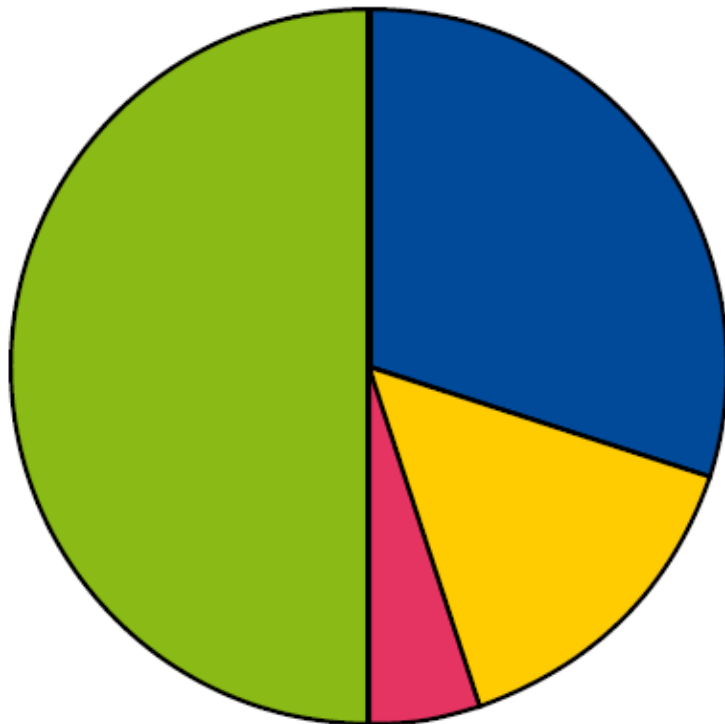
Mann, 54j, Leberfiliae, Hb 10,8, MCV 67

Mann, 62, Hirnfiliae, py



Histologische Typen bei CUP

Adenokarzinome	50 %
Undifferenzierte Karzinome	30 %
Plattenepithelkarzinome	15 %
Sonstige Histologien	5 %





Was kann der Pathologe leisten ?

**Plattenepithel-Ca, neuroendokrines Ca,
Melanom, Sarkom, Lymphom**

Hoffentlich: Keimzelltumor

Adeno-Ca, undifferenziertes Ca (80 %)



Immunhistologie

Wichtig für NE-CUP, Sarkom, Melanom

Wichtig: Hormonrezeptoren und HER-2

Aber 80 % A-CUP und U-CUP:

**Bestimmte Markerprofile passen zu Lungen,
Magen- oberer GI, Gynäkolog. Karzinom.**

***...im obereren GI-trakt favorisieren...
..... eher nicht typisch***



Immunhistologie

Es gibt keine Hinweise, dass die dadurch initiierte weitere PT-Suche Überleben oder LQ positiv beeinflussen würde oder ein PT gefunden wird

Die Markerprofile stammen von „offenen“ Lungen-, Pancreas-, Magenkarzinomen

Bei CUP ganz anders ???



Gen-Expressionsanalyse

Bei Immunhisto werden einzelne Proteine (z.B. Rezeptoren) mit AK nachgewiesen

Wenn ich denke ein Panel von 30 solcher AK erleichtert mir die Diagnose

Warum nicht alle Proteine, die es in der Zelle gibt testen ?



Genearray bei CUP: CUPPRINT

Das Expressions-Profil der Tumorprobe wird mit Datenbank (69 Tumortypen) verglichen

Aus Parafinblock

„nearest neighbor“

Daraus „Idee“ welcher Primärtumor

Insgesamt niedriger Evidenzlevel



CUP-PRINT

- **Prospektive Untersuchung in der Phase II Studie (CapeOx) der AIO**
- **Retrospektive Aufarbeitung von Tumormaterial aus der abgeschlossenen random. Phase II (Carbo/Taxol vs. Gem/Vino)**



CUP-PRINT

The tissue sample you sent in, labeled as **00001364**, was analyzed on the CupPrint™ service. The analysis was performed by independent labeling of a reference and the tissue sample with two different color dyes and hybridizing them on a mini-array.

ANALYSIS RESULT

Using the compiled database of 591 cancer cases, a statistical method was developed for the discrimination of 39 different tumor types.

The five closest “Nearest Neighbors” in the database to the tissue sample are reported.

Tumor type				
1. Cholangiocarcinoma	2. Cholangiocarcinoma	3. Cholangiocarcinoma	4. Cholangiocarcinoma	5. Cholangiocarcinoma
Interpretation	Cholangiocarcinoma (Filtering out Liver and Cholangiocarcinoma results in Pancreas as tumour as origin)			



CUP-Print

Microarray ist neues Verfahren mit großem Potential

Methodisch durchaus ausgereift

Aber : klinischer Nutzen bisher nur in speziellen Fällen

Keine Daten aus großen Studien

Ist zwar cool, aber wann ist es erlaubt ??

