

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

Teil III: Literaturvergleich und Diskussion

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 weitere 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 Leitlinienvertretern als ökonomische Konkurrenz empfunden und nicht zuletzt auch deshalb von systemtreuen Therapeuten bzw. Pharmakooonkologen 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 Tumorerfiltrationen (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).

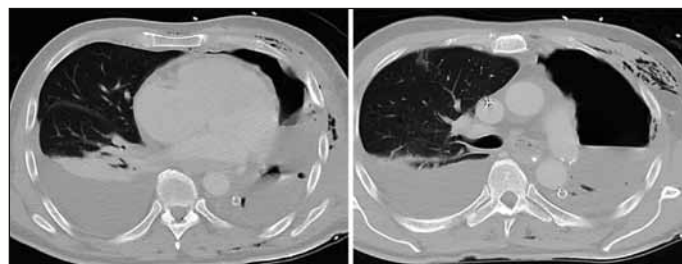


Abb. 1 a, b: Im postoperativen Nativ-CT Seropneu li. und ausgeprägter Reizerguss re.

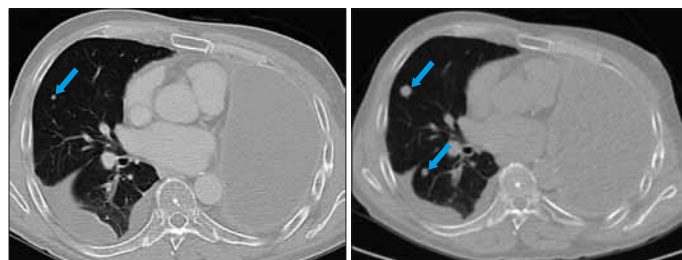


Abb. 2: Re.-pulmonale Metastase im Nativ-CT (blauer Pfeil) und Reizerguss (R)
Abb. 3 (rechtes Bild): Zwei von 16 re.-pulmonalen Metastasen im Nativ-CT (blaue Pfeile) und Reizerguss (R)

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).

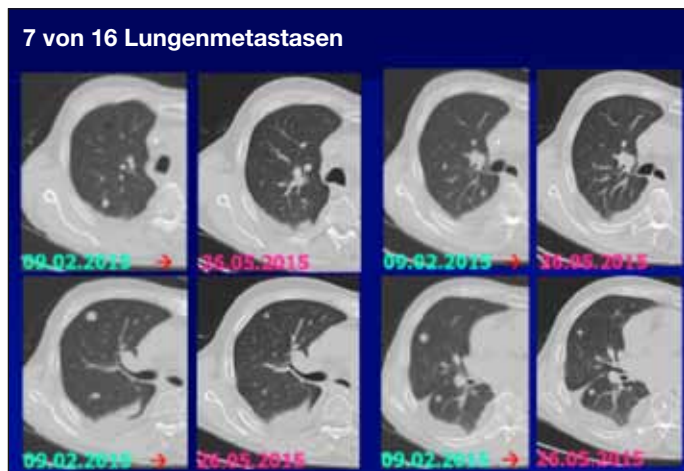


Abb. 4: Kontrollergebnisse, computertomographisch 02/15 und 05/15 betr. 7 der 16 Lungenmetastasen; größenbezogene Teilremission der Metastasen, ohne Auftreten neuer Herde

Gesamtergebnis 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.

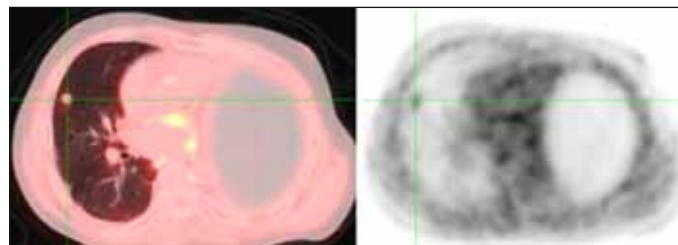


Abb. 5 a (links): 02/16 FDG-aktive Lungenmetastase im PET-CT

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

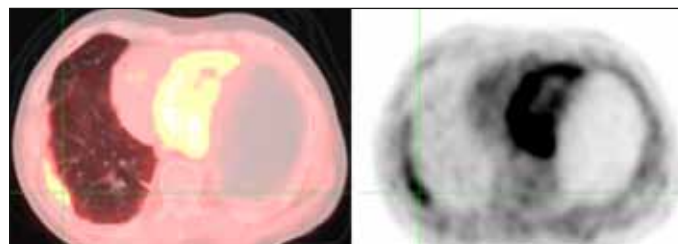


Abb. 6 a (links): 02/16 FDG-aktives Mesotheliomrezidiv im PET-CT

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

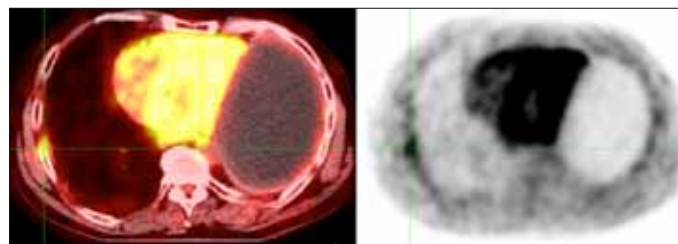


Abb. 7 a,b: 08/16 gute Remission mit nur noch kleinem Mesotheliomrezidiv-Rest; links: im PET-CT, rechts: im PET

