

Verkannter *side-effect* der Hochpräzisions-Radioonkologie

Vom Abskopaleffekt zur Abskopalthherapie – Provozierte *Spontanremissionen* als neue Immuntherapie bei Krebs

Teil I: Abskopaleffekte in der Onkologie, Vorwort und Einführung

**Teil II a: Fallbezogene Abskopalthherapie mit provoziert radiogenem
Abskopaleffekt entsprechend einer radiogenen autologen spezifischen
Immuntherapie (RASI)**

Teil II b: Weitere fallbezogene Darstellungen der Abskopalthherapie

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann, Institut OncoLight®

Verkannter *side-effect* der Hochpräzisions-Radioonkologie

Vom Abskopaleffekt zur Abskopalthherapie – Provozierte Spontanremissionen als neue Immuntherapie bei Krebs

Teil I: Abskopaleffekte in der Onkologie, Vorwort und Einführung

Wulf-Peter Brockmann, Institut OncoLight®

Werden Malignomherde (Primärtumor, Lokalrezidiv oder Metastasen) onkologisch gezielt angegangen und vernichtet, so ist manchmal zu beobachten, dass im Anschluss auch nicht (mit-)behandelte Rezidivtumore oder Metastasen verschwinden. Man spricht dann von Abskopaleffekten, die zwar von allen Beteiligten freudig zur Kenntnis genommen werden, aber in ihrer Genese allenfalls von immunologisch interessierten Kollegen ätiologisch nachvollziehbar sind. Diese zweiteilige Artikelserie geht der Frage nach, ob Abskopaleffekte gezielt ausgelöst werden können und dann nicht mehr nur als Spontanremissionen einzuschätzen sind.

Könnte man wie der Autor tatsächlich davon ausgehen, dass bestimmte Voraussetzungen kumulativ den Eintritt von Abskopaleffekten regelmäßig, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, ermöglichen oder auch nur begünstigen, so müsste es auch anderen Kollegen (insbesondere Radioonkologen) möglich sein, als Therapiemaßnahme methodisch gezielt Abskopaleffekte auszulösen – mit der Konsequenz von Remissionen oder gar Heilungen auch systemisch fortgeschrittener Malignome. Früher hätte man solche eher sporadischen und nicht gezielt provozierten Behandlungsergebnisse (ohne Kenntnisse und Erfahrungen in der Immunologie) als unerwartete und unvorhersehbare *Spontanheilungen* abgetan.

Wichtige Voraussetzungen zur Provokation von Abskopaleffekten:

1. Ein möglichst intaktes zelluläres Immunsystem,
2. eine Mindestmasse von Krebsgewebe, welches
3. so schnell abgetötet wird, dass seine malignen Zellen nicht mehr die Möglichkeit haben, ihr Apoptoseprogramm anzuwerfen, sondern
4. praktisch mit all ihren antigenen Eigenschaften (auch in der Nähe von Immunzellen wie Dendritischen Zellen) amorph werdend lysieren und somit
5. zuvor nicht in Gänze von Fresszellen beseitigt werden konnten.

Auslösung von Abskopaleffekten durch Radiotherapien mit höchsten Einzeldosen

Bei nomofraktionierten Radiotherapien von Malignomen mit nur 1,8 bis 2,0 Gy Einzeldosis, die sich im Standardfall über Wochen hinziehen, ist die Einzeldosis so gering, dass den bestrahlten, tödlich geschädigten Tumorzellen noch ausreichend Zeit bleibt, bei suffizienter Schädigung ihren eigenen Zelltod per Apoptoseprogramm einzuleiten. Anschließend können sie von Fresszellen beseitigt werden.

Dagegen ist bei der Durchführung von Hochdosis-Strahlentherapien, wie sie in Gammaknife-Zentren, Cyberknife-Zentren und in Radioonkologie-Instituten mit stereotaktischen Hochpräzisionsgeräten in Einzeldosen von 15 bis > 20 Gy jeweils an ein oder maximal zwei Tagen in kurzem Zeitabstand appliziert werden können, im Zielvolumen in der Regel eine ausreichend große Tumorzellmasse vorhanden, deren Zellen nach ihrer Bestrahlung so schnell absterben, dass ihnen nicht einmal genug Zeit bleibt, in Apoptose zu gehen. Bildlich gesprochen *zerfließen* sie mit dem gesamten Schatz antigenen Eigenschaften ihrer Zelloberflächen-Moleküle und ihres Inneren in ihre Umgebung. In diesem Milieu können Immunzellen nun so viele dieser antigenen Botschaften als *fremd* erkennen, *einsammeln* und weiteren Immunzellen präsentieren, dass diese schließlich auch anderweitig im Körper von Patienten gleichartige maligne Zellen als fremd wahrnehmen und vernichten.

Ähnlichkeiten zwischen einer Cyberknife-induzierten, immunbasierten Abskopalthherapie und einer Autologen Spezifischen Immunisierung (ASI)

Bei einer ASI werden entnommene Tumorzellen abgetötet und zu einer vakzinierbaren Suspension verarbeitet, die es erlaubt, einen Großteil ihrer Antigene den passenden Immunzellen des Patienten zu präsentieren und so eine Kaskade im Immunsystem auszulösen, an deren Ende im günstigsten Falle die vollständige Tumor- und Metastasenvernichtung steht.



