

Onkologie 2017 · 23:962–964
<https://doi.org/10.1007/s00761-017-0306-7>
 Online publiziert: 13. November 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2017



G. Hübner¹ · H. Schmidberger²

¹ Hämatologie und Internistische Onkologie, Sana Kliniken Ostholstein, Eutin, Deutschland

² Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Und sie bewegt sich doch!

Lange hat das CUP-Syndrom ein Schattendasein in der wissenschaftlichen Erforschung von Krebserkrankungen gefristet, obwohl die Situation „cancer of unknown primary“ (CUP, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) nach Registerdaten nach wie vor zu den 10 häufigsten Krebserkrankungen zählt [1]. Eine Ursache hierfür war sicherlich, dass das CUP-Syndrom ein sehr vielgestaltiges Krankheitsbild ist, was eine Fokussierung auf Subentitäten für die wissenschaftliche und praktische Annäherung erfordert. Ein anderer Grund dafür mag sein, dass es für das CUP-Syndrom weltweit keine einzige von den Gesundheitsbehörden zugelassene Therapie gibt und daher seitens der forschenden Pharmaindustrie das Interesse an dieser Erkrankung bisher nicht sehr groß war.

» Das CUP-Syndrom hat in den letzten Jahren an wissenschaftlicher Bedeutung gewonnen

In den letzten Jahren erlebt man nun erfreulicherweise eine stetig wachsende Hinwendung der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zum CUP-Syndrom – bedingt durch eine sich wandelnde Betrachtung maligner Erkrankungen insgesamt. Immer stärker wird der Fokus auf die Biologie der Tumorzelle, die durch moderne molekularbiologische Techniken – von Genexpressions- und epigenetischen Profilen bis hin zur Whole-Genome- und Whole-Methylome-Sequenzierung mittels NGS („next generation sequencing“) und Charakterisierung der Immuncheckpoints – immer mehr ihrer Geheimnisse preisgibt. Einige Dutzend therapierrelevanter

Treibermutationen wurden bisher identifiziert, die z. T. direkte therapeutische Konsequenzen durch die Verfügbarkeit entsprechender zielgerichteter Tyrosinkinaseinhibitoren haben, dazu Unmengen von harmloseren *Bystandermutationen*. Es gelingt bereits zunehmend, die Genese von primären Ereignissen von denen im weiteren Verlauf entstandenen Subklonen durch vergleichende Analysen zu differenzieren [2] und so auch dem Geheimnis der klonalen Evolution beim CUP-Syndrom einen Schritt näher zu kommen. Genauso ist die zweite große Entwicklung in der aktuellen Krebsbehandlung nicht primärtumorabhängig, sondern von der Immunogenität von Tumorzellen und dem Status ihrer Immuncheckpoints, welche sowohl die Bildung und Proliferation tumorspezifischer zytotoxischer T-Zellen regulieren wie die Angreifbarkeit von Tumorzellen durch dieselben. Die daraus entwickelte Immuncheckpointblockade führt derzeit zu tiefgreifendem Wandel in der Krebsbehandlung mit z. T. sehr hoffnungsvollen Ergebnissen [3].

Dies alles wirkt sich auf die Diagnostik und Therapie bei Patienten mit CUP-Syndrom aus – eine Erkrankung, mit deren Erforschung sich weitere tiefe Einsichten in die Tumorbiologie gewinnen lassen.

In diesem Heft erhalten die geeigneten Leser einen umfassenden Überblick unter praktischen Gesichtspunkten. In einer sehr schönen Übersicht zeigt *Stahl*, was jeder über die Basics des CUP-Syndroms wissen muss. Nach wie vor ist insbesondere die Kenntnis von prognostisch günstigen Subentitäten, die einer spezifischen Behandlung bedürfen, essenziell für den behandelnden Arzt. Diese werden bewusst ausführlich auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft dargestellt: resektable Manifestationen von

Vallböhrer, zervikale Lymphknotenmetastasen unter besonderer Berücksichtigung der Strahlentherapie von *Haussmann und Budach*, die weiteren günstigen Subgruppen von *Löffler und Krämer* in jeweils exzellenten fundierten Beiträgen. Für internistische Onkologen ist häufig die Behandlung sog. *ungünstiger Manifestationen* eine besondere Herausforderung, der sich *Bochtler und Krämer* widmen und dabei einen Ausblick in die Zukunft geben. Von besonderem Interesse sind die aktuellen Entwicklungen der Molekularbiologie, die *Folprecht* auf dem aktuellen Stand zusammengefasst hat.

