Tumormarker in der Krebstherapie – Geschätzt oder unter Wert verkannt?

Teil I: Ein Statement aus der täglichen onkologischen Praxis
Teil II: Bedeutung von Tumormarkern für eine individuelle Behandlung von Krebspatienten, herausgestellt durch unterschiedliche Fallbeispiele

Wulf-Peter Brockmann, Institut OncoLight®

Cite this article as:
Original article: Forum Komplementäre Onkologie/Immunologie

Oncothermia Journal 28, 2020 June: 110-129
www.oncotherm.com/sites/oncotherm/files/2020-06/Brockmann_Tumormarker.pdf

Geschätzt oder unter Wert verkannt?

Teil I: Ein Statement aus der täglichen onkologischen Praxis Wulf-Peter Brockmann

Die nachfolgende Arbeit stellt zumindest im ersten Teil keine typische wissenschaftliche Abhandlung dar, sondern soll als Einleitung zu einem zweiten Teil mit praktischen Beispielen aus dem onkologischen Alltag vorrangig Denkanstöße vermitteln, die auf fast 40 Jahren eigener Beobachtungen und Erfahrungen innerhalb der diagnostischen und therapeutischen Onkologie beruhen.

In den Jahren von 1979 bis 1982 durfte der Autor regelmäßig wöchentlich einstündig an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf sonographisch mit einem der ersten routinemäßig einsetzbaren Realtime-Ultraschallgeräte (Combison 100, Fa. Kretz-Technik) die Patienten der Pankreaskarzinom-Ambulanz des hauseigenen internistischen Gastroenterologen Prof. Dr. Rainer Klapdor in dessen Beisein diagnostisch betreuen. Abgesehen davon, dass aus dieser wertvollen Zusammenarbeit diverse Publikationen zur Sonographie in der Onkologie resultierten, erhielt der Autor permanent Einblick in die Tumormarker-Diagnostik bei Patienten mit gastrointestinalen Malignomen.

Prof. Klapdor hat seine Erkenntnisse zu diesem Thema nicht nur dem Autor dieses Artikels als damaligem Youngster der Radiologie weitervermittelt, sondern seit dem Jahr 1983 bis in die Gegenwart hinein in Hamburg ein internationales Symposium zur Tumormarker-Diagnostik ausgerichtet, an dem sich auch der Autor mit Ergebnissen seiner eigenen therapeutischen Möglichkeiten mehrmals beteiligen durfte.

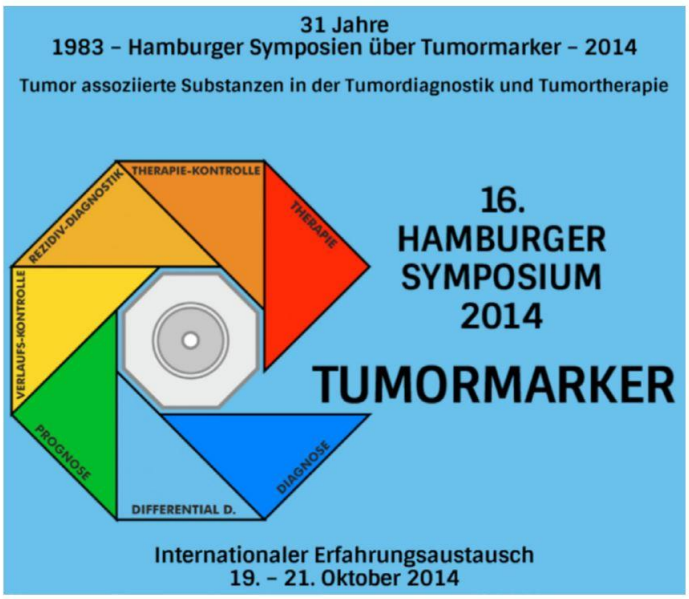


Abb. 1: Im Jahr 2014 feierte das Hamburger Symposium zur Tumormarker-Diagnostik sein bereits 31-jähriges Jubiläum

Serum-Tumormarker: Verkannt oder verbannt?

Obwohl als späterer Facharzt für Radiologie und Strahlentherapie in erster Linie an Schnittbildverfahren zur onkologischen Erst- und Verlaufsdiagnostik interessiert, musste der Autor immer wieder feststellen, dass zwar während seiner ersten Berufsjahre am UKE auch schon sehr kleine Tumor- oder Metastasenformationen sonographisch oder per Computertomographie detektiert werden konnten, dies aber immer wieder im direkten Zusammenhang mit

vorangegangenen Erhöhungen von Serum-Tumormarkertitern während akri bischer Serumkontrollen durch Prof. Klapdor.

Es sollte eigentlich jeden Kenner der Materie in Erstaunen versetzen, dass aus solchen Möglichkeiten in der Onkologie seit bald 40 Jahren zumindest in Deutschland keine weitergehenden Konsequenzen zum Nutzen der anvertrauten Krebspatienten gezogen wurden: Warum haben nicht einmal junge Kollegen den Wert einer Diagnostik erkannt (oder erkennen dürfen), die ihnen schon innerhalb weniger Wochen sehr eindeutig kundtun kann, ob sich ihre Behandlungen als erfolgreich erweisen oder als nutzlos aber risikoreich und mit schweren Nebenwirkungen behaftet?

Geht man erst einmal davon aus, dass junge Kollegen während ihrer Facharztausbildung noch ganz neutral und mit bestem Wissen und Gewissen an die Sache herangehen, so müsste man als Erklärung vermuten, dass sie vor der Tumormarker-Diagnostik schon deshalb zurückschrecken, weil ihnen während ihrer onkologischen Ausbildung immer nur die halbe Wahrheit vermittelt wurde, die eigentlich sogar nur aus kleinen Negativ-Bruchstücken besteht, während man den überragenden Wert der Methode ignoriert und verschweigt; wenn man nach dem Wert oder Unwert von Tumormarkern fragt, erhält man immer wieder die gleichen Antworten in folgender kleiner Auswahl (* = auf Kassenpraxen bezogen): • „Tumormarker bringen ja doch nichts. Die sind ja oft gar nicht erhöht.“ • „…die stimmen mit der Realität oft gar nicht überein.“ • „Positive Tumormarker findet man ja bei diesen Tumoren sowieso nie.“ • „Tumormarker-Untersuchungen sind viel zu teuer. Die sprengen mein Budget!“ * • „Die darf ich ja gar nicht ausreichend oft kontrollieren. Dann sind sie doch sowieso nutzlos.“ *

14 wichtige Aspekte zu Serum-Tumormarkern

Bevor Kollegen auch zukünftig dank mitgeteilten Halbwissens oder infolge von Desinformationen auf Tumormarker, auf deren einschlägige Literatur oder gar auf Symposien zur Thematik lieber verzichten, sollten sie folgende Merksätze gelesen haben und deren Wahrheitsgehalt an möglichst vielen Patienten persönlich überprüft haben. Ihre zuvor ablehnende Haltung dürfte dann einem wachsenden Enthusiasmus gegenüber dieser wertvollen Unterstützung in Therapie und Diagnostik weichen:

1. Wichtig ist zu erfahren, ob prätherapeutisch, insbesondere präoperativ, positive Tumormarker vorliegen oder vorgelegen haben. Wenn ja, dann sollten sie postoperativ nach einigen Wochen in den Normbereich zurückfallen (möglichst bis ins untere Drittel). Bleiben sie erhöht, scheint postoperativ mindestens eine R1-Situation vorzuliegen oder sich eine Metastasierung zu entwickeln.
2. Wenn die Tumormarker – einmal normalisiert – über mehrere Wochen hinweg wieder ansteigen sollten (was anhand von drei Messungen in etwa zweiwöchigen Intervallen zu überprüfen ist), so muss mittels bildgebender Verfahren nach der Ursache und ihrer Lokalisation gefahndet werden, wobei sich insbesondere Schnittbildverfahren anbieten und unter diesen am ehesten das PET-CT als sicherste und in der Regel sensitivste Methode. Waren präoperativ mehrere Tumormarker positiv, braucht (aus Kostengründen) in aller Regel nur der stärker erhöhte Marker kontrolliert zu werden. Selten kommt es vor, dass einer der beiden angestiegenen Marker ein diskrepantes Verhalten gegenüber dem anderen erhöhten Marker aufweist. Dies wäre nur zu erwarten, wenn zwei unterschiedliche Zellklone unterschiedlich sensibel auf Therapien reagieren (mixed response), und jeder der beiden Klone einen eigenen Tumormarker exprimiert.
3. Ist eine onkologische Therapie (Chemoradiotherapie, Radiotherapie, Chemotherapie) besonders erfolgreich, sterben also in kürzester Zeit viele Tumorzellen, deren Inhalt bis ins Serum

gelangt, kann es anfänglich zu einem extremen Anstieg des Marker-Titers kommen, der dann jedoch schon innerhalb weniger Tage unter den Ausgangswert absinken sollte.

4. Steigt der Marker kontinuierlich in gleichem Maße an wie prätherapeutisch oder gar exponentiell, so ist von einem therapeutisch nicht beeinflussten Tumorprogress auszugehen und die Therapie zu wechseln. Bei sog. Immuntherapien mit Hemmstoffen oder Antikörpern kann diese Phase bis zum Absinken länger andauern; bei anderen antitumoralen Behandlungen sind jedoch Aussagen zur Erfolgstendenz oder zu einem unbeeinflussten Progress regelmäßig schon nach 2 – 3 Wochen möglich.
5. Der Normbereich ist für manche gebräuchliche Tumormarker (etwa CA 19-9, CA 125 und CA 15-3) sehr weit gefasst. Liegen für einen Patienten (wie dies in der Regel üblich ist) keine Tumormarker-Titer aus der Zeit vor der Erstdiagnose seines Malig noms vor, gilt im Falle eines sich einstellenden Behandlungserfolges das untere Drittel des Normbereichs als avisiertes Ziel.
6. Therapeutisch ist jedoch nicht nur ein Titer im unteren Normbereich anzustreben, sondern natürlich auch die Verhinderung eines Wiederanstiegs. Im Falle eines Wiederanstiegs spielt der Normbereich als solcher keine Rolle mehr. Das Ansteigen des Titers, also auch im Normbereich und innerhalb kurzer Zeit (innerhalb von 3 – 4 Wochen) über mind. 3 Kontrollen, ist stets alarmierend.
7. Wird ein Molekül / Eiweiß als Tumormarker einzig von einem ganz bestimmten Organ oder malignen Organtumor exprimiert, darf es eine gewisse Zeit nach operativer Entfernung des gesamten Organs / Tumors (z.B. Prostata-Karzinom) nicht mehr im Serum nachweisbar sein. Ein sog. PSA-Rezidiv ist dann immer (!) mit einem Tumorrezidiv gleichzusetzen, das so früh wie möglich eliminiert werden muss, um ein kuratives Behandlungsergebnis auch weiterhin anstreben zu können. Eine geringe Titerhöhe spricht dabei eher für ein lokales Rezidiv-Geschehen. Hohe Titer weisen auch auf ossäre oder lymphogene Fernmetastasen hin (→ Kontrolle durch PSMA-PET-CT).
8. Nicht jeder erhöhte Tumormarker spricht per se für das Vorliegen von Tumorzellen, nicht jeder Anstieg im Serum ist ein untrügliches Zeichen für einen (malignen) Tumor oder einen Tumorprogress: Manche Tumormarker können auch infolge von inflammatorischen Veränderungen unterschiedlichster Ätiologie / Genese vermehrt ins Serum exprimiert werden wie u.a. das CEA und das M2-PK. Das CEA kann darüber hinaus auch bei Rauchern erhöht sein. Ist der M2-PK-Titer zu hoch, sollte beispielsweise zum Ausschluss einer entzündlichen Darmalteration als Ursache auch das M2-PK im Stuhl gemessen werden, was im positiven Falle eine entzündlich intestinale Genese fast schon beweist. Bei negativem Stuhlbefund kann auch eine anderweitige bakterielle oder abakterielle Inflammation einen Tumorprogress mit erhöhtem M2-PK vortäuschen, insbesondere wenn zuvor tatsächlich eine erfolgreiche Malignomtherapie mit anschließend entsprechend fallenden Titern durchgeführt worden war.
9. Der Pathohistologie mancher Malignome, u. a. sogar abhängig vom Tumor-Grading, lassen sich häufiger als der Pathohistologie anderer Krebsformen ganz typische Tumormarker zuordnen: zur beispielhaften Veranschaulichung siehe Tabelle in Abbildung 2 aus einem Booklet über Tumormarker von Dr. med. Dirk Happich, FA für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Leverkusen.1-4 Welcher Tumormarker als Verlaufsparameter für einen bestimmten Patienten und seine Erkrankung tatsächlich in Frage kommt, lässt sich prinzipiell nur probatorisch feststellen.
10. Die Menge des Markers im Serum korreliert zwar in gewissen Grenzen mit der Tumormasse im Körper, aber höchst unterschiedlich im interindividuellen Patientenvergleich. Im intraindividuellen Verlauf sagt dann die Steilheit des Markeranstiegs im Falle eines Progresses deutlich mehr über die Intensität des Tumorprogresses aus. Dramatisch zunehmende Marker-Titer bei vorheriger eher geringer Erhöhung müssen ans Einsetzen einer Metastasierung