Abb. 1: Das Cyberknife M6, ein robotergestützter Linearbeschleuniger

Innerhalb der letzten Novellen des Arzneimittelgesetzes (AMG) hat man unter Vorgabe des Patientenschutzes die Herstellung von ASIs unter die Herstellung sogenannter *Neuer Arzneimittel-Therapieprodukte* (ATMPs) subsumiert. Tumorzellen von operablen Krebs-Patienten können aber zurzeit unter Wahrnehmung ihrer gesetzlich verbrieften freien Arztwahl (sprich: Wahl des Chirurgen) in aller Regel nicht GMP-gerecht gewonnen werden: Klinik, Operateur, Operationssaal etc. wären nämlich hierfür GMP-konform zu zertifizieren und sind deshalb kaum vorhanden.

ASIs aus autologem Krebsgewebe als „Wirkstoff“ müssen aber ausnahmslos wie alle anderen ATMPs GMP-zertifiziert hergestellt werden und konnten daher mangels realistischer AMG-konformer Tumorzellentnahme und -verarbeitungsmöglichkeiten seit einigen Jahren erfolgreich aus der Krebstherapie verbannt werden.

Insofern ist es zu begrüßen, dass man auch radioonkologisch, quasi „ferngesteuert“, per Gammaknife, Cyberknife oder evtl. sogar stereotaktisch noch direkt im Patienten und nicht erst per Vakzinierung nach operativer Entnahme und Zubereitung autologer Tumorzellen auf Laborwerkbanken jenseits der „Roten Linien des AMG“ eine analoge Form von ASI auslösen kann, ohne dass das AMG dies zu verhindern vermag, und wogegen die aktuellen Strahlenschutzrichtlinien (vorerst) noch nicht vereinnahmt worden sind.

Ausblick

Im zweiten Teil dieser Artikelserie zur möglichen Induktion von Abskopaleffekten als Abskopalthherapie im Sinne eines gezielten Nebeneffekts der Hochdosis- bzw. Hochpräzisionsstrahlentherapie werden vom Autor als Radiologen und Radioonkologen und dank langjähriger Tätigkeit in der Immun-Onkologie mit Dendritischen Zellvakzinierungen auch Fälle eigener erfolgreicher Abskopalthapien bei Krebspatienten, also Fälle mit bewusst – und dabei quasi ohne Nebenwirkungen – herbeigeführten Abskopaleffekten bis hin zu möglichen Heilungen, umfänglich dargestellt und ausführlich diskutiert werden.

Die Analyse der Kasuistik wird zeigen, dass bei einigen Patienten, bei denen gezielt und faktisch ohne Nebenwirkungen Abskopaleffekte ausgelöst wurden, umfangreiche Wirkungen erzielt werden konnten, die bis zu Vollremissionen und möglichen Heilungen reichten.

Autor:

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

Verkannter *side-effect* der Hochpräzisions-Radioonkologie

Vom Abskopaleffekt zur Abskopalthherapie – Provozierte Spontanremissionen als neue Immuntherapie bei Krebs

Teil II a: Fallbezogene Abskopalthherapie mit provoziert radiogenem Abskopaleffekt entsprechend einer radiogenen autologen spezifischen Immuntherapie (RASI)

Wulf-Peter Brockmann, Institut OncoLight®

Während in Teil I dieser mehrteiligen Ausarbeitung die prinzipielle Möglichkeit einer Abskopalthherapie und die immunologischen Voraussetzungen für einen erfolgreichen Abschluss mit Teil- oder Vollremissionen beschrieben wurden, soll in diesem zweiten Teil der klinische und diagnostische Verlauf bei einem Patienten mit einem metastasierten malignen Pleuramesotheliom und einer seit nunmehr dreieinhalb Jahren anhaltenden und aus einer Abskopalthherapie hervorgehenden Vollremission aufgezeigt werden.

Das maligne Pleuramesotheliom ist ein von den Mesothelzellen ausgehender bösartiger Tumor der Pleura. Im hier behandelten Fallbeispiel eines Patienten mit metastasiertem malignen Pleuramesotheliom bleiben aufgrund des regelmäßig tödlichen Verlaufs dieser Erkrankung kaum Möglichkeiten offen, das positive Behandlungsergebnis, eine aktuell bereits lang anhaltende Vollremission (s. nachfolgenden PET-CT-Verlauf), anderen Therapieeinflüssen zuzuschreiben, zumal die anfänglichen auswärtigen, von einer Universitätsklinik durchgeführten Therapieversuche den drei schulmedizinisch anerkannten Säulen der Krebstherapie zuzurechnen waren. Diese jedoch hatten beim Erkrankten nur linksseitig im Bereich des Primarius Erfolg, während die Chemotherapie die rechtsseitige Thorax-Metastasierung nicht verhindern konnte.

Erst die nach Abschluss der Standardtherapie begonnenen erfolgreichen Behandlungsversuche, die seit Jahren von Leitlinienverfechtern als ökonomische Konkurrenz empfunden und nicht zuletzt auch deshalb von systemtreuen Therapeuten bzw. Pharmakoonkologen strikt abgelehnt werden, haben den jetzigen hervorragenden klinischen Zustand des Patienten in seiner Gesamtheit zu verantworten. Würden die Kritiker einer Abskopalthherapie dieses Ergebnis als nicht-abskopalbedingt ablehnen, so müssten sie die übrigen Behandlungen als Ursache des Erfolges anerkennen – oder umgekehrt! Dies scheint eine Zwickmühle für die Kritiker, die allerdings der betroffene Patient nur zu belächeln vermag.