Kostet ca. 2.000,- €



Prognose

Die Prognose der Gesamtgruppe aller CUP-Patienten ist ernst

Ohne jede Selektion Median 3 Monate

Alle Phase II Studien mit starker Selektion

Prognose von einigen Faktoren abhängig

Einige – eher kleine – Subgruppen haben jedoch wesentlich bessere Prognose



Prognose

Gruppe I : Primär lokalisierte Erkrankung

Eine solitäre nichtlymphatische Metastase oder

Lymphknotenmetastasierung *in nur einer* Lymphknotenregion

Gruppe II: Primär disseminierte Manifestation

Primär disseminierter Organbefall +/- Lymphknotenbefall. Keine Kriterien der Gruppe III

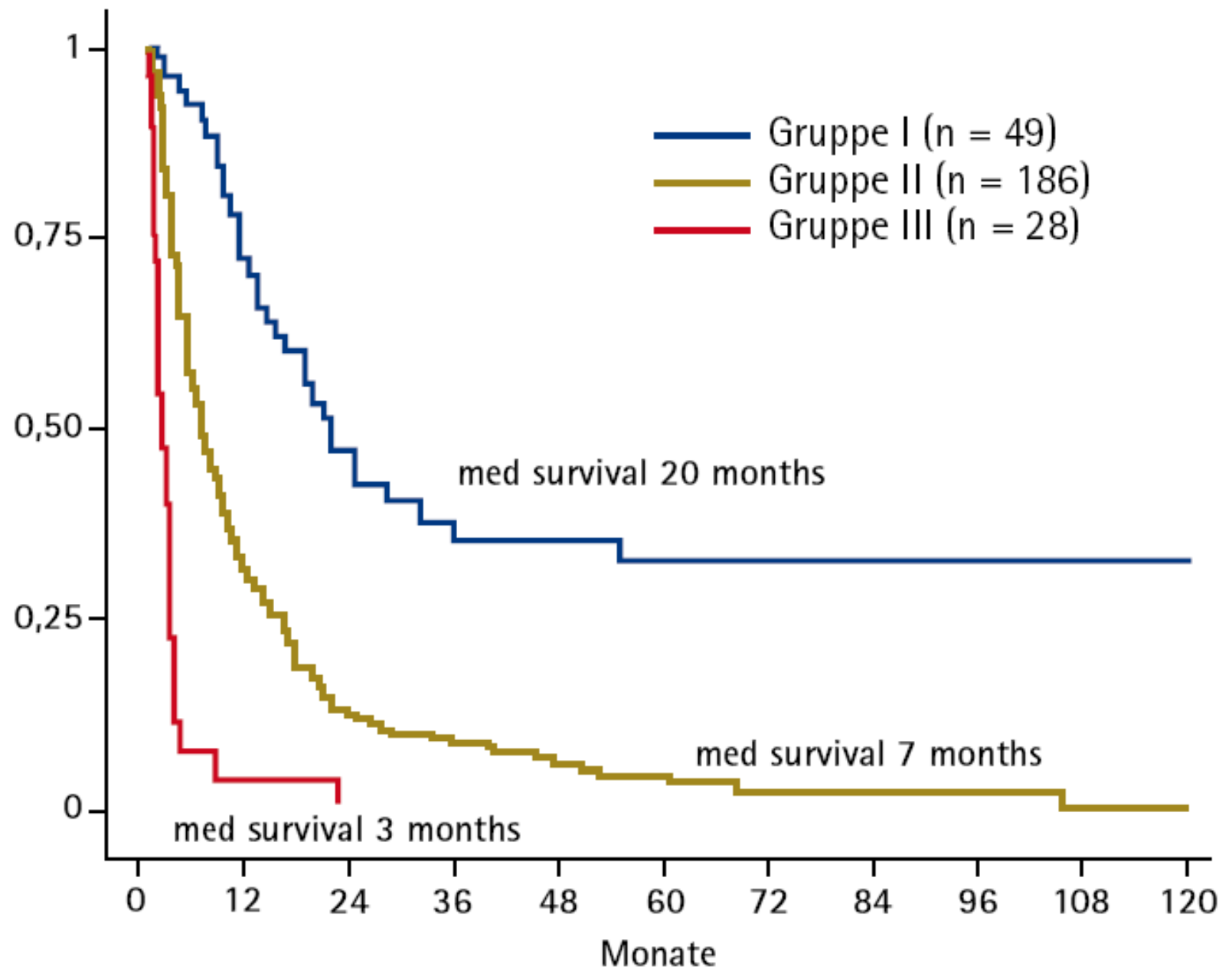
Gruppe III: Primär infauste Prognose

Primär disseminierter Organbefall +/- Lymphknotenbefall
und biologisches Alter über 70 Jahre

und reduzierter Allgemeinzustand mit Karnofsky-Index <50%.



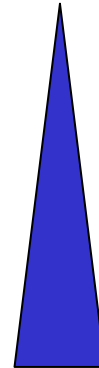
Prognosegruppen





Prognose und Therapiestrategie

Therapiestrategie



PT-Suche



Während die Histo- und Immunhisto läuft:

Oligometastasierung / dissem. Metastasen

Begleiterkrankungen

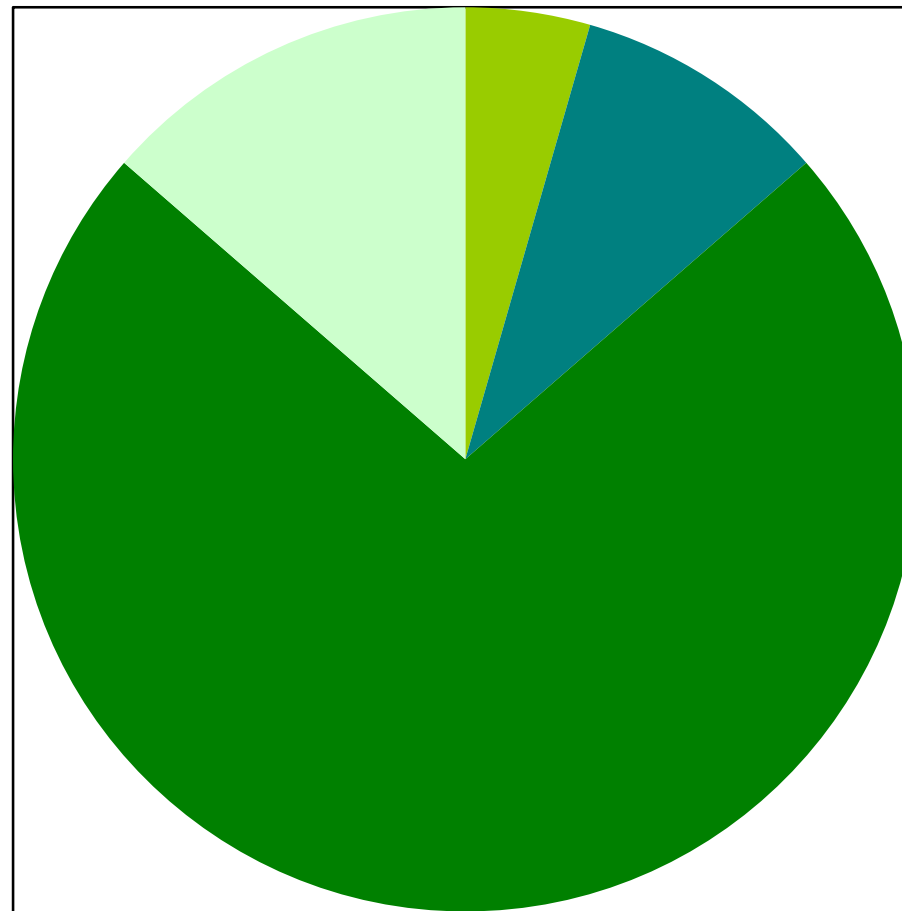
Allgemeinzustand (tumorbedingt?)

Was wäre unsere Arbeitsdiagnose ?

Ist Gastroskopie / Koloskopie indiziert ?



Kleine aber relevante Subgruppen erkennen





Rausfiltern, wo es um die Wurst geht: Oligometastasierung

Plattenepithel-Ca Kopf-Hals-Bereich

Axilläre LK-Filiae

Isolierte viszerale Filia (Hirn, Leber)

Selten inguinale oder iliakale LK-Filiae



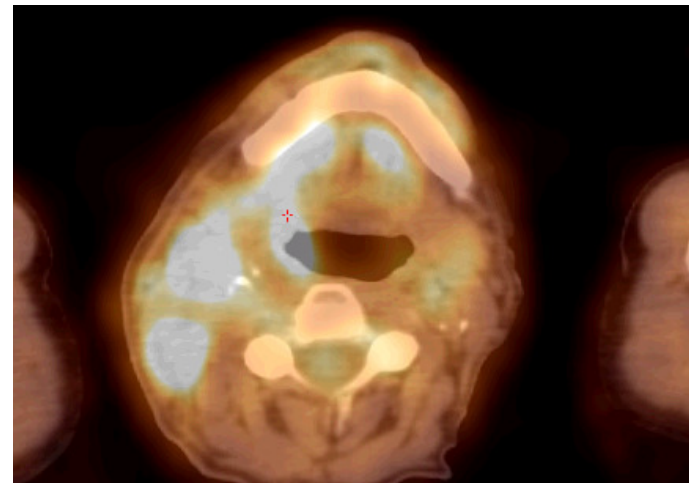
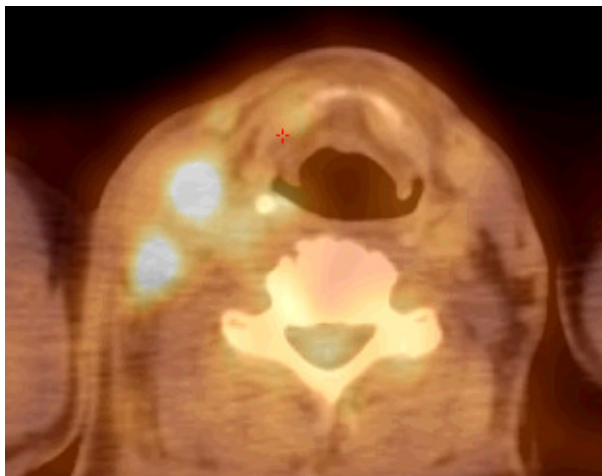
LK-Metastasen cervical

Plattenepithel-Ca; klare Entität

Kurativer Ansatz !

PET-CT , dann Panendoskopie

Induktions-Chemotherapie, Radiochemotherapie, ggfs. OP falls keine CR





LK-Metastasen axillär

Meist Adeno- oder undifferenziert

Diagnostik Richtung Mamma (auch beim Mann); Steroidrezeptor, HER-2

Ax. Diss, adjuvante Therapie, Bestrahlung der Brust, ggfs supra / infra; keine Mastektomie

50 % Heilungsrate



Hirnmetastase

**Resektion oder stereotaktische Biopsie und
stereotaktische Bestrahlung**

Adjuvante Ganzhirnbestrahlung

Kurativer Ansatz !