denken lassen. Klinische Tumorstadien und quantitative Untersuchungsresultate zugehöriger Tumormarker korrelieren folglich nur in einer gewissen Bandbreite: aus dem Kontrollergebnis lässt sich im Einzelfall die Quantität der Tumormasse nur sehr bedingt ablesen. Diesbezüglich sind bildgebende Diagnostiken unumgänglich.

11. Ein drastischer Anstieg direkt nach Beginn einer neuen Therapie deutet in der Regel nicht auf einen Tumorprogress hin, sondern auf die umgehende Vernichtung einer großen Anzahl von Tumorzellen, deren Inhalt – also auch der Tumormarker – ins Serum fließt und dort kurzzeitig zu einem Peak führt, der ebenso schnell wieder abfällt (in aller Regel unter den Ausgangstiter).

12. Sind die typischen Tumormarker trotz makroskopisch eindeutig vorhandenem Tumorgewebe negativ getestet worden, sollte man noch weitere Tumormarker kontrollieren, da untypisch nicht gleich ausgeschlossen heißt (z. B. nach eigenen Erfahrungen des Autors das AFP beim malignen Pleuramesotheliom oder – bei aller Vorsicht – M2-PK beim Mamma-Ca, beim Papillen-Ca des Pankreas, beim Ovarial-Ca u. a.). Man denke als Ursache hierfür daran, dass Tumorzellen einer embryonalen Regression unterworfen sind und dabei letztlich jedes Eiweiß exprimieren können, dessen Synthesemöglichkeit im Genom festgeschrieben ist, obwohl diese Synthese, denkt man an das primäre Organ des Malignoms, eigentlich geblockt sein müsste.

13. Wirklich jede Verlaufskontrolle von Tumormarker-Titern sollte in einer Grafik zusammen mit den zuvor gefertigten als Diagramm dokumentiert werden, d. h. möglichst vom gleichen Labor, da die Normwerte von Labor zu Labor differieren können und kein Labor die Werte eines zuvor beauftragten kennen kann. Nur der Verlauf des Titers in einem solchen Diagramm kann auf den ersten Blick Aussagen über eine Therapie ermöglichen, insbesondere, wenn man in diese Diagramme die Termine der Behandlungsapplikationen einträgt. Dies wird im zweiten Teil der Veröffentlichung noch anschaulich dargestellt werden.

14. Die Kosten von Tumormarkerkontrollen stehen in keinem Verhältnis zu denen moderner, extrem teurer Hemmstoff- und Antikörpertherapien. Die Kostenersparnis der Krankenkassen schon bei einem einzigen Patienten infolge eines rechtzeitigen Absetzens dieser Medikamente bei Tumormarker-bedingter Detektion eines Erkrankungsprogresses sollten Anlass dazu geben, die Frequenz ihrer Abrechenbarkeit quartalsmäßig nicht mehr zu limitieren, sondern der Entscheidung onkologisch erfahrener Ärzte zu überlassen. Das Festhalten an gegenteiligen Überlegungen könnte als Votum zugunsten der Hersteller solcher Medikamente und zuungunsten der Versicherten gewertet werden.

Zusammenfassung mit Schlussfolgerungen

Geht man davon aus, dass ein früh erkanntes und umgehend beseitigtes Tumorrezidiv, lokal oder als singuläre oder Oligo-Metastasierung auftretend, die Heilungsrate erhöht oder zumindest die Gesamtüberlebenszeit und die Lebensqualität infolge längerer Zeiten ohne notwendige belastende therapeutische Maßnahmen steigert, dann ist hierfür der Einsatz von Tumormarkern unbedingt geboten – eigentlich eine Voraussetzung zum Erreichen hochgesteckter Behandlungsziele. Bildgebende Verfahren bei vorgefassten Nachsorgeterminen (etwa im Drei- oder Sechsmonatsintervall) können hierfür zu spät kommen und weisen zusätzlich methodisch bedingte eigene diagnostische Unsicherheiten wegen ihrer großen Anzahl möglicher Differenzialdiagnosen auf. Diese Vielfalt kann weitere Bilddiagnostiken mit vorherigen Terminierungsintervallen provozieren und damit auch einen weiteren, vermeidbaren Zeitverzug bis zum Einsetzen einer notwendigen Therapie oder Therapieänderung.

Geht man zusätzlich davon aus, dass fast jede lokale oder lokoregionäre Ausbreitung solider Malignome (Karzinome oder Sarkome) mit einer entsprechend lokalen oder lokoregionären Behandlung (operativ und /oder (chemo)radiotherapeutisch) gestoppt oder in einigen Fällen auch kurativ angegangen werden kann und damit (noch) keiner (eventuell extrem teuren und in aller Regel

Tumor/Region	Tumormarker	Empfohlene Kombination	Diagnose	Staging	Prognose	Monitoring
Tumore der Atemwege						
Bronchial-Ca						
kleinzelliges-Ca (SCLC)	NSE, ProGRP, PTHRP, CEA, TPA	NSE	+++			+++
nicht-kleinzelliges-Ca (NSCLC)	CYFRA 21-1	CYFRA 21-1	++	+	++	+++
Plattenepithel-Ca	CYFRA 21-1, CEA, SCCA	CYFRA 21-1, SCCA	++	+	++	+++
Adeno-Ca	CYFRA 21-1, CEA	CYFRA 21-1, CEA	+	+	++	+++
Gastrointestinale Tumore						
Magen-Ca	CA 72-4, CEA, CA 19-9	CA 72-4, CEA	+	+	++	+++
Ösophagus						
Plattenepithel und Adeno-Ca	CYFRA 21-1, CEA, SCCA	CYFRA 21-1, CEA, SCCA	+			++
Pankreas						
Adeno-Ca	CA 19-9, CEA, CA 125, CA 72-4	CA 19-9, CEA	++		+	+++
Gastrinom	Gastrin, Chromogranin A	Gastrin, Chromogranin A				
Insulinom	C-Peptid, Insulin, Chromogranin A	C-Peptid, Insulin, Chromogranin A				
Glucagonom	Glucagon, Chromogranin A	Glucagon, Chromogranin A				
Leber/Galle						
Leberzell-Ca	AFP, CEA, CA 19-9, HCV, HBV	AFP, CEA	++	+	+	+++
Gallengangs-Ca	CA 19-9, CEA, CA 125	CA 19-9, CEA	+		++	+++
Leber-Metastasen	CEA	CEA	++		++	+++
Kolon-Rektum-Ca	CEA, CA 19-9, Hb-/ Hb-Hpt, M2 PK, Calprotectin	CEA, CA 19-9, Hb-/Hb-Hpt im Stuhl	+++	+	++	+++
Anal-Ca	SCCA, CEA	SCCA, CEA				
Gynäkologische Tumore						
Mamma-Ca	CA 15-3, CEA, CA 125, HER2/neu	CA 15-3, CEA	+	++	+++	+++
Ovarial-Ca	CA 125, CA 72-4 (CA 15-3, CEA), HE4 Protein	CA 125, CA 72-4	++	++	++	+++
Keimzelltumore	AFP, ß-hCG	AFP, ß-hCG	+++	+	++	+++
Uterus-Ca						
Zervix-Ca	SCCA, HPV, CEA	SCCA, HPV	+	+	+	+++
Korpus-Ca	CA 125, CEA, CA 19-9	CA 125, CEA				
Blasenmole, Chorion-Ca	ß-HCG	ß-hCG	+++	+++	+	+++
Urologische Tumore						
Nieren-Ca	CEA, M2 PK, Erythropoetin, NSE, Renin, Ferritin, Neopterin		+			
Harnblasen-Ca	NMP 22, CYFRA21-1, SCCA, CEA, UroVysion FisH	NMP 22, CYFRA 21-1	++	+	+	++
Seminom, Teretrom	AFP, ß-hCG, PLAP, NSE	AFP, ß-hCG, (PLAP)	+	+	+	+++
Prostata-Ca	PSA, fPSA, cPSA, CEA	PSA, fPSA	+	+	+	+++
Keimzelltumore	AFP, ß-hCG	AFP, ß-hCG	+++	+	+++	+++
Tumore endokrines System						
Hypophysen-Tumoren	Prolaktin, ACTH, HGH, Cortisol, LH, FSH, TSH	Prolaktin, HGH, ACTH				
Schilddrüsen-Ca						
papillär/follikulär	Thyreoglobulin (HTG), CEA, NSE	HTG, CEA	+	+		+++
medullär	Calcitonin, CEA, NSE	Calcitonin, CEA	+++	++	++	+++
Nebenschilddrüsen-Ca	PTH	PTH				
NNR-Tumoren	Cortisol, DHEAS, Cortisol-Tagesprofil, Dexamethasontest	Cortisol, DHEAS	++	++	++	++
Phäochromozytom	Metanephrine, Katecholamine, Chromogranin A (Cg A), NSE	CgA, Katecholamine, Metanephrine	+++			+++
Neuroendokrine Tumore	Chromogranin A (CgA), NSE, Dopamin	CgA, NSE	++	++	++	+++
Karzinoid	5-HIES, Serotonin, Chromogranin A (Cg A), NSE	CgA, 5-HIES	++	++	++	+++
Neuroblastom	VMS, HVS, LDH, Chromogranin A (Cg A), NSE, Dopamin	VMS, HVS, LDH	++	++	++	++
Malignome lymphatisches und myeloisches System						
Allgemein	Thymidinkinase (TK), ß-2-Mikroglobulin (ß-2-MG), LDH, Ferritin	TK, ß-2-MG	+		+	+
Myelom/Plasmozytom	Immunfixation (monokl. Gammopathie, Bence-Jones-Paraproteine), freie Leichtketten (je Serum/Urin), Immunphänotypisierung	Immunfixation, freie Leichtketten	+++			+
Leukämie/Lymphome	Immunphänotypisierung, ZAP70, IgVH, Lymphozytendifferenzierung inkl. FISH- und molekularbiologische/ zytogenetische Diagnostik	Immunphänotypisierung				
MPN	JAK2	JAK2	++		++	
CML	BCR-Abl	BCR-Abl	++		++	
Verschiedene Tumore						
Melanom	Protein S-100, 5-Cysteinyldopa	Protein S-100	+	+++	+++	+++
Osteosarkom	Ostase, Hydroxyprolin, TPA, CEA, Osteocalcin	Ostase, Osteocalcin	++	+	+	++
Knochenmetastasen	Ostase, Desoxypyridinolin, Pyridinolin, Osteocalcin, Marker des Primär-Tumors	Pyridinolin im Urin, Desoxypyridinolin im Urin	++	++	++	++
+++ empfohlen	++ geeignet	+ eingeschränkt	nicht geeignet			