Fallbeispiel Pleuramesotheliom

Fall D.C. (*01/62 männl.), mit Asbestose-bedingtem Pleuramesotheliom li.-seitig (pT4 mit Perikard- und Zwerchfellinfiltration)

Bisherige therapeutische Maßnahmen

Die Standardtherapiemaßnahmen, die der Abskopalthherapie vorausgingen, folgten dem bekannten Schema von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Die chirurgische Intervention erfolgte im März 2014. Es handelte sich dabei um eine radikale Pneumektomie

li. mit teilweiser Perikardektomie und Phrenicoplastik, jeweils wegen pathohistologisch nachgewiesener Tumordinfiltrationen (Abb. 1a und 1b zeigen die Aufnahmen des postoperativen Nativ-CT). Die radiologische Behandlung erfolgte von April bis Juni 2014 als Nachbestrahlung der gesamten li. Thoraxhälfte mit Photonen eines Linearbeschleunigers bis 50 Gy GD, (ED 1,8 Gy), im Anschluss daran von Juni bis September 2014 die Chemotherapie mit vier Zyklen Pemetrexed-/Cis-Platin.

Das Kontrollergebnis vom September 2014 zeigt die computertomographische Diagnose einer singulären Lungenmetastase re.-pulmonal (Abb. 2), im Februar 2015 folgte die Diagnose von 16 Lungenmetastasen re.-pulmonal (Abb. 3).

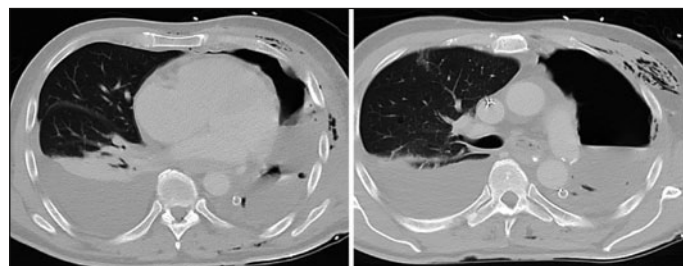


Abb. 1 a, b: Im postoperativen Nativ-CT Seropneu li. und ausgeprägter Reizerguss re.

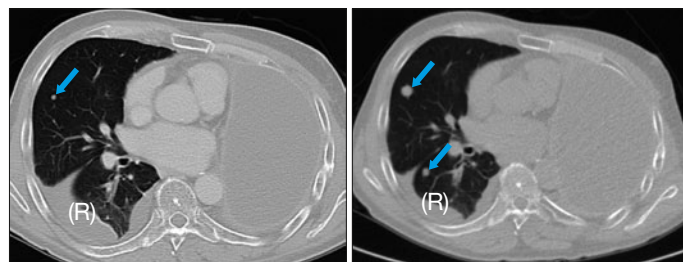


Abb. 2: Re.-pulmonale Metastase im Nativ-CT (blauer Pfeil) und Reizerguss (R)
Abb. 3 (rechtes Bild): Zwei von 16 re.-pulmonalen Metastasen im Nativ-CT (blaue Pfeile) und Reizerguss (R)

Interimstherapie vor Abskopalthherapie-Versuch

Der Patient lehnte den Vorschlag einer Zweitlinien-Chemotherapie ab und entschied sich stattdessen für folgende Kombinationstherapie von Februar bis Mai 2015:

- a. Dendritische Zell-Immuntherapie-Vakzinationen in einem 4- bis 6-wöchigen Intervall.
- b. Kombiniert wurde diese regelmäßig zwei- bis dreimal pro Woche mit Radiowellen-induzierten kapazitiven lokoregionalen Thorax-Behandlungen (Oncothermie), bestehend einerseits aus milder Hyperthermie (Wirkung etwa 20 % der Gesamtwirkung) und elektromagnetischen Wechselstromfeldern (Wirkung etwa 80 % der Gesamtwirkung).
- c. Hinzu kamen Lowdose-Chemotherapien mit 50 mg Endoxan täglich (1 Tbl. abends über etwa acht Wochen hinweg) sowie mehrfache Lowdose-Chemotherapie-Zyklen, bestehend aus jeweils 50 mg Cardioxane (i.v. Kurzinfusion Tag 1), 2 mg Vinblastinsulfat (i.v. Bolusinjektion Tag 2) und 50 mg Cardioxane (Kurzinfusion Tag 3).

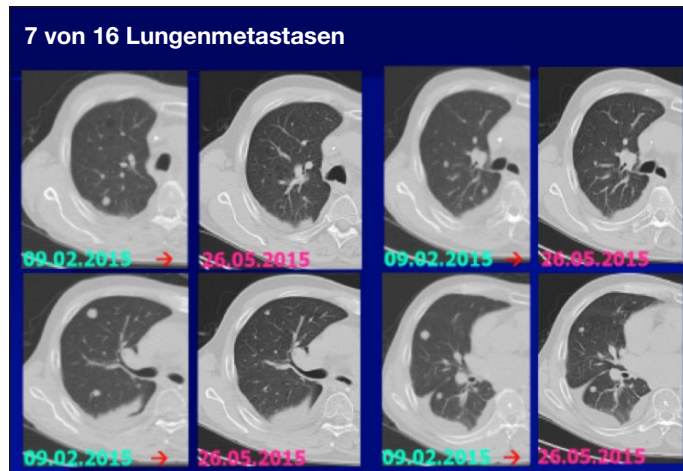


Abb. 4: Kontrollergebnisse, computertomographisch 02/15 und 05/15 betr. 7 der 16 Lungenmetastasen; größenbezogene Teilremission der Metastasen, ohne Auftreten neuer Herde

Gesamtresultat der präabskopalen Therapie

Bis März 2015 war computertomographisch eine hochgradige Verkleinerung oder völlige Beseitigung der 16 Lungenmetastasen erkennbar. Im Februar 2016 zeigte das PET-CT (bei Vollremission der übrigen 15 Metastasen) einen singulären Lungenmetastasen-Progress und das Neuauftreten eines lokal umschriebenen, jedoch aufgrund von Größe und wegen des Umfangs der Standard-Vorbehandlungen nicht mehr bestrahlbaren bzw. operablen, rechtsseitigen Pleuramesotheliom (Abb. 5 a,b/6 a,b).