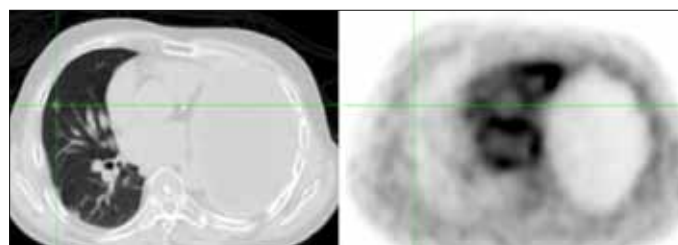


Abb. 8 a,b: 08/16 sehr gute bzw. Vollremission mit nur noch kleinem Lungenmetastasen-Fibrose-Rest ohne FDG-Speicherung: siehe jeweils das Fadenkreuz, links: im PET-CT, rechts: im PET

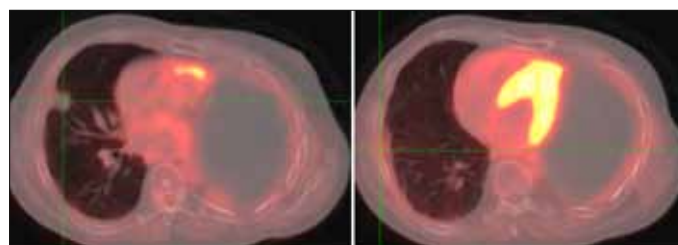


Abb. 9 a, b: linkes Bild zeigt Lungenmetastase im PET-CT (nur Fibrose-Rest?); rechtes Bild zeigt kein Mesotheliomrezidiv mehr (November 2018)

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 Abskopaltherversuch eine zahlenmäßige Ausdünnung der DC-Vakzinationen und Elektrohyperthermie-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 Strohause 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 b: Weitere fallbezogene Darstellungen der Abskopalthherapie

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 Abskopalthérapien 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 Abskopalthherapie

Der auswärtige Vorschlag 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).

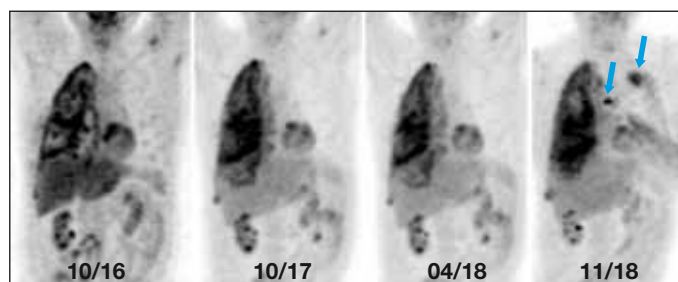


Abb. 1: PET-CT zeigt zweijährigen Stillstand des Tumorwachstums, aber leichten Progress im Nov. 2018; Pfeile: Artefakte aus den Armen und Händen

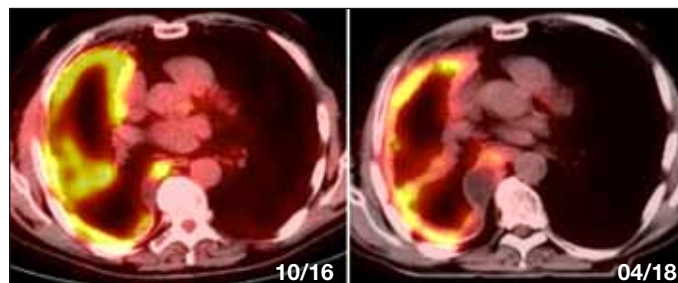


Abb. 2: PET-CTs im Querschnitt mit Therapie-bedingt abnehmender (radioaktiver) Glucose-Utilisation der Pleura zwischen Oktober 2016 und April 2018

Erste radioonkologische Abskopalthherapie

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).