Sonstige isolierte Metastasen

PET-CT

Resektion, ggfs Nachbestrahlung

Radiotherapie / Radiochemotherapie



**Seltenes ist selten
häufiges ist häufig**

**Multiple Metastasen in einem oder mehreren
Organen und A-CUP, U-CUP**



Trotzden nochmal rausfiltern, wo es um die Wurst geht: disseminierte Metastasen

Keimzelltumor realistisch ?

Neuroendokrines Karzinom ?

„nur“ Knochenmetastasen ?



NE-CUP

Nur Leber oder Leber dominant

Schlecht diff. : Platin-Etoposid

Gut diff. : TACE

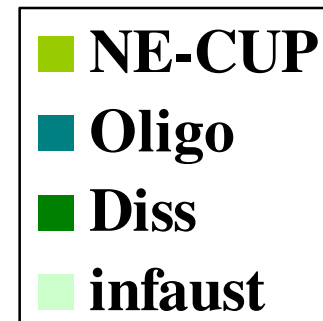
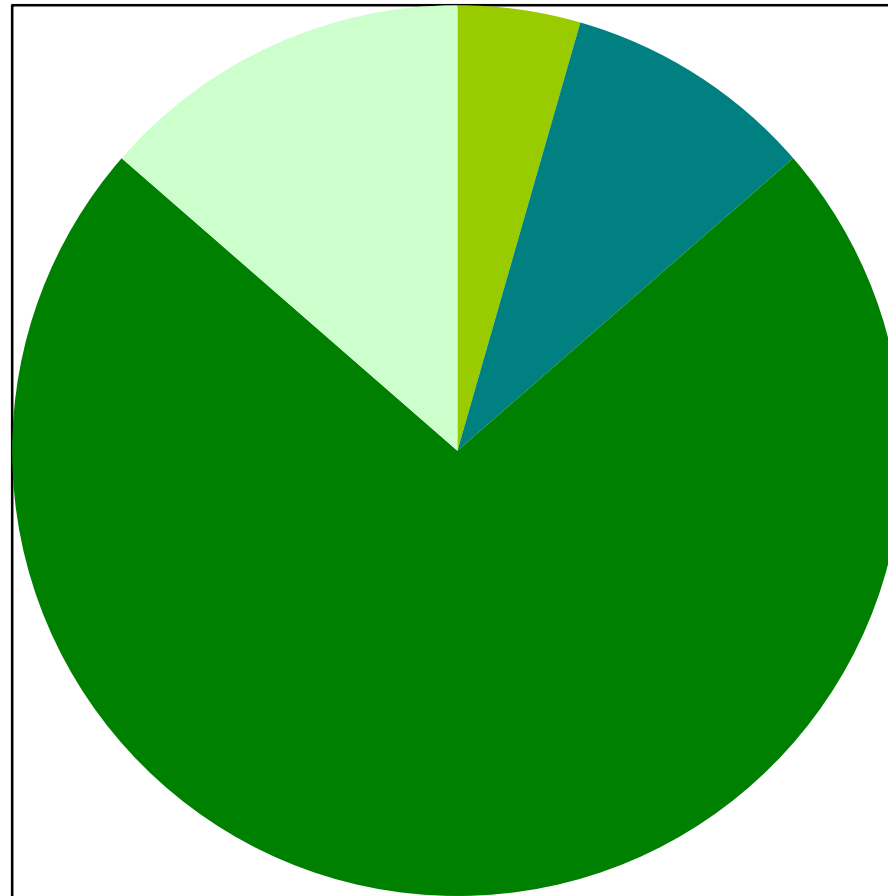
Multiple Organe :