Abb. 2: Empfehlung und Wertigkeit von Tumormarkerkombinationen (aus: Happich D: Tumormarker in der Krebsdiagnostik. Labor Dr. Wisplinghoff)

nur palliativen) systemischen belastenden Therapie bedarf, so würde eine Ausweitung des Einsatzes von Serumtumormarkern zum richtigen Zeitpunkt mit Sicherheit einen systemischen pharmakoonkologischen Einsatz in vielen Fällen verzögern und den Patienten in einigen Fällen auch ganz ersparen, aber zumindest fakultativ die Überlebenszeit in annehmbarer Lebensqualität verlängern helfen.

Dass Tumormarker den Einsatz extrem hochpreisiger Medikamente in Fällen eines Tumorprogresses schon bei der Erstlinientherapie innerhalb kürzester Zeit ad absurdum führen können, aber ebenso auch den Einsatz von systemischen Zweit- oder Drittlinienbehandlungen, scheint man zu wenig zu berücksichtigen. Die vom Autor fast täglich zu erkennende Ablehnung von Tumormarkern bzw. die Ignoranz gegenüber ihren Möglichkeiten innerhalb von Therapieverläufen ist daher kaum oder allenfalls provokant zu erklären. Darüber hinaus lässt sich allzu oft in Anamnesen und schriftlichen Unterlagen von Krebspatienten sogar präoperativ eine Tumormarker-Diagnostik vermissen.

In Therapiestudien könnte sich andererseits unter kurzfristig regelmäßigen Kontrollen von anfänglich schon positiven Serumtumormarkern der Parameter Time-to-Progress drastisch verkürzen, und würde nicht mehr durch die Vorgabe mehrmonatiger bildgebender Kontrollintervalle gestreckt, was zur Einschränkung teuerster Medikamentenapplikationen führen könnte.

Die Verfestigung der bisherigen eher bedenklichen aber vermeidbaren Umstände dürfte auch auf den Vorgaben des Gemeinsamen Gebührenausschusses bezüglich der zu geringen Anzahl abrechnungsfähiger Untersuchungen unterschiedlicher Tumormarker pro Kassenquartal und der mäßigen abrechnungsfähigen KontrollFrequenz, bezogen auf einen einzelnen schon positiv getesteten Tumormarker (nur bis zu fünfmal pro Quartal), beruhen.

Die Stoßrichtung der Kritik

Der Wert dieser Marker wird anscheinend von den jüngeren Kollegen mangels Wissens und aufgrund von Halbinformationen bzw. gezielten Desinformationen nur verkannt. Diese Entschuldigung dürfte auf ältere Kollegen, die in onkologisch verantwortlicher Position tätig sind und eventuell erkannt haben, dass sich der unstrittige Wert von positiven Serum-Tumormarkern im Hinblick auf große Teile der Studienmedizin und Pharmakoonkologie als ökonomisch kontraproduktiv herausstellen könnte, kaum zutreffen, was auch onkologische Leitlinien in ein eigentümliches Licht rücken könnte. Besonders fragwürdig erscheint dem Autor die Rolle des GBA, der bei diesem Thema eine Vorreiterrolle zur Manifestierung einer Zweiklassenmedizin übernommen zu haben scheint, da er dafür gesorgt hat, dass momentan immer noch allein Privatpatienten und Selbstzahler bei negativer Kontrolle von zwei Standardtumormarkern durch die behandelnden Kollegen nach weiteren Tumormarkern im gleichen Quartal suchen lassen dürfen und anschließend von ausreichend engmaschigen Untersuchungen positiver Tumormarker quo ad vitam profitieren können.

Besagte Kritik am onkologischen Establishment trifft jedoch nicht weniger auf die Kollegen zu, die sich selbst zwar für onkologisch komplementär oder onkologisch alternativ tätig halten, aber sich einer viel zu geringen Anzahl therapeutischer Methoden bedienen – unabhängig von der zugrundeliegenden Pathohistologie und dem Grad der Malignomausbreitung lokal, lokoregionär oder metastatisch.

Je mehr Methoden man diesbezüglich beherrscht, desto nachvollziehbar relevanter werden Tumormarker-Verlaufstiter – hat man doch frühzeitig, d. h. zwar schon im Progress, aber noch ohne allzu große Massenzunahme von Tumorgewebe weitere Therapiemöglichkeiten zur Auswahl, den Titer-Anstieg umzukehren und eine Remission zu bewirken.

Wer innerhalb oder außerhalb von Leitlinien onkologisch tätig ist, aber kaum etwas von Tumormarkern hält, setzt sich somit zwangsläufig dem Verdacht aus, sich entweder unzureichend informiert zu haben oder nur möglichst lange an den wenigen Maßnahmen, die er beherrscht, oder die ihm (durch wen auch immer) vorgegeben zu sein scheinen, festhalten zu wollen. Früh erkannte, ansteigende Tumormarkertiter würden dabei wohl nur empfindlich stören. Einen solchen gemeinsamen kleinsten Nenner sollte in der Leitlinien- wie Komplementäronkologie jeder Kollege für sich persönlich vehement zurückweisen können.

Resümee

Der Tumormarkerverlauf ist eine weder von Skepsis noch Erfolgsdruck beeinflussbare neutrale Kennzeichnung des Erfolges oder Misserfolges einer Krebstherapie. Hieraus ergibt sich, dass akribisch terminierte und grafisch dokumentierte Verläufe von Tumormarkertitern möglicherweise jahrelange teure medizinische Studien verkürzen, wieder bezahlbar machen und aus bestimmtem Sichtwinkel sogar ersetzen: Eine Behandlung, die kontinuierlich oder schließlich exponentiell ansteigende Titer nicht verhindern kann, ist frustran und damit für den Patienten nutzlos. Eine Therapie, die schnell, also schon vor jeder bildgebenden Diagnostik ein kontinuierliches Absinken des Markertiters zur Folge hat, muss hingegen mit einer positiven Wirkung korrelieren. Geschieht dies bei bestimmten Behandlungen häufig, sehr häufig oder gar regelmäßig, könnte sich dies u.a. sogar als relevant für Sozialgerichtsverfahren zu Kostenübernahmen onkologischer Therapien erweisen, wenn es darum geht, ob sich strittige Behandlungsmethoden (als Ersatz für Leitlinienbehandlungen) als Erfolg versprechend erweisen (und sei dies nur durch Indizien belegt), falls aktuell noch keine jahrelang erhobenen / auszuwertenden Studienergebnisse zum Beleg ihrer Wirksamkeit vorlägen, die Aussagen zu den beiden ausschlaggebenden onkologischen Erfolgsparametern Time-to-Progress oder Überlebenszeit (-Verlängerung) erlauben würden.

Geht es nämlich sozialrechtlich nach dem dritten Kriterium des sog. Nikolausbeschlusses des BVerfG von 2005, eingearbeitet 2012 in das SGB-V, so stellen während einer Behandlungsmethode oder Methodenkombination regelmäßig über einen längeren Zeitraum hinweg sinkende Tumormarkertiter ausreichend justiziable Indizien für deren Wirksamkeit dar, insbesondere, wenn solche Verläufe wie beispielsweise im Rahmen von kapazitiven Radiofrequenz-Hyperthermieserien wiederholt oder regelmäßig auftreten – und dies unabhängig von der Art des Tumormarkers und unabhängig von den primären Pathohistologien der Erkrankten. Die Aussagen dieser Abhandlung in den Absätzen 1 – 14 werden in einem zweiten Teil durch eine umfangreiche Darstellung entsprechender Verläufe untermauert.

Autor: Dr. med. Wulf-Peter Brockmann, FA für Radiologie und Strahlentherapie Privatpraxis für individuelle Krebstherapie und -diagnostik, Institut OncoLight Beim Strohhause 34, 20097 Hamburg E-Mail: wpbrockmann@aol.com, www.oncolight.de

Quellen und Literaturangaben finden Sie in Teil II.

Tumormarker in der Krebstherapie – Geschätzt oder unter Wert verkannt?

Teil I: Ein Statement aus der täglichen onkologischen Praxis

Teil II: Bedeutung von Tumormarkern für eine individuelle Behandlung von Krebspatienten, herausgestellt durch unterschiedliche Fallbeispiele Wulf-Peter Brockmann

Falls im ersten Teil der Arbeit noch nicht ausreichend betont worden sein sollte, dass weder der erste noch dieser nachfolgende Teil auf alle Aspekte der Tumormarker-Diagnostik eingehen kann, sei hier noch einmal besonders hervorgehoben, dass sich dieser Artikel im Wesentlichen auf den Wert der Marker während des Verlaufes klinisch schon manifester solider Krebstumor-Erkrankungen in Bezug auf onkologische Behandlungen beschränkt. Die Arbeit soll genau hierauf ausgerichtet sein, ohne zur Diskussion beizusteuern, ob sich Tumormarker zur Erstdiagnostik bzw. zum Screening von Krebserkrankungen eignen könnten. Dieser zweite Teil der Ausarbeitung soll vielmehr dazu ermutigen, sich bei onkologischen Therapien mithilfe von verschiedenen klinischen, laborchemischen und nicht zuletzt auch bilddiagnostischen Kriterien zu diagnostischen Ergebnissen und hieraus resultierenden Behandlungen durchzuringen, die die Prognose der individuell zu behandelnden Patienten ständig weiter zu verbessern suchen. Da können im Einzelfall dem onkologisch tätigen, therapeutisch und diagnostisch nicht festgefahrenen, sondern nach allen Seiten hin offenen Arzt Assoziationen an eigene Erlebnisse mit anderen Patienten, das Erinnern an frühere Erkrankungsverläufe unter bestimmten Behandlungen und klinischen Bedingungen mit den daraus über Jahre hinweg resultierenden Daten deutlich mehr helfen als ein bloßer Griff nach Lehrbüchern oder der Vergleich einer komplizierten aktuellen Situation mit standardisierten Ergebnissen aus wissenschaftlichen Studien.