Es erfolgte umgehend eine radioonkologische Abskopalthherapie: die Cyberknifetherapie mit 2 x 15 Gy fand Metastasen-umgreifend statt ohne anderweitige systemische oder gezielt lokale Behandlung des re.-seitigen umschriebenen Mesotheliomrezidivs an der Thoraxwand. Jedoch wurden die monatlichen DC-Vakzination und zwei- bis dreimal wöchentlich jeweils einstündige Elektrohyperthermie-Sitzungen fortgesetzt. Es folgten keine weiteren chirurgischen Eingriffe oder Niedrigdosis-Chemotherapie-Anwendungen.

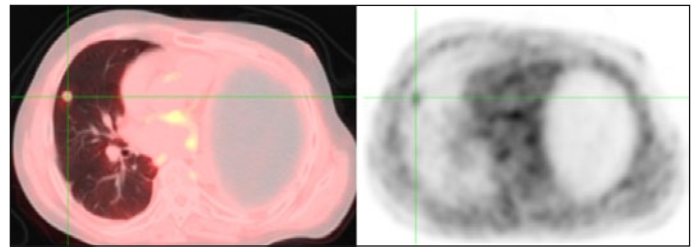


Abb. 5 a (links): 02/16 FDG-aktive Lungenmetastase im PET-CT

Abb. 5 b (rechts): 02/16 FDG-aktive Lungenmetastase im PET

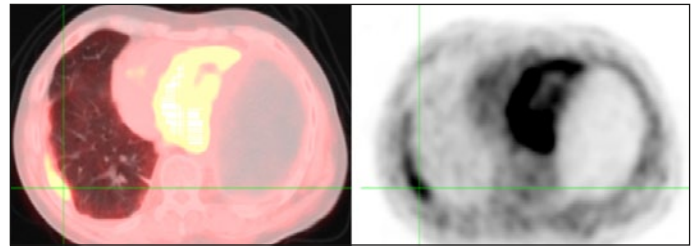


Abb. 6 a (links): 02/16 FDG-aktives Mesotheliomrezidiv im PET-CT

Abb. 6 b (rechts): 02/16 FDG-aktives Mesotheliomrezidiv im PET

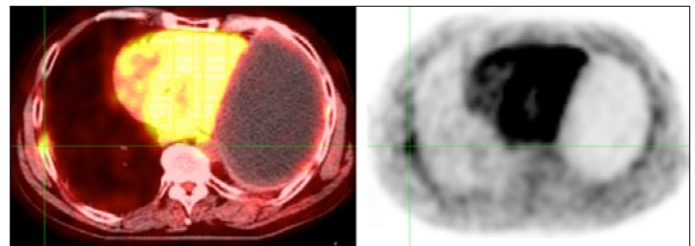


Abb. 7 a,b: 08/16 gute Remission mit nur noch kleinem Mesotheliomrezidiv-Rest; links: im PET-CT, rechts: im PET

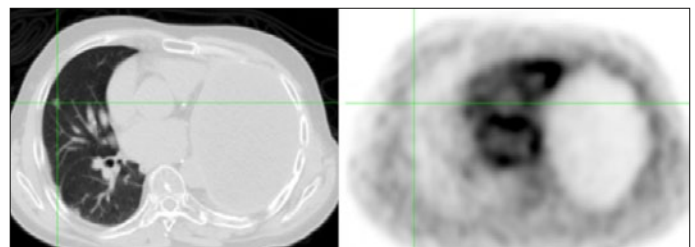


Abb. 8 a,b: 08/16 sehr gute bzw. Vollremission mit nur noch kleinem Lungenmetastasen-Fibrose-Rest ohne FDG-Speicherung; siehe jeweils das Fadenkreuz, links: im PET-CT, rechts: im PET

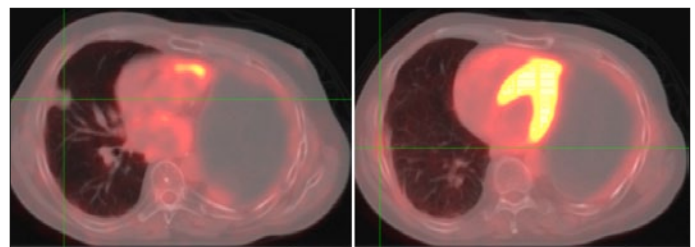


Abb. 9 a, b: linkes Bild zeigt Lungenmetastase im PET-CT (nur Fibrose-Rest?); rechtes Bild zeigt kein Mesotheliomrezidiv mehr (November 2018)

Ergebnis der Abskopalthherapie

Die Beseitigung der Lungenmetastase mithilfe der Cyberknife-Behandlung war erfolgreich, per Abskopaleffekt gilt dies auch für die Remission des Pleuramesotheliomrezidivs – es liegt eine anhaltende Vollremission bei fehlender lokaler Glucoseutilisation vor (Abb. 7 a,b/8 a,b). Dies ist der Stand bis mindestens November 2018, als das letzte PET-CT vorgenommen wurde, und klinisch seit aktuell nunmehr über 40 Monaten. Im November 2018 liegt also eine gute Remission mit weiterhin kleinem Weichteil-Plus im ursprünglichen Lungenmetastasen-Bereich vor (Abb. 9 a), jedoch wiederum Vollremission bezüglich FDG-Speicherung in Region der Metastase (Abb. 9 a) und des Mesotheliomrezidivs (Abb. 9 b) bei einer dortigen Glucoseutilisation in Höhe von nur 0,57 SUV bis 1,85 SUV.