Schlecht diff. : Platin-Etoposid

Gut diff. : Octreotid, Radionuklidtherapie



Der große Rest





Konkrete Wahl des Schemas

Entwicklung einer Arbeitsdiagnose

**falls AD zu spezifischen und teuren
Therapien verleitet: dünnes Eis**

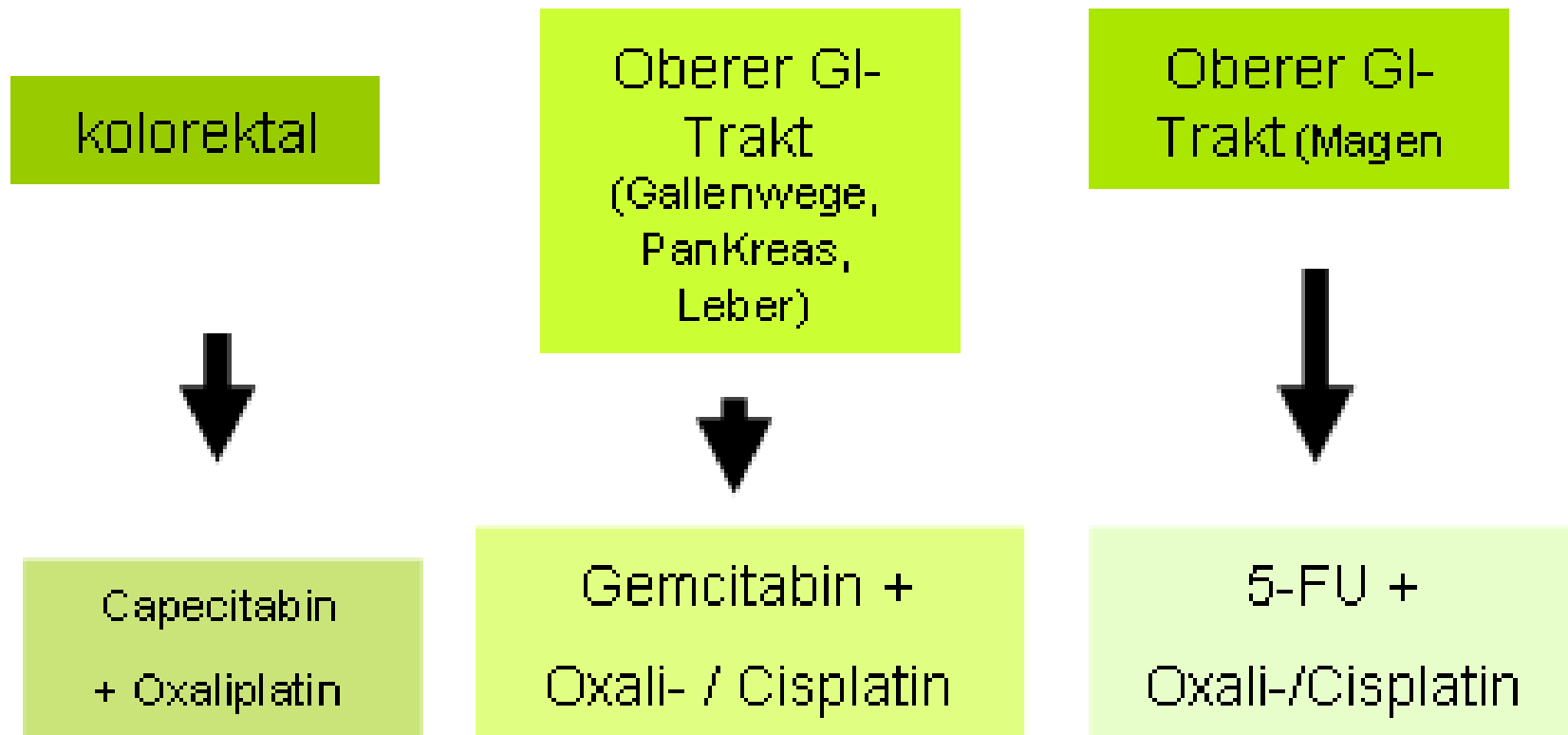
okkultes Nierenzell-Ca

HCC

okkultes kolorektales Ca

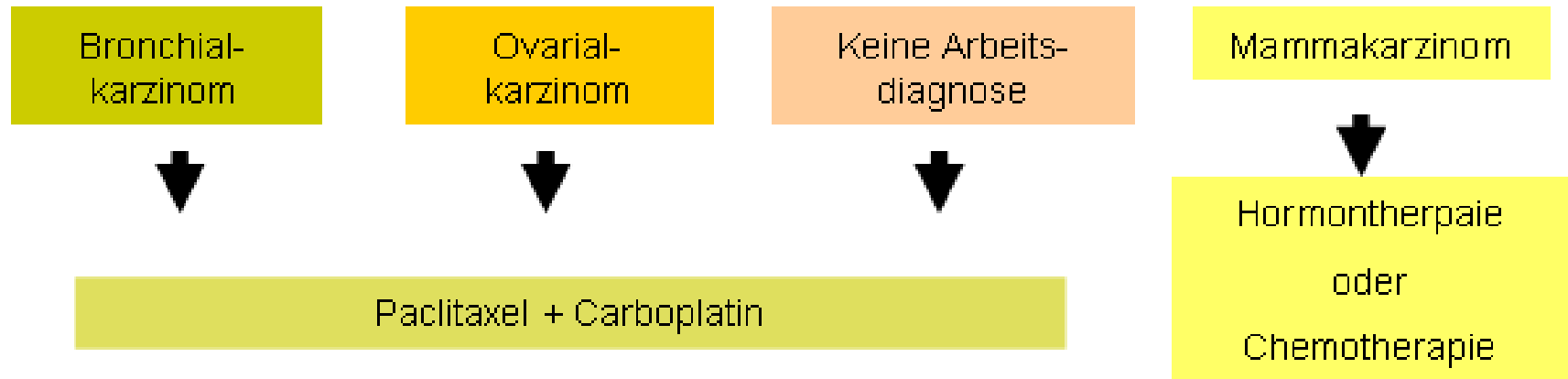


Arbeitsdiagnose und konkrete Wahl des Schemas





Arbeitsdiagnose und konkrete Wahl des Schemas





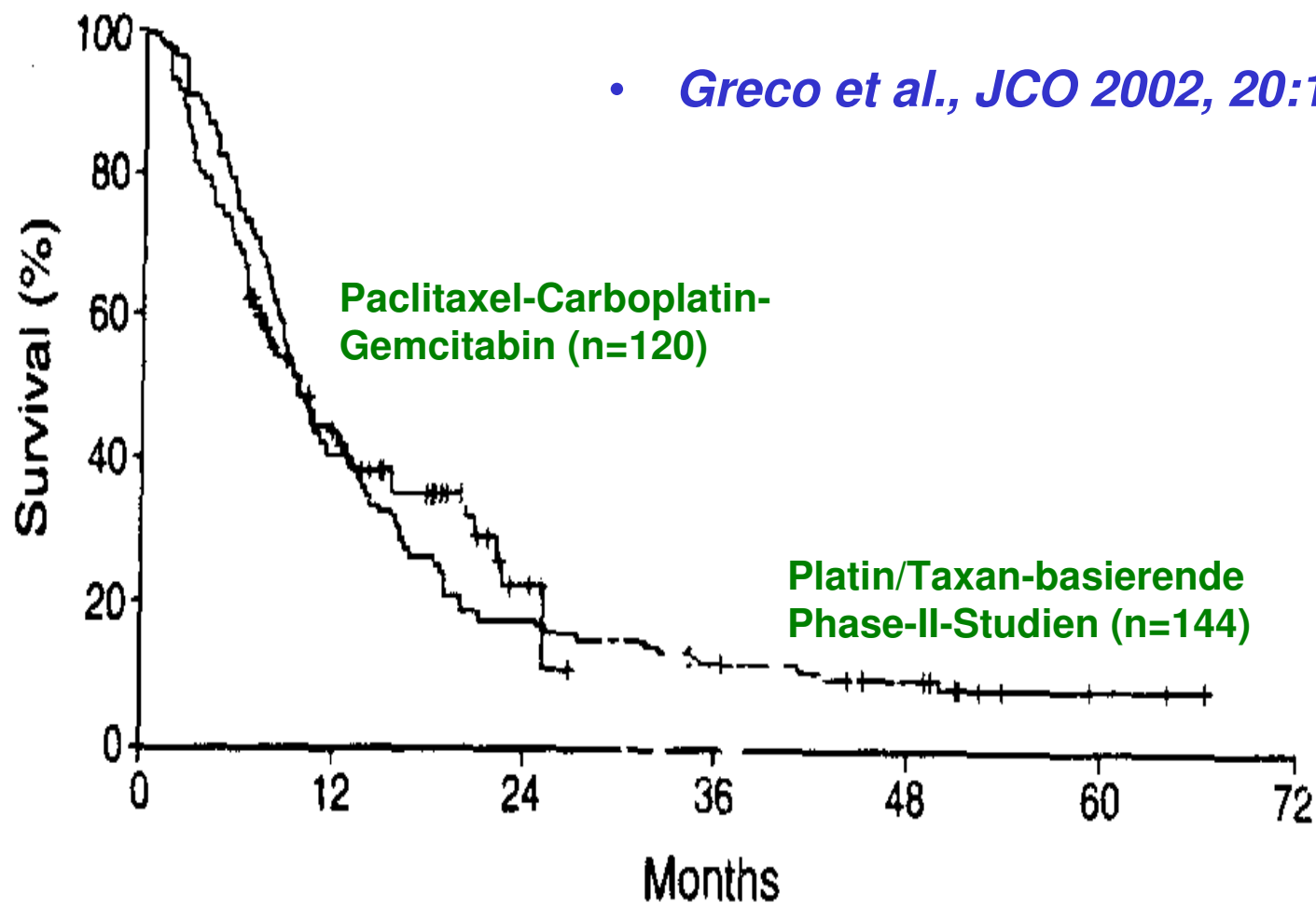