Die fünf größten Irrtümer gegenüber Tumormarkern

Zugunsten der ausführlichen Falldarstellung möchte ich auf die pauschalisierte Kritik an Tumormarkern nur kursorisch eingehen, da ihr polemisches Kalkül endgültig offensichtlich wird, wenn man beide Artikel dieser Abhandlung gelesen hat. Den ersten Teil mit dem Thema „Ein Statement aus der täglichen onkologischen Praxis“ können Sie kostenfrei in der Wissenschaftsredaktion des Forum Medizin Verlags anfordern (E-Mail: medwiss@forum-medizin.de).

„Tumormarker bringen nichts und sind oft nicht erhöht.“

Tumormarker sind im weiteren klinischen Verlauf bei allen Patienten wertvoll, bei denen sie präoperativ erhöht waren. Insofern spielt eine mangelnde Titererhöhung bei anderen Patienten zu diesem Zeitpunkt keine wertmindernde Rolle. Außerdem sind sie in der Mehrzahl der Fälle, bei denen sie typischerweise als erhöht gelten, auch tatsächlich erhöht. Darüber hinaus gibt es weitere Marker im Serum oder Plasma, die zwar im Hinblick auf die Tumor-Pathohistologie nicht typischerweise erhöht sind, aber bei hartnäckiger Suche herausgefunden und dann für den Patienten genauso sinnvoll kontrolliert werden können wie ein typisch positiv detektierter Marker. Hierzu zählen das TPA oder das M2-PK (mit entzündungsbedingten Einschränkungen).

„Tumormarker stimmen mit der Realität häufig gar nicht überein.“

Dass sich mit Tumormarkertitern leider nicht immer die Realität onkologischer Situationen abbilden lässt, ist bedingt durch die Vielschichtigkeit der begleitenden Gegebenheiten und gilt in der Medizin auch für viele andere diagnostische Maßnahmen.

Solche eigentlich allgemein bekannten und trotzdem nolens volens akzeptierten Einschränkungen in Bezug auf ihre Treffsicherheit mit Spezifität und Sensitivität beziehen sich eben nicht nur auf Tumormarker, da die Medizin (zum großen Bedauern des Autors) eben keine exakte Naturwissenschaft darstellt, sondern nur eine Kunde, also eine Wissenschaft auf empirischer Basis.

Trotzdem ist die Treffsicherheit von Tumormarkern bei sensiblem Umgang mit ihnen ausreichend hoch, um sie zum Nutzen von Krebspatienten und insbesondere unter Berücksichtigung weiterer Daten, insbesondere weiterer Laborwerte, sinnvoll einzusetzen.

„Positive Tumormarker findet man doch bei diesen speziellen Tumoren sowieso nie. Warum also suchen?"

Zwar findet man positive Tumormarker bei manchen Tumoren selten; aber auszuschließen sind sie niemals so kategorisch, wie man dies leider immer wieder glauben machen möchte. Mag die Vergeblichkeit dieser Suche auf manche Tumor-Pathohistologien sogar recht regelmäßig zutreffen, spielt dies jedoch bei der Mehrheit der Pathohistologien von Krebstumoren keine Rolle, da es für die überwiegende Anzahl solider Krebsformen eben doch positive Marker oder Ersatzmarker (M2-PK) gibt, wenn man nur ausreichend lange sucht. Dass es selbstverständlich immer wieder einzelne Patienten gibt, die gar keine positiven Tumormarker aufweisen – d. h. auch schon präoperativ nicht – schmälert den Wert solcher Marker nicht grundsätzlich und sollte niemanden entmutigen: Es finden sich auch bei Karzinomerkrankungen ohne typische Tumormarker immer noch viele Patienten, für die sich eine weitergehende Suche lohnt. Anhand der letztlich dann doch noch gefundenen Marker kann die Evidenz von Therapieerfolgen oder -misserfolgen zum Wohle der Patienten häufiger und schneller kontrolliert werden, als dies per Schnittbildverfahren möglich wäre.

„Tumormarker-Untersuchungen sind viel zu teuer. Die sprengen das Budget meiner Praxis und sind wirtschaftlich nicht vertretbar!"

und

„Tumormarker darf ich ja gar nicht ausreichend oft kontrollieren. Und ohne regelmäßige Kontrollen sind sie doch eh nutzlos."

Die beiden Aussagen, Tumormarker-Untersuchungen seien viel zu teuer und sprengten daher das Budget der Überweiser, und man dürfte Tumormarker gar nicht ausreichend häufig kontrollieren, weshalb sie ohnehin nutzlos wären, sind typische und weit verbreitete, vielleicht gar gezielt in Umlauf gebrachte Halbwahrheiten: Im Hinblick auf die Kosten aktueller und unzweifelhaft wertvoller Immuntherapien mit Antikörpern und Hemmstoffen von Tausenden Euro monatlich entsprechen die Kosten von SerumTumormarker-Kontrollen nicht einmal dem berühmten Tropfen auf dem heißen Stein. Ob sie ein Kassenarztbudget sprengen und wie häufig sie pro Quartal gegenüber den Gesetzlichen Krankenkassen abrechnungsfähig sind, sagt überhaupt nichts über ihren Wert an sich aus, sondern gibt allenfalls Raum für kritische Gedanken, die den Gemeinsamen Bundesausschuss für Ärzte und Krankenkassen (GBA) betreffen, der diesen Irrglauben mit solchen Forderungen und Ergebnissen seiner Politik selbst herbeigeführt hat bzw. immer noch fördert. Käme man den Forderungen des GBA nach Limitierung ihres Einsatzes stringent nach und würden sich daher bei Kassenpatienten sinnvolle Tumormarker-Kontrollen tatsächlich verbieten, entstünden gleichzeitig extrem hohe und eventuell unnötige onkologische Pharmaziekosten, falls deren teuerste Medikamente schon seit Wochen nicht mehr die erhoffte Wirkung erzielten.

Wäre es nicht eine mindestens ebenso einzufordernde Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses, letztgenannten Missstand zu beheben? Wäre der einzige Beweggrund des GBA, eine sinnvolle Tumormarker-Diagnostik bis in die Sinnlosigkeit hinein auszudünnen, tatsächlich nur die Ausschöpfung eines Einsparpotenzials, würde er sich insofern selbst konterkarieren. Es fällt einem unbefangenen Beobachter schon ein wenig schwer, sich dagegen zu wehren, so unökonomisch gedeckelte finanzielle Ressourcen unseres Gesundheitswesens einseitig und gleichzeitig nicht ganz unbeabsichtigt in Richtung Pharmazie kanalisiert zu sehen.

Die Fallbeispiele im Einzelnen

Fall 1 – Beispiel für eine mehrfache, rechtzeitige Bilddiagnostik mit umgehender, allein schon lokal ausreichender Therapie dank der Beachtung minimaler Tumormarker-Titererhöhungen, die sich innerhalb des Normbereiches vollzogen, sowie für einen diskrepanten Tumormarkerverlauf während des zuletzt nicht mehr zu stoppenden Metastasierungsprogresses.

Daten: L.-S., U., geb. 12/70, verst. 06/17.

Z.n. Mammakarzinom-OP re., triple neg., ohne adjuvante Maßnahmen (Pat.Ablehnung) mit BET 02/14

Die Erstvorstellung erfolgte 06/14 mit der Frage nach einer individuellen adjuvanten Therapie nach Mamma-Ca. 08/14 dann neuerliche Vorstellung, jetzt aber mit einem tastbaren riesigen lokalen axillären Tumorrezidiv rechtsseitig (Durchmesser > 13 cm). Die Patientin lehnte kategorisch jede Form einer systemischen Chemotherapie ab. Die anschließende weiterführende Schnittbilddiagnostik (MRTUntersuchung mit KM-Gabe i. v., prätherapeutisch im September 2014 und postradiotherapeutisch im Oktober 2014) sowie der weitere klinische Verlauf bis etwa August 2016 (in hervorragender, praktisch uneingeschränkter Lebensqualität ohne lästige Therapienebenwirkungen) geht aus den nachfolgenden kursorischen Tabellen genauso hervor wie die für diese Publikation wichtige enge Korrelation der beiden positiven Serumtumormarker CA 125 und CA 15-3 mit den zugrunde liegenden vielfältigen Behandlungen sowie den jeweils zuvor angefertigten Bildgebungen.

Erst ab etwa Ende September / Anfang Oktober 2016 kam es zu einer klinischen Verschlechterung mit zuletzt neuerlicher Lebermetastasierung und zuvor solitärer Pankreaskopfmetastase. Fachärztlicherseits wurden weitere Strahlentherapiemaßnahmen und ein palliativ operatives Vorgehen ebenso abgelehnt wie (weiterhin seitens der Patientin) eine systemische Chemotherapie; Ausnahme: Lowdose-Behandlungen in Kombination mit lokoregionären Elektrohyperthermien.

Es fanden jedoch zwischen Oktober 2016 und Januar 2017 noch drei auswärtige gezielte Chemoembolisationen der Leber ohne ausreichende Miteinbeziehung der Pankreaskopfmetastase und ohne Berücksichtigung der vorliegenden Chemosensitivitätstestung statt. Hierunter kam es allerdings nach der dritten Perfusion mit Chemotherapie-bedingten akuten Nebenwirkungen zu persistierenden Kortison-assoziierten ubiquitären Muskelparesen, insbesondere auch beider Arme und Beine aufgrund einer angeborenen Myopathie mit absoluter Minderung der Lebensqualität der Patientin. Weitere Therapiemöglichkeiten gegenüber einer nun auch noch aufgetretenen Lungenmetastasierung und knöchernen Metastasen, unter anderem an der Schädelbasis, zusammen mit der jetzt stark ausgeprägt progredienten Lebermetastasierung bestanden daher nicht mehr. Die Patientin verstarb im Juni 2017.

Bezüglich des Tumorprogresses muss wohl von einem besonders malignisierten Zellklon als auslösendem Moment einer zunehmenden Therapieresistenz ausgegangen werden, der sich von den übrigen Tumorzellen insoweit unterschied, als seine Exprimierung von Ca 15-3 ständig zunahm, während der Ca 125-Titer des übrigen Tumorgeschehens noch überraschend lange relativ konstant blieb (s. Abb. 1).