Zukünftige Therapieplanung

Zurzeit hat ohne anderweitige Therapiemaßnahmen und insbesondere ohne einen weiteren Abskopalthapieversuch eine zahlenmäßige Ausdünnung der DC-Vakzinationen und Elektrohypothermie-Behandlungen begonnen. PET-CT-Kontrollen sollen auch zukünftig nur einmal jährlich routinemäßig im November stattfinden, solange sich der hervorragende klinische Zustand des Patienten nicht verschlechtert, bzw. solange die klinische Vollremission anhält.

Resümee

Besonders markant im Rahmen möglicher Ergebnisse von Abskopalthapien erscheint ihr großer Nutzen im Verhältnis zu ihrem Mangel an Gefährdungs- und Nebenwirkungspotenzial, was auch aus den dargestellten Fällen des dritten Teils (II B) der Abhandlung ersichtlich werden wird. Hier wird dann auch die Literatur zur radiogenen autologen spezifischen Immuntherapie (RASI) diskutiert werden können.

Dass sich beim Patienten mit einer einzigen RASI ein so lang anhaltendes Therapieergebnis erzielen ließ, kann unter anderem sicherlich darauf zurückgeführt werden, dass der Patient zum Zeitpunkt dieser Behandlung schon ein seit mehreren Monaten infolge der DC-Therapie optimiertes zelluläres Immunsystem aufweisen konnte. Ob diese Therapie schon direkt im Anschluss an die gescheiterte Chemotherapie den gleichen Erfolg gehabt hätte, lässt sich insofern bezweifeln. Hinzu kommt, dass die zu beseitigende Tumormasse relativ gering war. Indizien für die Richtigkeit dieser Annahmen ergeben sich im letzten Teil der Abhandlung aus weiteren Behandlungsfällen mit inoperabel großer Tumormasse, mit hohem Metastasen-Rezidivrisiko und somit schlechter Prognose, die nur dank wiederholter RASI analog zu den früheren ASI (siehe Teil I) zumindest zeitweise kontrollierbar zu sein schien. Die geschilderten Behandlungen sind dabei sämtlich ohne erwähnenswerte Nebenwirkungen durchgeführt worden, dies steht im Gegensatz zu medikamentösen Dritt- oder gar Viertlinien-Therapien, die darüber hinaus geringere Erfolgsquoten aufweisen dürften.

Dass es praktisch ohne erwähnenswerte Risiken möglich sein könnte, allein durch eine vergleichsweise preiswerte lokale Behandlung eine systemische Wirkung zu erzielen, die sich über die Wirkung bisheriger systemischer Leitlinientherapien hinaus erfolgreich gegenüber einem systemischen Malignombefall erweist, dürfte die Vorstellung vieler Kollegen sprengen, die bislang keine wesentlichen Kontakte zum komplizierten Räderwerk der Immunologie pflegen. Andererseits beinhalten erfolgreiche, gezielt auslösbare RASI auch ein enormes ökonomisches Sprengstoffpotenzial, da sie nicht in die heutige medizinpolitische Landschaft zu passen scheinen, in der onkologische Behandlungserfolge bei systemischem Tumorbefall offenbar nur noch durch teuerste Antikörper und Hemmstoffe erzielt werden dürfen, auf dass die Onkologie auch künftig *ökonomisch berechenbar bleibt* – einseitig Interessen-gesteuert.

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

Verkannter *side-effect* der Hochpräzisions-Radioonkologie

Vom Abkopaleffekt zur Abkopalthherapie – Provozierte Spontanremissionen als neue Immuntherapie bei Krebs

Teil II b: Weitere fallbezogene Darstellungen der Abkopalthherapie

Wulf-Peter Brockmann, Institut OncoLight®

Nach den beiden vorangegangenen Teilen dieser Publikation als Teil I sowie Teil II a sollen in diesem Teil II b weitere fünf Fälle mit Ergebnissen möglicher Abkopalthapien vorgestellt werden. Hieraus resultierende eigene Erkenntnisse unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur werden im abschließenden Teil III diskutiert.

Fall 1: F.W. (*03/50 männl.), mit Asbestose-bedingtem Pleuramesotheliom re. (T4, mit umgreifendem Befall der gesamten Pleura)

Bisherige therapeutische Maßnahmen

Es gab keine chirurgische Behandlung, 04/16 fanden nur Biopsien und Talkumpleurodese statt; es lag eine Inoperabilität aufgrund zu großer Ausdehnung des Pleuramesothelioms der rechten Lunge über sämtliche Pleura-Anteile hinweg vor. Es gab auch keine radioonkologische Behandlung, nur Radiotherapie der Drainagestellen (04 bis 05/16) zur Verhinderung von Implantationsmetastasen (wegen der zu großen Primärtumor-Ausdehnung und demzufolge auch zu großer Pneumonitisrisiken im Falle ausreichend großer Zielvolumina und adäquat hoher Strahlendosen bei Radiatio des gesamten Pleurabefalls rechtsseitig). Medikamentös fand von 06 bis 10/16 die (frustrante) Durchführung einer Cis-Platintherapie/Pemetrexed statt. Insgesamt fünf Zyklen, wegen Unverträglichkeit wurde die Behandlung abgebrochen. Zusammenfassung: Ein anhaltender Tumorprogress ohne sinnvolle Anwendungsmöglichkeit weiterer pharmakologischer Behandlungen.