CUP: Evidenzniveau für ein Chemo-Regime

Moderate Zahl von Phase II Studien

Carbopaltin Paclitaxel quasi Standard

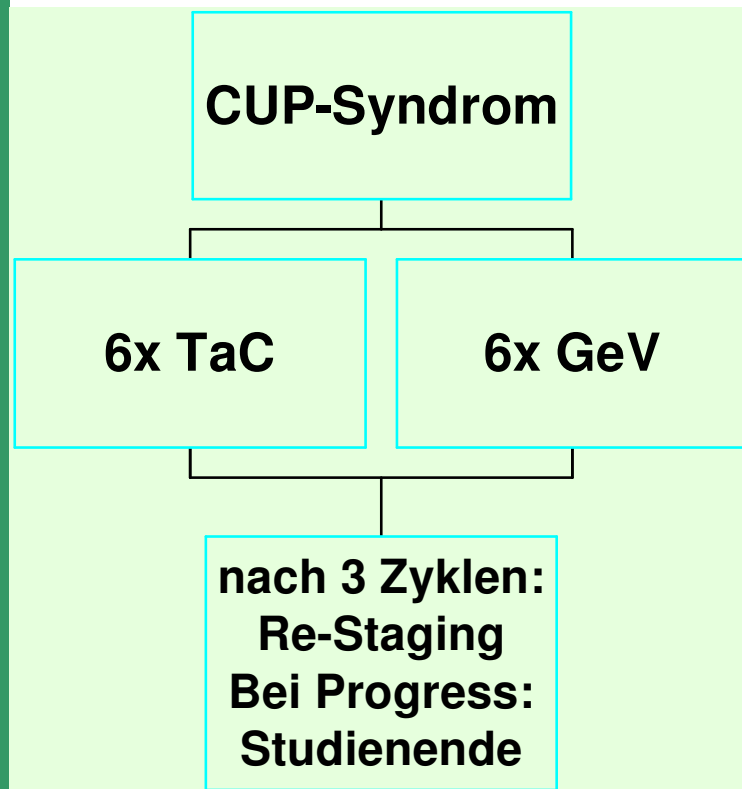


Exemplarische Phase II Studien





AIO-Studien: CUP-1



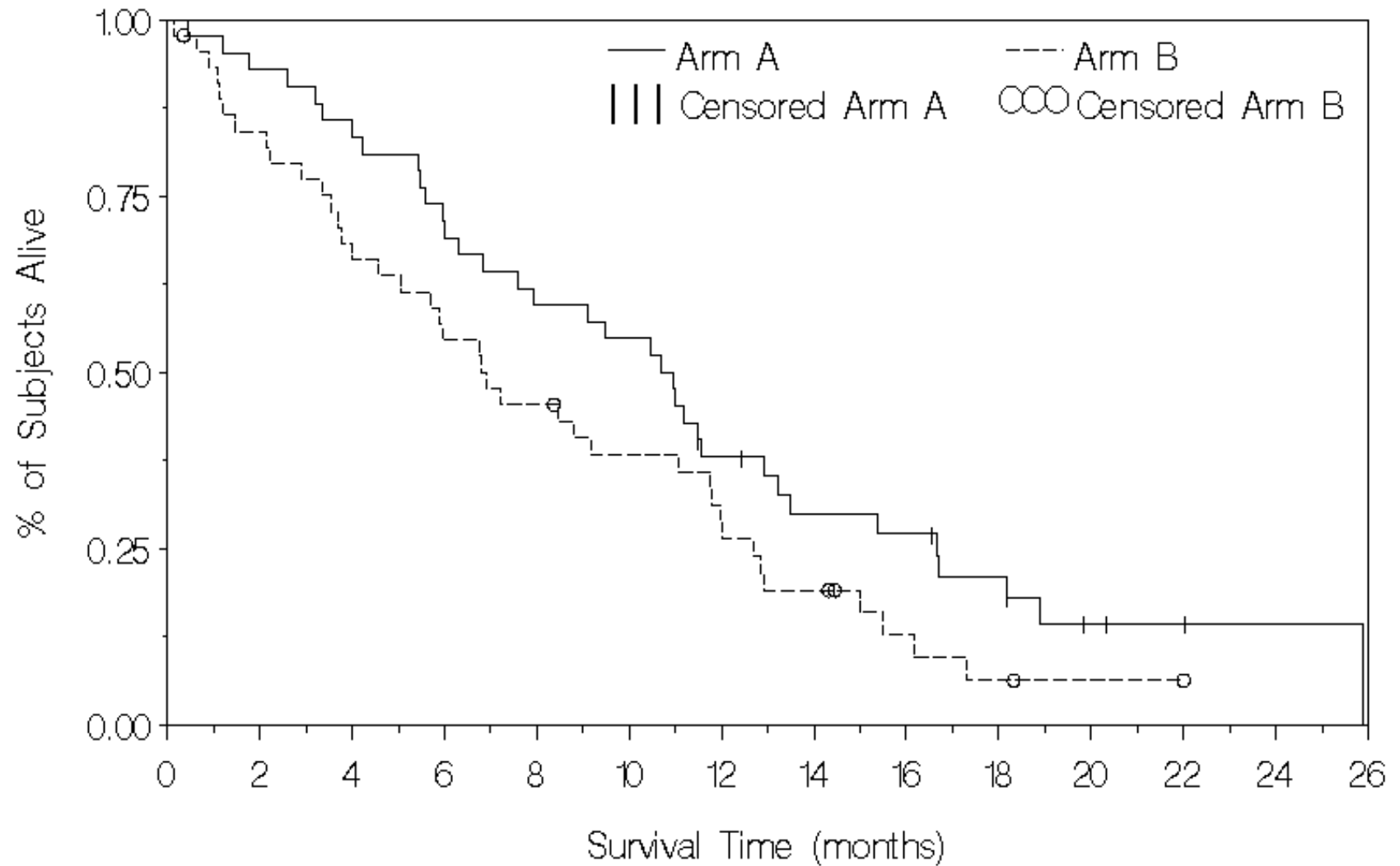
- **TaC:**
 - ◆ Paclitaxel 175mg/qm d1
 - ◆ Carboplatin AUC=5 d1

- **GeV:**
 - ◆ Gemcitabin 1 g/qm d1,8
 - ◆ Vinorelbin 25 mg/qm d1,8

- **Fallzahl: 50 Pat. pro Arm**



AIO-Studie: Überleben



CUP: First-line, randomisiert

Chemotherapie	Ansprechrate [%]	Medianes PFS [Monate]	Medianes OS
Cisplatin + Gemcitabin + Paclitaxel	48,5	k.A.	9,6
Cisplatin + Gemcitabin + Vinorelbin	42,3		13,6
Carboplatin + Paclitaxel	23,8	7,0	11,0
Gemcitabin + Vinorebin	20,0	3,2	6,1
Cisplatin + Gemcitabin	55	5	8
Cisplatin + Irinotecan	38	4	6
Cisplatin + Epirubicin + Mitomycin-C	50	4,5	9,4
Mitomycin-C	17	2,0 (p=0,05)	5,4 (p=0,05)
Cisplatin + Doxorubicin + Mitomycin-C	27	k.A.	4,6
Doxorubicin + Mitomycin-C	14 (NS)		5,5 (NS)
Cisplatin + Vinblastin + Bleomycin	32	k.A.	6,2
Doxorubicin + Mitomycin-C	42		4,5 (NS)