Und sie bewegt sich doch – die Erforschung des CUP-Syndroms! Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre und eine echte Hilfe im Behandlungsalltag durch diese aktuelle Ausgabe von *Der Onkologe*.

Gerdt Hübner

Heinz Schmidberger

Korrespondenzadresse



Dr. med. G. Hübner
 Hämatologie und
 Internistische Onkologie,
 Sana Kliniken Ostholstein
 Hospitalstr. 22, 23701 Eutin,
 Deutschland
gerdt.huebner@sana.de

Hier steht eine Anzeige.



Interessenkonflikt. G. Hübner und H. Schmidberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. RKI (2017) Todesursachenstatistik in Deutschland 2015, ICD10 C80. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html;jsessionid=94B0BE67B3521EA3F5C9CEB83D4E3564.cae3>. Zugegriffen: 10.11.2017
2. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, Birkbak NJ, Watkins TBK, Veeriah S, Shafi S et al (2017) Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 376:2109–2121
3. Kourie HR, Awada G, Awada AH (2016) Unknown primary tumors: is there a future therapeutic role for immune checkpoint inhibitors? *Future Oncol* 12:429–431

Einfrieren roter Blutkörperchen mit natürlichem „Frostschutz“

Ein internationales Wissenschaftler-Team konnte jetzt nachweisen, dass das natürliche Frostschutzmittel Trehalose durch die Anwesenheit von mineralischen Nanopartikeln (Apatit) in die Blutzellen geschleust werden kann

Rote Blutkörperchen zur Bevorratung werden bei minus 80 Grad Celsius gelagert. Als Gefrierschutz nutzt man seit den 1970er Jahren Lösungsmittel wie Glycerin. Da dieses giftig ist, muss es vor der Transfusion mittels Dialyse aufwändig aus dem Blut entfernt werden. Im Gegensatz dazu könnten natürliche Frostschutzmittel wie Trehalose – ein Disaccharid, das in einigen Pflanzen und Pilzen vorkommt – bei der Kryokonservierung genutzt werden, ohne dass eine anschließende Dialyse notwendig wäre. Allerdings hat sich gezeigt, dass auf diese Weise beim Auftauen zu viele rote Blutzellen absterben.

Nanopartikel als Hilfsmittel

Um zu erforschen, wie die Kryokonservierung mittels Trehalose dennoch gelingen könnte, hat eine Forschergruppe vom CIRIMAT-Institut der Universität Toulouse Experimente mit Apatit-Nanopartikeln durchgeführt (Durchmesser circa 40 Nanometer). Diese mineralischen Partikel konnten die Wissenschaftler kostengünstig selber herstellen. Sie bestehen aus denselben Bestandteilen wie Knochen oder Zähne, sind also biokompatibel. In Zusammenarbeit mit Materialwissenschaftlern aus Slowenien testeten sie die Kryokonservierung der roten Blutzellen mittels Trehalose in Anwesenheit von Nanopartikeln. In diesen Versuchen überstanden mehr als 90 % der roten Blutkörperchen den Auftauprozess unbeschadet; damit wäre dieses Verfahren für klinische Anwendungen praktikabel. Die Forscher schlussfolgerten, dass die Apatit-Nanopartikel die Aufnahme von Trehalose durch die Zellmembran der roten Blutkörperchen ermöglichen.

Gefrierschutz Trehalose

Welcher Mechanismus dabei wirksam wurde, untersuchte ein Team von theoretischen Physikern der spanischen Universität „Rovira i Virgili“ und von Experimentalphysikern um Dr. Jean-Baptiste Fleury an der Universität des Saarlandes. Die Saarbrücker Forscher entwarfen eine künstliche Zellmembran aus einer Doppellage von Phospholipiden und

untersuchten die Interaktion einzelner Nanopartikel mit der Membran. Mittels Fluoreszenzmikroskopie und elektrophysiologischen Messungen konnten sie ermitteln, mit welcher Geschwindigkeit sich die Nanopartikel an die Membran anhefteten. Diese gilt als Maß für die Adhäsionsenergie und ist die entscheidende Größe für die anschließende Computersimulation der spanischen Wissenschaftler: In dieser konnte die Membran um einzelne Nanopartikel herum dargestellt werden. Es zeigte sich, dass sich in der Umgebung der Nanoteilchen die „Packungsdichte“ der Phospholipid-Moleküle verringerte, wodurch die Membran – ähnlich wie ein Gummiband – lokal gedehnt wurde. Als Folge kann der Gefrierschutz Trehalose die Zellmembran in ausreichend großer Menge durchdringen.

**Quelle: Universität des Saarlandes
www.sfb1027.uni-saarland.de**

**basierend auf: *Biomaterials* (2017)
140:138-149**