Interimstherapie vor Abkopalthherapie

Der auswärtige Vorschlags einer Zweitlinien-Chemotherapie wurde patientenseits abgelehnt. Es folgte stattdessen die Durchführung

- einer dendritischen Zell-Immuntherapie in regelmäßiger Kombination mit
- einer Radiowellen-induzierten Behandlung, bestehend aus Hyperthermie und elektromagnetischen Wechselstromfeldern (Oncothermie) und
- Lowdose-Chemotherapien mit 50 mg Endoxan (1 × abends) sowie mit mehrfachen Lowdose-Chemotherapien-Zyklen aus jeweils 50 mg Cardioxane (Tag 1), 2 mg Vinblastinsulfat (Tag 2) und 50 mg Cardioxane (Tag 3).

Ergebnis: Klinisch und im PET-CT waren zwei Jahre lang (10/16 bis 11/18) im Wesentlichen ein Stillstand des Tumorwachstums bei recht guter Lebensqualität erkennbar (Abb. 1 und 2). Danach wurde labor-diagnostisch ein AFP- und M2PK-Anstieg festgestellt sowie im PET-CT 11/18 ein diffuser Primärtumorprogress rechtsseitig mit Verringerung der Lungen-Restkapazität, Pleuraerguss li. und erstmaligem Auftreten von multiplen Lungenmetastasen linksseitig bei allgemeiner, schnell progredienter klinischer Verschlechterung (Abb. 3 u. 6a).

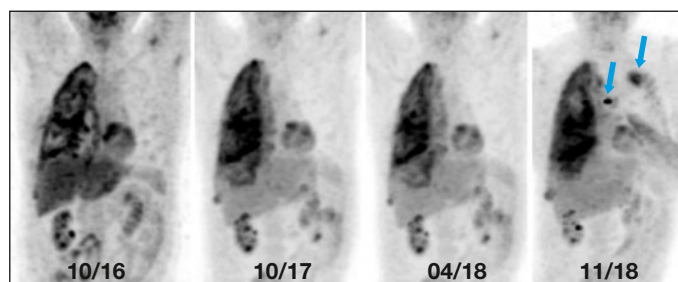


Abb. 1: PET-CT zeigt zweijährigen Stillstand des Tumorwachstums, aber leichten Progress im Nov. 2018; Pfeile: Artefakte aus den Armen und Händen

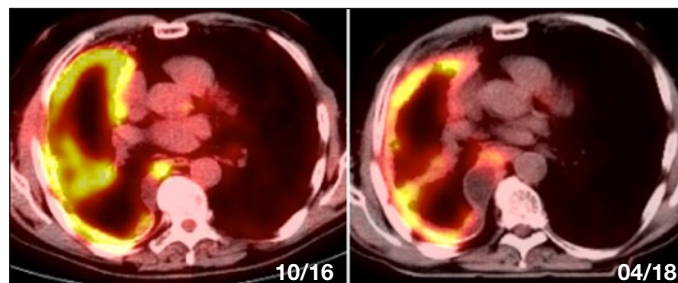


Abb. 2: PET-CTs im Querschnitt mit Therapie-bedingt abnehmender (radioaktiver) Glucose-Utilisation der Pleura zwischen Oktober 2016 und April 2018

Erste radioonkologische Abkopalthherapie

Die erste Cyberknifetherapie (01/19) erfolgte mit 1 × 20 Gy umgreifend auf der 70 % Isodose eines 1,5 cm großen Zielvolumens innerhalb des Tumorbulks rechtsseitig, ohne weitere lokale Strahlentherapiebehandlung des Mesothelioms. Es folgte die Fortsetzung der jeweils einstündigen monatlichen DC-Vakzinationen und regelmäßigen Elektrohyperthermie-Sitzungen, aber ohne weitere chirurgische oder Niedrigdosis-Chemotherapie-Anwendungen. Ergebnis: Fast vier Monate lang (bis Mai 2019) lag eine Teilremission der Lungenmetastasen links und des Pleuramesotheliomrezidivs vor, im PET-CT vom 24.04.2019 gut erkennbar (Abb. 4 u. 6b), ebenso eine Abschwächung der Glucoseutilisierung unter hochgradiger klinischer Besserung aller Symptome sowie der krankheitstypischen Laborparameter: Gewichtszunahme um 5 Kilogramm, bis Mai 2019 kaum noch Hustenreiz, Verringerung der Tumormarker M2PK und AFP, Zunahme des Hb-gehalts, Verringerung der Thrombozytenanzahl von 1 Mio. auf < 0,5 Mio. (erstmalig überhaupt), deutliche Verlängerung der Zeitintervalle zu Pleuraerguss-Entlastungspunktionen linksseitig auf weniger als einmal pro Monat.

Aus Therapieerfolg resultierende, nur teilweise realisierte Therapieplanung

In Abhängigkeit von der klinischen Remissionsdauer wurden Wiederholungen der abskopalen Cyberknife-Therapie und eine Fortsetzung der DC-Behandlungen in Kombination mit Radiofrequenzhyperthermien zur Verlängerung der vorerst wiedererlangten Lebensqualität angestrebt. Dies ist durchaus analog zur *Autologen Spezifischen Immunisierung* (ASI), die in Fällen einer so großen Primärtumor-Ausdehnung und -progredienz ebenfalls mehrfache Applikationen erfordert hätte. Geplant war evtl. auch die Fortsetzung der abskopalen Cyberknife-Behandlungen innerhalb der rechtsseitigen, noch PET-CT-positiven Mesotheliom-Formationen, zusammen mit einer Fortsetzung der DC-Impfungen und Radiofrequenzhyperthermien der Thoraxregion, möglichst unter Verlängerung der Therapieintervalle.