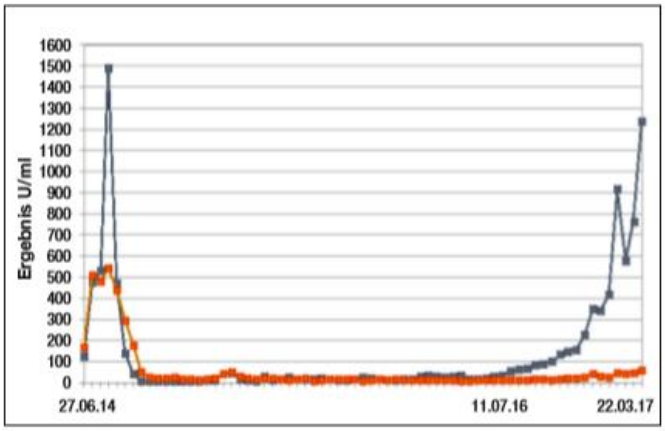


Abb. 1: Zuletzt stark diskrepanter Tumormarkerverlauf betreffend Ca 125 (graue Linie) und Ca 15-3 (orange Linie) zwischen 07/16 und 03/17

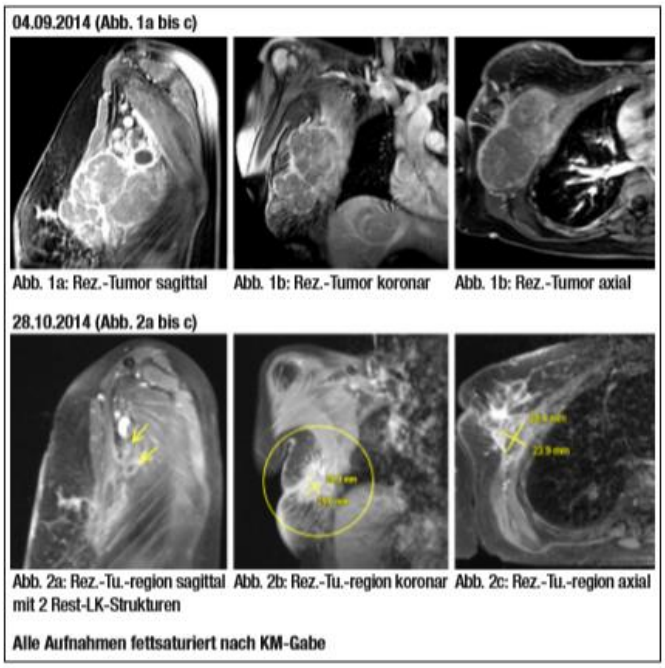


Abb. 2: MRT-Befund des axillären Mamma-Tumorrezidivs prä- und posttherapeutisch (Behandlung: hyperfraktioniert-akzelerierte Photonentherapie in Kombination mit Lowdose-Chemotherapie und simultaner Elektrohyperthermie)

27.06.14	Ca 125:	127,0 U/l	Ca 15-3:	170,0 U/l	auswärtiger Wert vor Therapiebeginn	
12.08.14	Ca 125:	475,0 U/l	Ca 15-3:	508,0 U/l	MRT 04.09.14:	Progress axillär → →
22.09.14	Ca 125:	470,0 U/l	Ca 15-3:	439,0 U/l	Radiatio * + 09. – 10./14	3 Chemoperfusionen: 21.08., 06.11., 04.12.14
29.10.14	Ca 125:	9,6 U/l	Ca 15-3:	49,6 U/l	MRT 28.10.14:	sehr gute Teilremission
12.01.15	Ca 125:	10,2 U/l	Ca 15-3:	17,4 U/l	PET-CT „oB" → 04/15	3 DC-Therapie-Impfungen 02. – 04./15
25.05.15	Ca 125:	40,8 U/l	Ca 15-3:	40,8 U/l	PET-CT: 2 Lungen-Metastasen 06/15	→ Radiatio * 06/15
20.07.15	Ca 125:	17,0 U/l	Ca 15-3:	29,9 U/l	→ im Thorax-CT fast Vollremission	
18.08.15	Ca 125:	9,4 U/l	Ca 15-3:	15,1 U/l		
07.09.15	Ca 125:	29,5 U/l	Ca 15-3:	20,8 U/l	PET-CT: 1 mediast. Metastase 06/15	→ Radiatio * 06/15
12.10.15	Ca 125:	12,1 U/l	Ca 15-3:	19,9 U/l	erneute Remission (Tumormarker)	
03.11.15	Ca 125:	15,5 U/l	Ca 15-3:	18,1 U/l	* jede Radiatio als Chemo-Radioth. (Metavect.-Analyse)	
17.11.15	Ca 125:	*24,3 U/l	Ca 15-3:	10,5 U/l	+ 3 Chemoperfusionen: 12.11.15, 10.12.15 u. 14.01.16	
23.12.15	Ca 125:	15,4 U/l	Ca 15-3:	15,1 U/l	– * wohl Chemoperfusions-bedingter Ca 125 Anstieg wegen Peritonealreizung beim abdominalen Perfusionsteil	
28.12.15	Ca 125:	11,5 U/l	Ca 15-3:	15,4 U/l		
04.01.16	Ca 125:	12,2 U/l	Ca 15-3:	16,9 U/l		
18.01.16	Ca 125:	*26,0 U/l	Ca 15-3:	9,9 U/l	Vollremission angestrebt:	
25.01.16	Ca 125:	*19,1 U/l	Ca 15-3:	12,8 U/l	→ 3 x Fiebertherapie	
01.02.16	Ca 125:	18,5 U/l	Ca 15-3:	15,1 U/l	Feb. bis März 2016	
15.02.16	Ca 125:	14,1 U/l	Ca 15-3:	14,4 U/l		
29.02.16	Ca 125:	13,9 U/l	Ca 15-3:	15,7 U/l	aber:	
14.03.16	Ca 125:	16,6 U/l	Ca 15-3:	13,6 U/l	Tumormarkerverlauf nicht so wie erhofft	
29.03.16	Ca 125:	16,8 U/l	Ca 15-3:	10,7 U/l		
19.04.16	Ca 125:	27,5 U/l	Ca 15-3:	13,8 U/l		
25.04.16	Ca 125:	34,5 U/l	Ca 15-3:	13,4 U/l	PET-CT mit solitärer Lu.-Metastase re. UL	
02.05.16	Ca 125:	31,2 U/l	Ca 15-3:	11,5 U/l	und solitärer Leb.-Metastase Segm. V	
11.05.16	Ca 125:	*25,6 U/l	Ca 15-3:	11,4 U/l	– Cyberknifetherapie + Organbestrahlg.	
19.05.16	Ca 125:	*28,0 U/l	Ca 15-3:	10,9 U/l	plus EHY* u. LDC*	
13.06.16	Ca 125:	*34,9 U/l	Ca 15-3:	9,6 U/l	– * länger persistierend wohl gegen Peritonal-	
27.06.16	Ca 125:	15,0 U/l	Ca 15-3:	9,5 U/l	reizung aufgrund Ganzleberradiatio	
04.07.16	Ca 125:	16,2 U/l	Ca 15-3:	12,0 U/l		
11.07.16	Ca 125:	19,5 U/l	Ca 15-3:	10,7 U/l		
26.07.16	Ca 125:	27,3 U/l	Ca 15-3:	12,0 U/l		
01.08.16	Ca 125:	35,0 U/l	Ca 15-3:	13,5 U/l	PET-CT mit solitärer LK.-Metastase am	
22.08.16	Ca 125:	53,2 U/l	Ca 15-3:	14,1 U/l	Pankreaskopf wegen Vorbestrahlung	
29.08.16	Ca 125:	62,1 U/l	Ca 15-3:	12,7 U/l	keine weitere Radiatio möglich →	
05.09.16	Ca 125:	65,8 U/l	Ca 15-3:	13,6 U/l	Vorstellung zu OP und Darmverlagerung,	
04.10.16	Ca 125:	133 U/l	Ca 15-3:	16,1 U/l	chirurgischerseite abgelehnt; →	
31.10.16	Ca 125:	155 U/l	Ca 15-3:	19,5 U/l	Frankfurt (10/17 u. 11/17 u. 01/18) mit	
09.11.16	Ca 125:	225 U/l	Ca 15-3:	23,6 U/l	arteriellen Leber-Chemoperfusionen *	
02.12.16	Ca 125:	349 U/l	Ca 15-3:	40,4 U/l	mit kurzzeitigen Senkungen des Ca 15-3	
02.01.17	Ca 125:	341 U/l	Ca 15-3:	31,2 U/l	bei unaufhaltsamen Anstieg des Ca 125	
16.01.17	Ca 125:	416 U/l	Ca 15-3:	23,7 U/l	und Zunahme der Lebermetastasierung,	
30.01.17	Ca 125:	915 U/l	Ca 15-3:	46,9 U/l	neu aufgetretenen Lungenfiliae und	
24.02.17	Ca 125:	576 U/l	Ca 15-3:	42,7 U/l	ossären Metastasen bis zum	
22.03.17	Ca 125:	761 U/l	Ca 15-3:	46,8 U/l	Tode der Pat. 06/17	
22.03.17	Ca 125:	1.235 U/l	Ca 15-3:	56,8 U/l	* ohne Stopflow, ohne abdominale Oxygenierung, ohne simultane Hyperthermie u. ohne Chemorefiltration im Gegensatz zu denen in 08/14, 11/14 u. 12/14 sowie 11/15, 12/15 u. 01/16	

Abb. 3: Korrelation zwischen Therapieerfolg und -misserfolg unterschiedlichster individueller antitumoraler Behandlungen und den beiden positiven Serumtumormarkern Ca 125 und Ca 15-3. ***Legende:*** *LDC = Lowdose-Chemotherapie, DC-Impfungen = Impfungen mit Dendritischen Zellen (GMP-Zubereitung unter Verantwortung des Autors im Reinraumlabor in Duderstadt). Die ersten 6 Chemoperfusionen (3× in 2014 und 3× in 2015/2016) als ORCP's im Helios-Hanseklinikum, Stralsund (unter anderem die Abteilung für Gefäßchirurgie), gemäß „Liquid Biopsy"-Chemosensitivitätstestung, Institut Metavectum, Hamburg; die letzten drei in der Universitätsklinik Frankfurt (Abt. Intervent. Radiologie)*

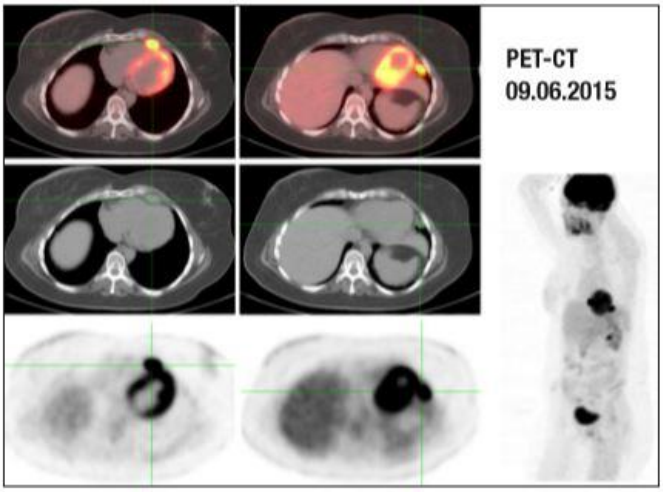


Abb. 4: PET-CT-Korrelation mit erstem Tumormarkeranstieg (noch im Normbereich) mit einer kleinen Metastase präkardial und intrathorakal epiphrenisch, beide umgehend per Cyberknife dauerhaft beseitigt.