CUP-II der AIO: Cape-Ox ORR 12 % , OS 7,5 M

Onkologie Apr 2009



CUP: 2nd-line

Kaum Daten

Beva-Erlotinb; n=51; ORR 10 %, OS 7,4M

Gem-Irino; n = 40 ; ORR 10 %, OS 4,5 M

Fazit: je nach Arbeitsdiagnose und KI zu erwägen



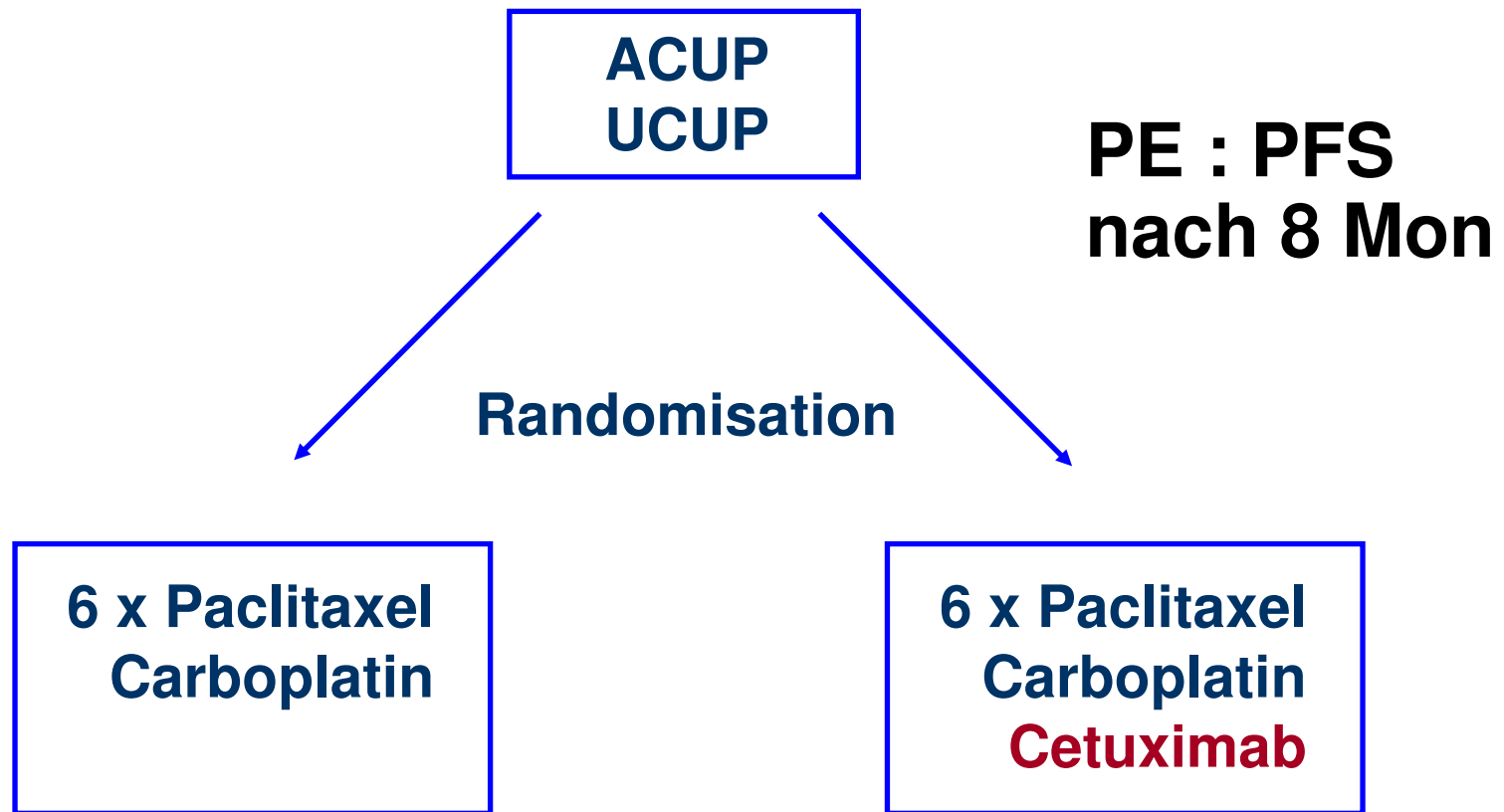
CUP: was gibt es an der Forschungsfront ?

**Greco / Hainthworth : Pacli-Carbo-Erlotinib-
Beva**

**AIO (CUP-AG) : randomisierte Studie mit
gestellter Ware**



3. AIO-CUP-Studie Carbo-Pacli +/- Cetuximab



Cetuximab: initial 400 mg/m², dann 250 mg/m² wöchentlich



Schlussfolgerung

**Prognose im Allgemeinen ungünstig;
es gibt jedoch therapiesensible Subgruppen**

**Zügig Diagnostik- und Therapiestrategie
festlegen**

**Identifikation des Primärtumors trägt allen-
falls in Einzelfällen zu einer lebensverlän-
gernden Therapie bei**

**Schemata nach Arbeitsdiagnose (Platin-
basiert, Fluoropyrimidinbasiert, Taxan)**

Paclitaxel + Carboplatin