Die Umsetzung dieser Therapieplanung folgte bei klinischem Progress ab ca. Mitte Mai 2019 mit leichter Zunahme des Mesotheliombedingten Hustens, der Laborparameter und der PET-CT-Befunde. Es wurde eine zweite radioonkologische Abskopalthherapie angestrebt: Cyberknife-Therapie 05/19 mit 2×15 Gy umgreifend auf der 70 % Isodose eines 1,5 cm großen Zielvolumens innerhalb des Tumorbulks.

Ergebnis: Es folgte eine nochmalige klinische Teilremission, jetzt knapp vier Monate lang bis August 2019 anhaltend (Abb. 5). Der Patient konnte in dieser Zeit mit seiner Ehefrau zusammen eine private, mehrwöchige Skandinavien-Reise mit dem Caravan hoch bis zum Polarkreis realisieren. Ende August 2019 zeigte sich ein bereits über Laborparameter und klinische Symptomatik vermuteter und im PET-CT verifizierter Tumorprogress mit Verlegung des Ösophagus durch eine paraösophageale Lymphknotenmetastase (Abb. 6c). Daraufhin folgt der Beginn einer parenteralen nächtlichen Ernährung sowie einer radioonkologischen hyperfraktioniert-akzelerierten Chemoradiotherapie am konventionellen Linearbeschleuniger mit $2 \times 1,2$ Gy/die bis kumulativ 44,4 Gy.

Zwei Tage vor der nachfolgend geplanten Abskopalthherapie erfolgte der plötzliche häusliche Tod des Patienten innerhalb weniger Minuten. Am ehesten ist dies erklärbar nach paraneoplastischem Wiederanstieg der Thrombozyten ($> 0,5$ Mio./ml) infolge einer fulminanten Lungenembolie als typische, Malignom-assoziierte Komplikation (eine Sektion fand nicht statt).

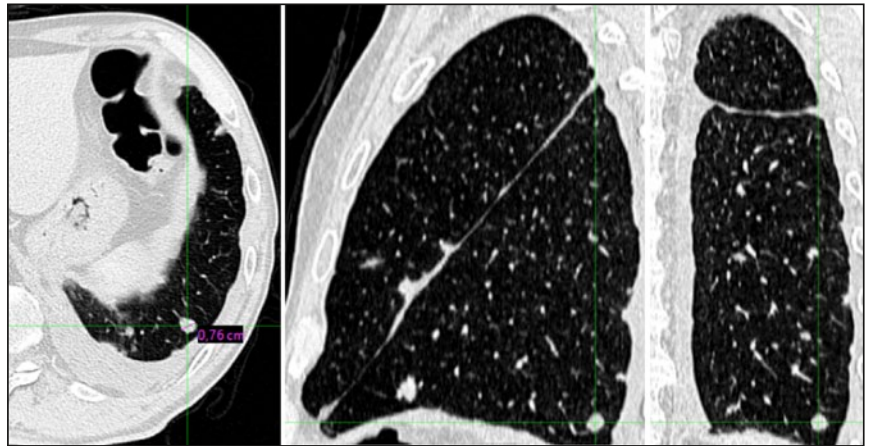


Abb. 3a-c: Nov. 2018, Metastase von ca. 7,5 mm Durchmesser axial, sagittal und koronar

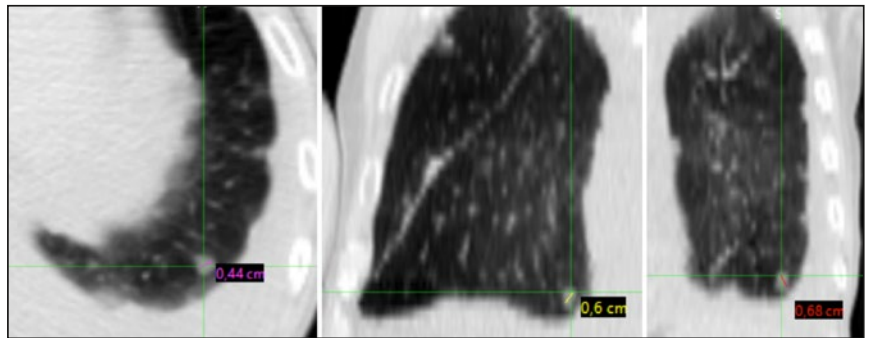


Abb. 4a-c: April 2019, Metastase von ca. 4,5 bis 6,8 mm Durchmesser axial, sagittal und koronar

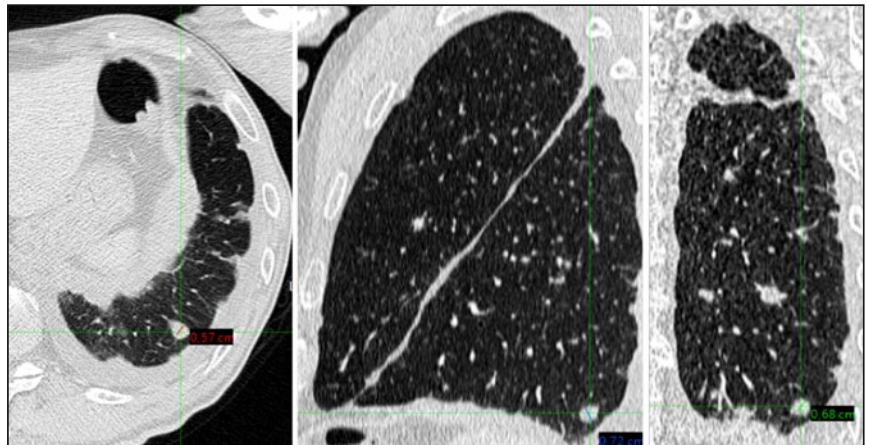


Abb. 5a-c: CT vom Juli 2019, Leitmetastasengröße li. zwischen 5,7 und 7,2 mm axial, sagittal und koronar, kaum Erguss