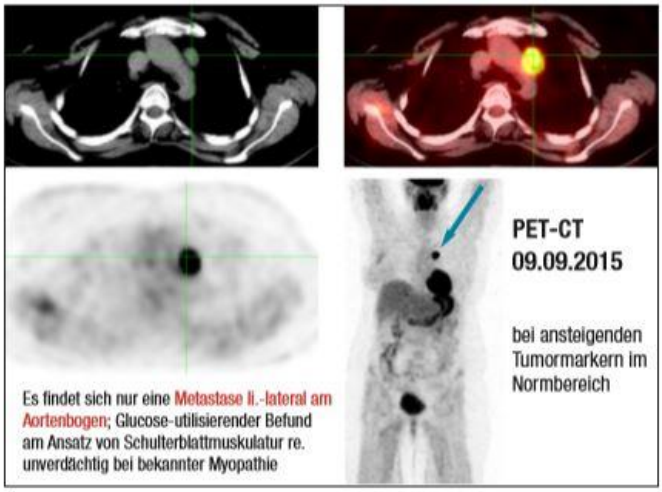
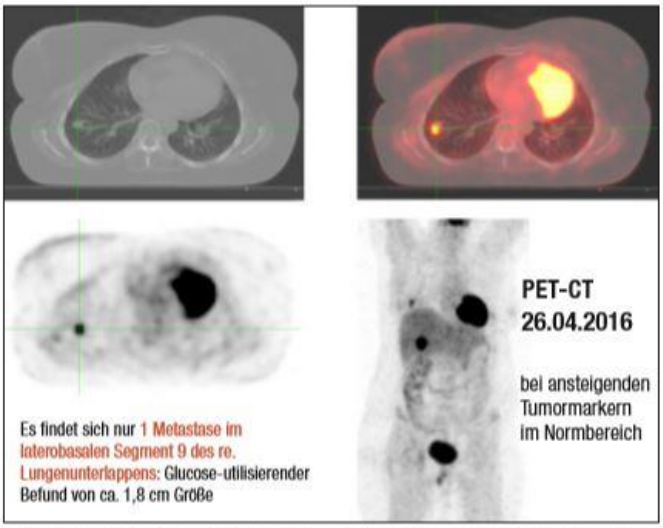


Abb. 5: PET-CT-Korrelation mit zweitem Tumormarkeranstieg (ebenfalls noch im Normbereich) mit einer mediastinalen Metastase am Aortenbogen, umgehend per Cyberknife dauerhaft beseitigt



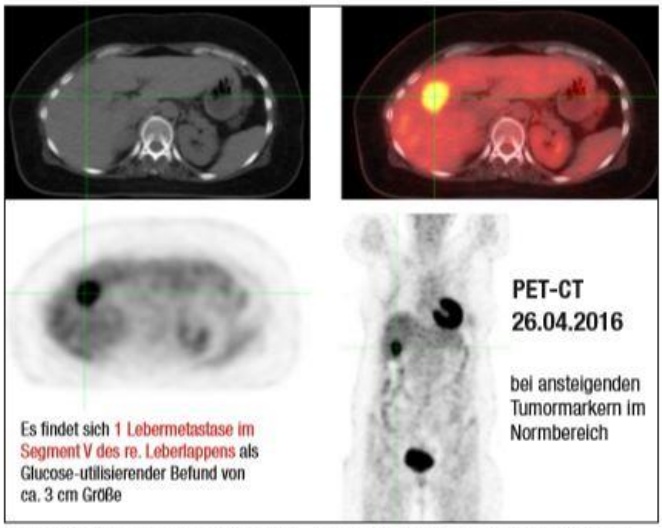


Abb. 6a und 6b: PET-CT-Korrelation mit drittem Tumormarkeranstieg (wiederum noch innerhalb des Normbereichs), mit einer einzelnen Lungenmetastase und einem einzelnen Leberherd, beide umgehend per Cyberknife dauerhaft beseitigt. Eine spätere neue Lungen- und Lebermetastasierung nahm nicht von diesen beiden Bereichen ihren Ausgang. Dabei ist hervorzuheben, dass nur geringe Titererhöhungen im unteren/mittleren Normbereich insbesondere des regelmäßig kontrollierten Ca 15-3 umgehend FDG-PET-CT's veranlassen ließen, und die so detektierten oligometastatischen Befunde ohne Zeitverzug Cyberknife-Behandlungen zur Folge hatten, was sicherlich den bemerkenswert langen klinischen Verlauf in praktisch uneingeschränkter Lebensqualität über zweieinhalb Jahre hinweg erst ermöglicht haben dürfte.

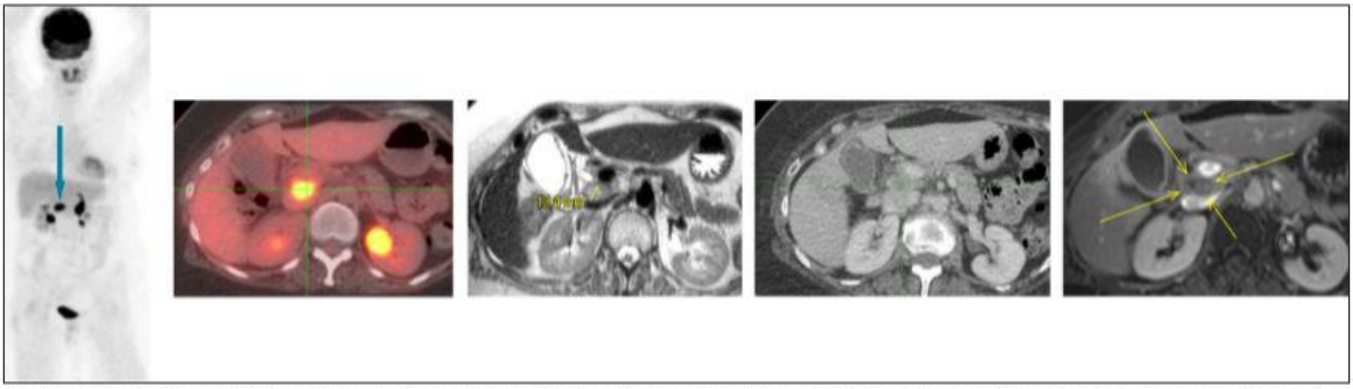


Abb. 6c: Neu aufgetretener Pankreaskopfbefund, nicht mehr lokal behandelbar wegen vorheriger Strahlentherapien und daraus resultierender etwaiger Dosisspitzen

Fall 2 – Beispiel für (Darm-)Infekt-bedingte M2-PK-Titererhöhung bei Mamma-Karzinom-Patientin kurz nach adjuvanter Tumortherapie.

Daten: H.S., geb. 06/80

Z.n. BET 05/2016 bei bifokalem, gut differenziertem Mammakarzinom li. (T1b, N0, M0, L0, V0, Er+, Pr+, Her-)

Die Tumormarker Ca 15-3 und Ca 125 wurden präoperativ nicht getestet und waren postoperativ vor adjuvanter Behandlung negativ. M2-PK als möglicher Ersatztumormarker im Vollblut wurd erstmalig direkt nach adjuvanter Strahlentherapie geringfügig positiv dokumentiert (23,9 U/ml), eventuell aufgrund einer lokalen radiogenen Reizsituation.

Die Therapie bestand aus einer hyperfraktioniert-akzelerierten Nachbestrahlung der linken Brust unter Lowdose-Chemotherapie gemäß Metavectum-Chemosensitivitätsanalyse im Sinne einer Liquid Biopsy (molekularbiologisch/molekulargenetisch dank Serum-Rückstellmuster nachprüfbar determiniert). Nach Therapieende unternahm die Patientin eine Studienreise nach Nepal. Anschließende M2-PKTiter-Erhöhung: 50,9 U/l. Positive M2-PK-Kontrolle im Stuhl; insofern keine Tumor-/Metastasen-bedingte M2-PK-Erhöhung im Plasma, sondern intestinal-infektiös bedingt im Rahmen des fernöstlichen Auslandsaufenthalts. Nach antibiotischer Behandlung negative Stuhlprobe und entsprechendes Absinken des M2-PK-Titers bei negativer FDG-PET-CT-Untersuchung. Bislang weiterhin unauffällige Nachsorge-Untersuchungen. Statt systemischer medikamentöser adjuvanter Maßnahmen (Ablehnung auch antihormoneller Behandlungen seitens der Patientin) nur unregelmäßige moderate Ganzkörper-Hyperthermien zur Verbesserung der zellulären Immunlage.

Datum	M2-PK-Titer im Plasma
18.01.17	23,9
01.02.17	50,9
13.02.17	19,7
23.03.17	11,8
17.10.17	5,5
01.02.18	8,3
28.05.18	12,4
01.08.18	14,8
26.10.18	10,3

Abb. 7a: M2-PK Plasmatiter-Verlauf in Zahlen

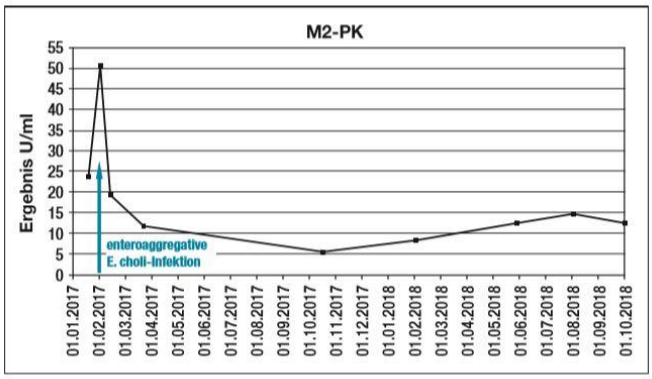


Abb. 7b: M2-PK Plasmatiter-Verlauf als Diagramm

Fall 3 – Beispiel für größtenteils Lymphom-bedingte M2-PK-Titer-Erhöhung vor Thera pie beginn mit oberer Abschnittsbestrahlung (erste Serie), nach Strah lentherapie der zwei ten Serie (untere Abschnittsbestrahlung) stark rückläufig.

Daten: P.C., geb. 03/88, M. Hodgkin, Std. IIIa, mit B-Symptomatik und großen, teils konfluierenden* Lymphknotenpaketen re.-zervikal, mediastinal* und subphrenisch paraaortal

Nachdem der Patient seinen schon bekannten M. Hodgkin re.- zervikal mehrere Jahre lang nur mit Vitamin C und vergleichbaren Maßnahmen hatte auswärtig behandeln lassen, lehnte er weiterhin Volldosis-Chemotherapien kategorisch ab, akzeptierte aber folgende individuelle Behandlungskombination nach Durchführung eines positiven PET-CT´s mit hyperfraktioniert-akzelerierter

Strahlentherapie des oberen Körperabschnitts (supraphrenisch), kombiniert mit Elektro hyperthermie und Insulin-potenzierter Chemo therapie, sowie anschließender unterer Abschnittsbestrahlung in gleicher Behandlungskombination: hierunter Abfall des M2PK-Titers von vor Beginn des zweiten Therapieteils (ca. 220 U/ml) auf knapp über 20 U/ml bei Strahlentherapieende. Patient bleibt unter radiologischer / radio onkologischer Nachsorge-Kontrolle.

Datum	Ergebnis U/ml
21.01.19	220,5
04.02.19	58,9
26.02.19	31,4
18.03.19	21,0

Abb. 8a: M2-PK Plasmatiter-Verlauf in Zahlen

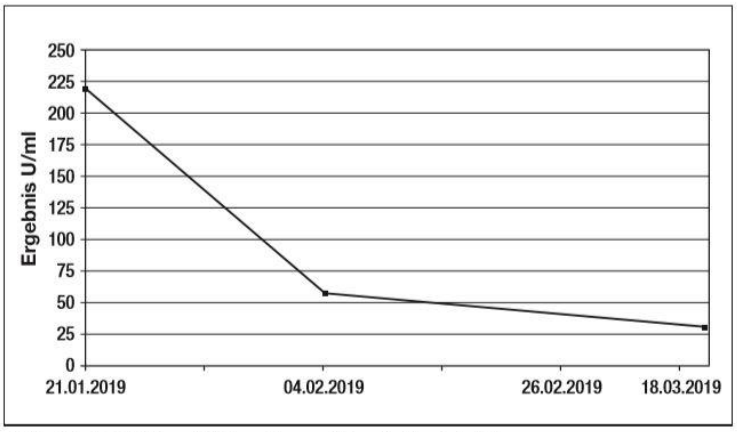


Abb. 8b: M2-PK, zeitlicher Plasmatiter-Verlauf als Diagramm

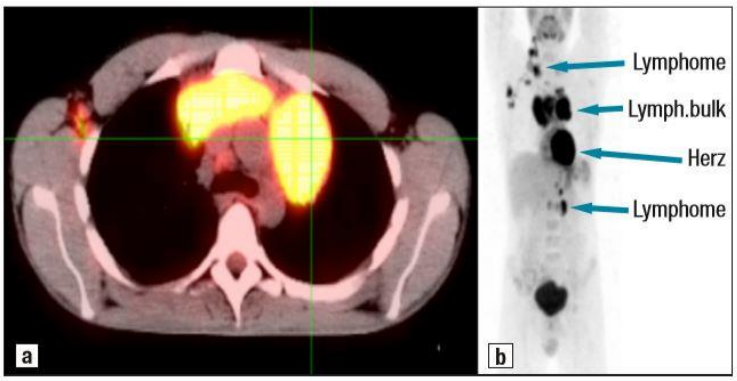


Abb. 9a (CT), 9b (PET): Mediastinaler Lymphom-Bulk

Fall 4 – Beispiel für Tumormarker-kontrollierte, erfolgreiche Langzeittherapie bei jungem Palliativpatienten mit Lebermetastasen und paraaortaler Bulk-Metastasierung mit letztlich wieder möglicher operativer R0-Resektion (retroperitoneal und hepatisch) und entsprechender Therapieziel- bzw. Prognoseänderung (palliativ → fakultativ kurativ)

Daten: B.E., geb. 06/91

Z.n. Hoden-Ca (Keimdrüsentumor) mit Bulk-Metastase retroperitoneal

re.-paraaortal.

Unter Volldosis-Chemotherapie erfolgte von Januar bis März 2018 (in Rumänien) nur eine zögerliche Verkleinerung einer großen retroperitonealen Metastase (> 18 cm auf etwa 8 cm) bei Vena cavaThrombose und Auftreten mehrerer Le ber metastasen. Die folgende Therapie (durchgeführt in Hamburg) bestand aus hyperfraktioniertakzelerierter Lowdose-Ganzleber-Photonenbestrahlung plus hyperfraktioniert-akzeleriertem Photonenboost der Retroperitonealmetastase, simultan und postradiotherapeutisch kombiniert mit Insulin-potenzierter Lowdose-Chemotherapie und Elektrohyperthermie. Dies führte zu einem Absinken des Tumormarkertiters AFP bis in den Normbereich. Daraufhin erfolgte eine operative Lebermetastasenentfernung und Resektion des retroperitonealen makroskopischen „Tumorrestes" unter teilweisem Vena cava-Ersatz.

Pathohistologische Tumorzellfreiheit in allen Präparaten, auch in der Leber, bewies das hervorragende präoperativ erzielte Ergebnis.

Datum	Ergebnis
27.02.18	27,9
05.03.18	27,6
27.03.18	22
30.04.18	16,4
06.06.18	14,4
19.06.18	13,1
19.07.18	10,1
07.08.18	9,8
21.08.18	10
10.09.18	9,4
09.10.18	6,8
21.11.18	8,8
28.01.19	5,3
05.02.19	5,3

Abb. 10a: AFP-Serumtiter-Verlauf ab hiesigem Therapiebeginn (Hamburg) 02/18 bis zur Metastasenresektion 02/19 in Zahlen

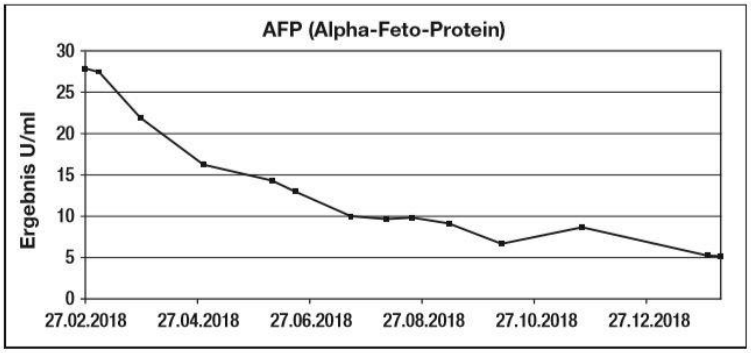


Abb. 10b: Zeitlicher Verlauf des AFP-Serumtiters zwischen hiesigem Therapiebeginn in 02/18 bis zur OP 02/19 als Diagramm

Fall 5 – Beispiel einer allein inflammatorisch induzierten M2-PK-Plasmaerhöhung bei einem Patienten mit Z.n. GIST-R0-Resektion in Magenregion.

Daten: W.S., geb. 01/70

Z.n. laparoskopischer Magenteilresektion wegen GIST (GastroIntestinaler Stroma-Tumor, 6,5 cm im Durchmesser) in 11/17; Relaparotomie 06/18 wegen Tumorrezidiv-Verdachts im PET-CT, operativ nicht bestätigt.

Nach Praxis-Erstvorstellung 09/18 und blande erhöhtem M2-PKTiter zeigte sich nachfolgend eine deutlichere Erhöhung und es folgte ein nochmaliges PET-CT (10/18) mit hochgradigem Verdacht

auf Lungenmetastasierung linksseitig. Nachts erfolgte, kurz vor dem jüngsten PET-CT, bei Refluxösophagitis infolge großer Magenhernie ein Vomitus im Schlaf, und es bestand Verdacht auf Aspiration in der Genese einer direkt nachfolgenden Pneumonie mit stundenlangem Hustenreiz. Es folgte eine erfolgreiche, zweiwöchige antiinflammatorische Behandlung mit Ezrin (Gepon®).

In zwei kurzen darauf nachfolgenden Kontroll-CTs (durchgeführt 11/18 und 03/19) zeigten sich unauffällige Lungenbefunde und parallel ein Absinken des M2-PK-Titers, jedoch (noch) nicht bis in den Normbereich, am ehesten wegen der persistierenden Refluxösophagitis.

Datum	Ergebnis
31.08.18	21,9
01.10.18	36,5
25.10.18	36,1
06.11.18	62,7
18.02.19	42,7

Abb. 11a: M2-PK Plasmatiter-Verlauf in Zahlen

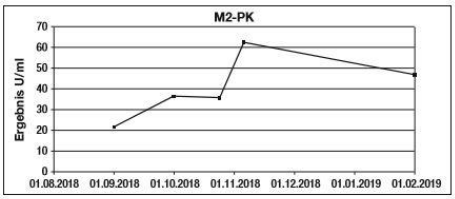
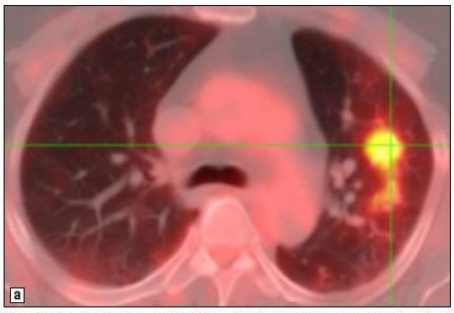


Abb. 11b: M2-PK Plasmatiter-Verlauf als Diagramm



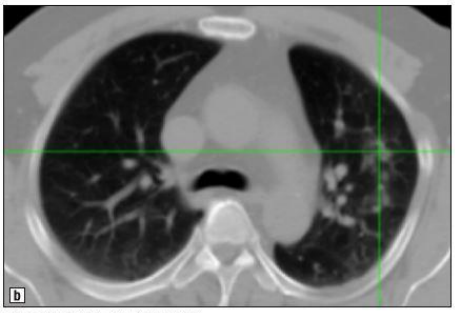


Abb. 12a und 12b: Onco-PET-CT vom 16.10.2018, Metastasenverdacht im FDG-Onco-PET-CT (li. OL, Karinahöhe)

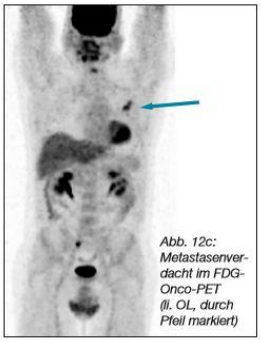


Abb. 12c: Metastasenverdacht im FDG-Onco-PET (li. OL, durch Pfeil markiert)

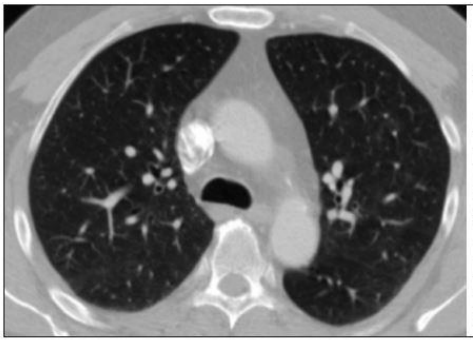


Abb. 12d: Kontrastmittel-CT des Thorax vom 06.11.2018 ohne jegliche persistierenden Infiltrationen oder gar Rundherde im vormals aspirationspneumonitisch alterierten li. Lungenoberlappen oder anderweitig pulmonal; identischer Befund am 05.03.2019 ohne Metastasen- oder Lokalrezidiv-Verdacht im KM-CT von Thorax und Abdomen nach 12 subkutanen Gepon®- bzw. Ezrin-Injektionen

Fall 6 – Beispiel einer zunehmenden Serum-Ca 19-9 Titererhöhung bei regredientem Tumorgeschehen unter bzw. nach Kombinationstherapie einer singulären Lebermetastase eines Pankreaskarzinoms.

Daten: W.B., geb. 08/46 mit Pankreaskopf-Karzinom (cT2, cN2, pM1<Leber>)

Z.n. explorativer Laparotomie 11/18 ohne chirurgische Kausaltherapie, nur unter Probeexzisionen aus einer singulären Lebermetastase (Segment III) bei lokal begrenztem Pankreaskopf-Karzinom.