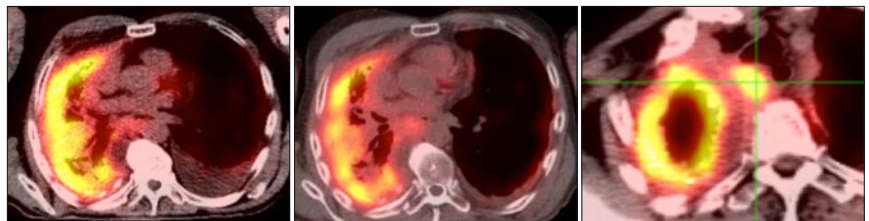


Abb. 6a: PET-CT 11/18 i. Vgl. mit Abb. 2a und b: Progress re. und bei neu aufgetretenem Pleuraerguss auch li.; Abb. 6b: nach 2. Abskopalthherapie nochmals rückläufiger Erguss li. in 07/19; Abb. 6c: Im Fadenkreuz paraösophageale Lymphknotenmetastase (wegen Dysphagie vor konventioneller Strahlentherapie 07/19)

Vier weitere Fälle (Kurzfassung)

Fall 2: M.E. (*10/66, weibl.)

08/00: Primäre operative Entfernung eines malignen nodulären Melanoms der rechten Flanke, Clark Level III, Breslow-Index 1,0 mm.

04/08: Axillarevision re. wegen ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung (11 pos. LK's/20).

08 bis 09: Adjuvant hochdosiertes Alpha-Interferon über elf Monate.

10/10: Erstmaliges Auftreten von 7 Hirnmetastasen, die im selben Monat jeweils mit einer Einmal-Hochdosis per Gammaknife therapiert wurden. Angeschlossen wurde eine dreimalige dendritische Zell-Immuntherapie (unter Verwendung von Poly-IC, onkolytischen Viren und Melanom-Zellbestandteilen).

12/19: Vollremission seit mehr als neun Jahren hinweg anhaltend ohne weitere therapeutische Maßnahmen. (Hinweis: Therapie und Diagnostik dieser Patientin fanden außerhalb der Praxis des Autors statt. Die Unterlagen entstammen einem Sozialgerichtsgutachten dieses Falles und aktuellen Angaben damals behandelnder und heute nur noch die Tumornachsorge durchführender Kollegen).

Fall 3 bis 5: Bei zwei weiteren Patienten, die in der Praxis des Autors behandelt worden sind, wurden mit ca. 1,5 bis 2,5 cm Durchmesser anscheinend ausreichend große Weichteilmetastasen abskopal behandelt, sodass (kurz zusammengefasst) in Fall 3 bei einer Patientin mit einem Triple-neg. G3-Mammakarzinom trotz anfänglicher, vor zweieinhalb Jahren unter anderem radioonkologisch behandelten Filiae im Sternum und multiplen Lymphknotenmetastasen seit der RASI der nachfolgenden hochthorakalen Weichteilmetastase mit einer Cyberknife-Einzeithochdosis (19 Gy auf der 70 %igen Isodosislinie) keine Tumormanifestation mehr vorliegt. Da seit drei Monaten

jedoch auch andere prophylaktische Maßnahmen wie dendritische Zell-Immun-Vakzinationen und Großfeld-Radiofrequenz-Hyperthermien (Gerät EHY 3010, Fa. Oncotherm) durchgeführt werden, dürfte man einen sich auch zukünftig fortsetzenden stabilen R0-/M0-Verlauf nicht allein auf die stattgefundene Abskopalthherapie zurückführen, sondern sollte dieser Maßnahme nur eine Teilverantwortung für den Behandlungserfolg überlassen.

Ähnliches gilt für einen weiteren Fall (Fall 4) mit stabilem klinischen Verlauf von Lungen- und Knochenmetastasen über ein Jahr hinweg nach zweimaliger Cyberknife-Abskopalthherapie von Weichteilmetastasen am Oberarm und am Gesäß beim Vorliegen eines metastasierten Nierenzellkarzinoms als Primärtumor unter simultaner Sutentbehandlung und Impfungen mit dendritischen Zellen. So lässt sich auch in diesem Falle der deutlich protrahierte Verlauf wahrscheinlich nur teilweise auf die beiden RASI zurückführen.

Nach einer Abskopalthherapie konnte bei einer weiteren Patientin (Fall 5, Patientin mit einer größeren Lebermetastase eines Gallengangkarzinoms) für rund drei Monate eine klinische Gesamtbesserung und ein zeitweiliger Rückgang von Serumtumormarkern (CA 19-9 und CEA) beobachtet werden, aber hiermit verbunden auch ein darüber hinaus noch mehrere Monate lang anhaltender Rückgang von malignem Aszites und malignem Pleuraerguss. Während vor und nach den drei Monaten Teilremission auch andere Behandlungsmodi wie Radiofrequenz-Hyperthermie-Applikationen zum Zuge kamen (EHY 3010, Fa. Oncotherm), wurden diese während der Teilremission eingestellt und dürften damit weniger für die zeitweilige Besserung der Situation verantwortlich gewesen sein.

Autor:

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