Wegen fehlender weiterer Malignomausbreitung im ersten PET-CT (01/19) erfolgte die Planung eines auswärtigen nochmaligen chirurgischen Therapieversuchs für März /April 2019, falls die Patientin bis dato ohne Tumorprogress bleiben sollte. Tumormarker Ca 19-9 und M2-PK sind zwar aktuell noch ansteigend, anscheinend ist dies aber (post-)therapeutisch bedingt, da im aktuellen FDG-PETCT das Fehlen der Lebermetastase und eine diskrete Verkleinerung / Verminderung und Glukoseutilisation / Strahlungsintensität im Primärtumor auffällt. Die fakultative kurative OP ist jetzt für Ende April 2019 geplant, falls auch dann das aktuelle Leber-MRT keine weiteren Metastasen erkennen lässt. Aktuelle Therapie bis 02/19: hyperfraktionierte Ganzleber-Photonentherapie plus Metastasenboost in Segment III sowie gleichartige Photonentherapie des
Pan kreaskopftumors, in simultaner Kombination mit Insulin-potenzierter Lowdose-Chemotherapie gemäß Chemosensitivitätsergebnis (Institut Metavectum, Hamburg).

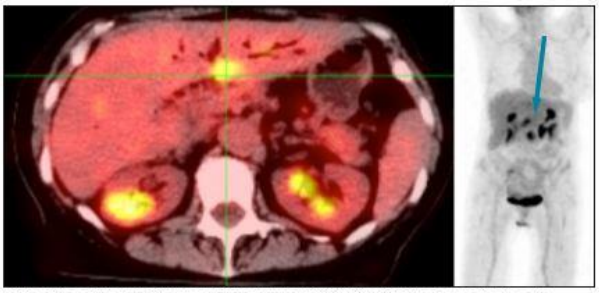


Abb. 13a, 13b: FDG-Onco-PET-CT vom 30.01.2019 Lebermetastase in Segment III (durch Fadenkreuz in 13a und blauen Pfeil in 13b markiert)

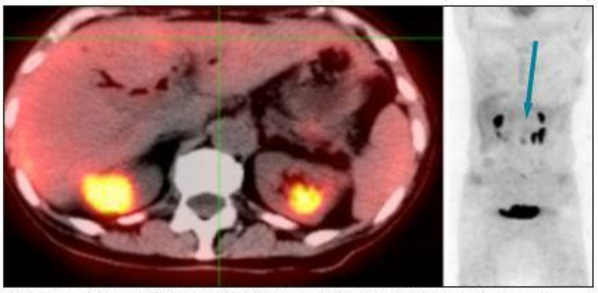


Abb. 13c, 13d: FDG-Onco-PET-CT vom 18.03.2019 Lebermetastase in Segment III nicht mehr nachweisbar (s. blauen Pfeil)

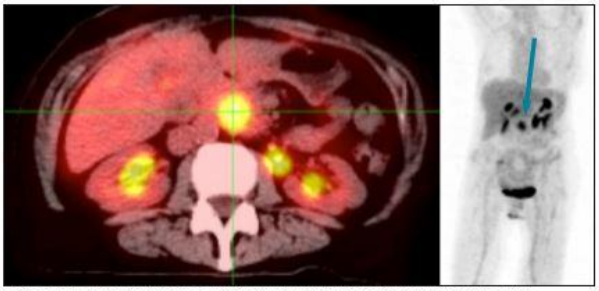


Abb. 14a, 14b: FDG-Onco-PET-CT vom 30.01.2019, Primärtumor im Pankreaskopf durch Fadenkreuz in 14a und blauen Pfeil in 14b markiert

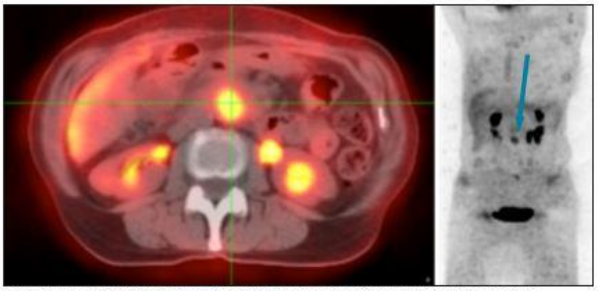


Abb. 14c, 14d: FDG-Onco-PET-CT vom 18.03.2019, Primärtumor im Pankreaskopf durch Fadenkreuz in 14c und blauen Pfeil in 14d markiert

Datum	Ergebnis
05.12.18	91,2
11.02.19	28,1
25.02.19	27,4
28.02.19	37
14.03.19	96,7

Abb. 15a: M2-PK Plasmatiter-Verlauf in Zahlen (U/ml)

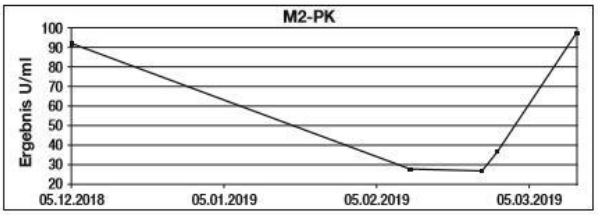


Abb. 15b: M2-PK Plasmatiter-Verlauf als Diagramm

Datum	Ergebnis	Datum	Ergebnis
05.12.18	527	28.01.19	470
17.12.18	355	04.02.19	597
02.01.19	318	11.02.19	535
10.01.19	429	25.02.19	537
14.01.19	328	28.02.19	646
21.01.19	448	14.03.19	971

Abb. 15c: Ca 19-9 Serumtiter-Verlauf in Zahlen (U/ml)

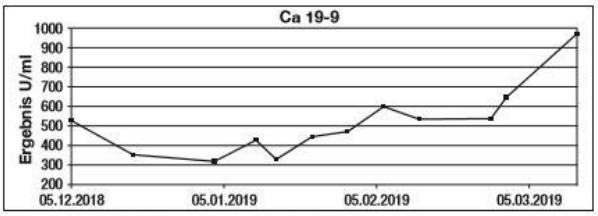


Abb. 15d: Ca 19-9 Serumtiter-Verlauf als Diagramm

Schlussbemerkungen

Die Konsequenzen, die sich für eine weiterführende Diagnostik, Therapie(änderung) und Prognose aus dem Verlauf von Tumormarkern ergeben, insbesondere wenn Titererhöhungen auch inflammatorisch (mit)bedingt sein könnten, müssen immer im Kontext a) mit der jeweiligen klinischen Symptomatik des Patienten wie beispielsweise einem möglichen Tumorzerfallsfieber unter

(Strahlen-)Therapie, b) mit CRP-Erhöhungen ohne direkten Anhalt für einen Infekt (Tumorentzündung!) und c) mit anderen Labor- und Blutbildparametern (Lymphozyten-Subtypisierung mit erhöhten T-reg. Lymphozyten) diagnostisch verwertet werden. Außerdem müssen a, b und c zusätzlich noch kumulativ in Synopse mit Behandlungsform, Primärtumorerkrankung und Krankheitsstadium sowie bildgebenden Verfahren – insbesondere PET-CT – betrachtet werden, um letztlich ausreichend valide Aussagen zu Tumorprogress und -regress oder stabilem Verlauf zu gewährleisten.

Dies ist die Voraussetzung für kurzfristige, Prognose-verbessernde Entscheidungen in Bezug auf Fortführung, Abänderung, Schwächung oder Verstärkung von Krebsbehandlungen, da man mit bloßen wiederholten Griffen nach medikamentösen Zweit-, Dritt- oder gar Viertlinien-Therapien seinen Patienten kaum gerecht werden kann. Mündet eine unzureichende Berücksichtigung einer eindeutig erkennbaren lokalen Begrenzung von Tumorrezidiven oder einer lokalen / lokoregionären Oligometastasierung in den sofortigen Beginn systemischer medikamentöser Behandlungen, belasten diese eventuell nur unnötig das zelluläre Immunsystem – und damit sogar die Prognose.

Tumormarker hingegen bieten gerade in solchen Fällen die hervorragende Möglichkeit, teure, ökonomisch obsolete, da frustran gewordene Medikationen früher als üblich abzusetzen, alternative Behandlungen möglichst lang anhaltend und im besten Sinne kontrolliert zu nutzen, dabei das Immunsystem der anvertrauten Krebspatienten zu schonen und ihnen insofern eine längere Zeitspanne zu ermöglichen, nicht am Leben vorbei zu überleben, sondern mitten im Leben zu verbleiben und es sogar genießen zu können.

Das soll jedoch keinesfalls bedeuten, dass in aussichtsreichen Fällen bei entspre chenden genetischen bzw. chromosomalen Tumorzellaberrationen (etwa aus Ko sten gründen oder wegen möglicher, auch tödlicher, Nebenwirkungen) me dika men töse onkologische Hemmstoff- oder Antikörperbe hand lun gen tunlichst ver mie den werden sollten. Sie dürften jedoch noch hint an gestellt werden, bis sich weniger komplizierte und nebenwirkungsärmere Behandlungsmethoden in ihrer Wirkung erschöpft haben sollten, zuallererst erkennbar an einer Erhöhung von Tumormarkertitern. Danach müssen selbstverständlich auch diese sog. „neuen Me tho den“ (= ATMP´s) mit all ihren positiven aber auch negativen Eigen schaften umgehend eingesetzt werden. Gemeinsam mit den vorangegangenen Behandlungen können sie anschließend das Überleben dieser Patienten eventuell noch weiter verlängern.

Autor: Dr. med. Wulf-Peter Brockmann, FA für Radiologie und Strahlentherapie Privatpraxis für individuelle Krebstherapie und -diagnostik, Institut OncoLight® Beim Strohhause 34, 20097 Hamburg E-Mail: wpbrockmann@aol.com www.oncolight.de

Tabellarische Übersicht und Literatur zu Tumormarkern

Strieber P, Heinemann V: Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med 2008; 32(5): 339-360

Brockmann W-P, Sommer K, Klapdor R, Hübener KH: Change in tumor marker concentration during chemoradiotherapy in a patient with inoperable anal carinoma. 5th Symposium on Tumor Markers. Hamburg, 549-554; Ed. Klapdor R, Zuckschwerdt-Verlag 1990

MVZ-Labor Limbach (Hrsg.): Tumormarker – eine Übersicht.
Download: www.labor-limbach.de/fuer-aerzte/alle-informationen/tumormarker/

Labor Enders - Prof. Dr. med. Gisela Enders & Kollegen, MVZ – Medizinische Diagnostik Aktuelle Tumormarker-Übersicht, zum Herunterladen

Harle M: Tumor-M2-Pyruvatkinase im Stuhl: Retrospektive Analyse von Befunden und Indikationen bei 397 Patienten mit positivem Testergebnis. Inauguraldiss. FB Medizin, JLU Gießen 2009

Ebert SE, Schmidt C, Denecke H: Analyse von Tumor-M2-PK in Stuhl und Blut bei kolorektalen Tumoren. Meeting Abstract; 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2008, Berlin

Neu K: Evaluierung des Tumormarkers (Tu M2-PK) bei Lungenkrebspatienten und Anwendung in der arbeitsmedizinischen Berufskrebsforschung. Inauguraldissertation FB Medizin, JLU Gießen 2005

Thilo-Körner DGS: Diagnostik und Therapie entzündlicher Darmerkrankungen, Divertikulose, Divertikulitis, Asthma bronchiale, Tumor-M2-PK-Erhöhung und Kolon-Metalleinlagerungen (Teil II). EHK 2006; 55: 370-377

Happich D: Tumormarker in der Krebsdiagnostik. Labor Dr. Wisplinghoff