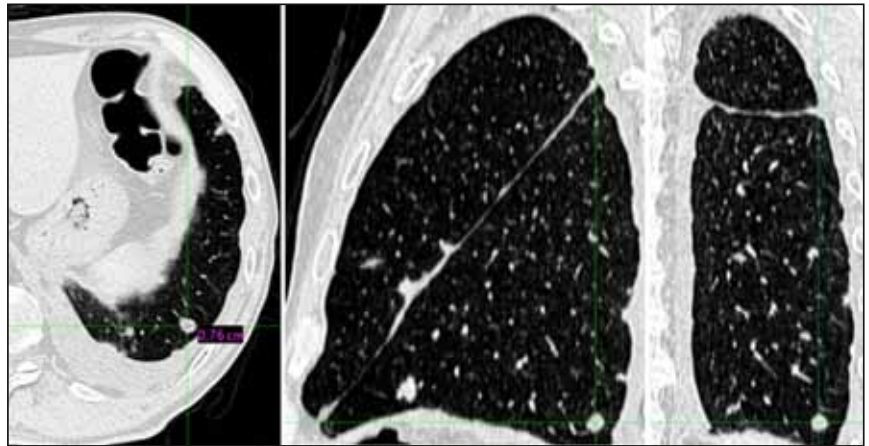


Abb. 3a-c: Nov. 2018, Metastase von ca. 7,5 mm Durchmesser axial, sagittal und koronar

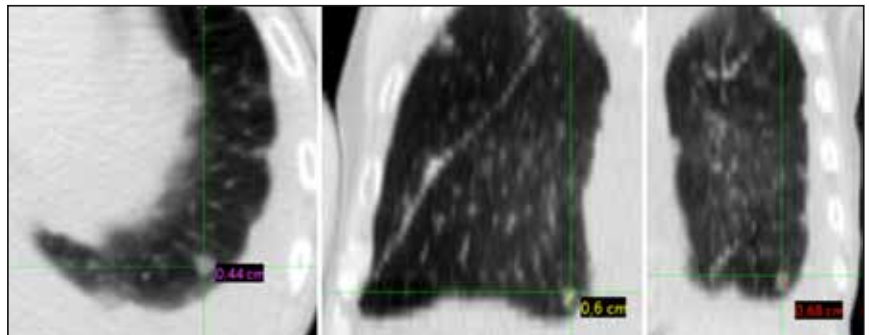


Abb. 4a-c: April 2019, Metastase von ca. 4,5 bis 6,8 mm Durchmesser axial, sagittal und koronar

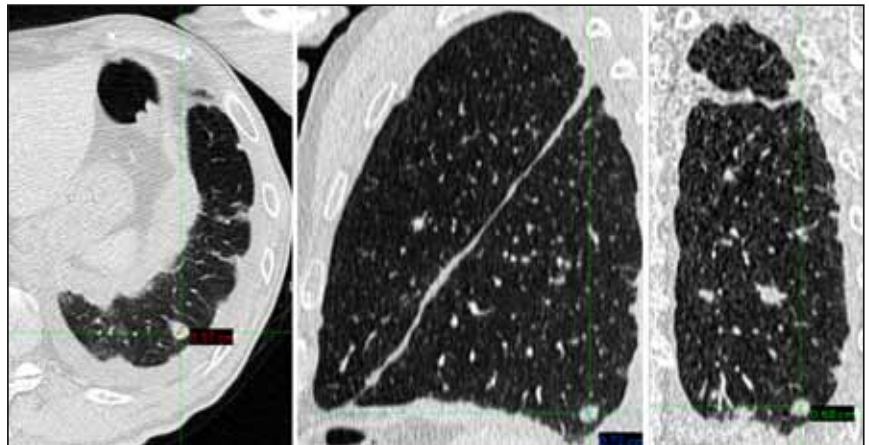


Abb. 5a-c: CT vom Juli 2019, Leitmetastasengröße li. zwischen 5,7 und 7,2 mm axial, sagittal und koronar, kaum Erguss

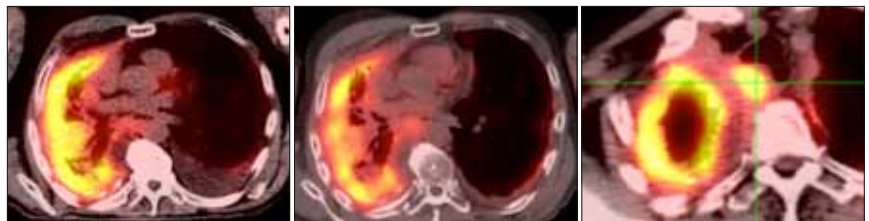


Abb. 6a: PET-CT 11/18 i. Vgl. mit Abb. 2a und b: Progress re. und bei neu aufgetretenem Pleuraerguss auch li.; Abb. 6b: nach 2. Abskopalthherapie nochmals rückläufiger Erguss li. in 07/19; Abb. 6c: Im Fadenkreuz paraösophageale Lymphknotenmetastase (wegen Dysphagie vor konventioneller Strahlentherapie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

Verkannter *side-effect* der Hochpräzisions-Radioonkologie

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

Teil III: Literaturvergleich und Diskussion

Wulf-Peter Brockmann, Institut OncoLight®

Um zu verstehen, wie eine RASI funktioniert, kann man auf Fachliteratur aus den 1950er Jahren sowie auf Werke um die Jahrhundertwende zurückgreifen. Dabei kommt man unweigerlich zum Evidenzbericht zur S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom und (darin enthalten) zum Stellenwert der Strahlentherapie. In diesem Bericht wird folgende Diskrepanz diskutiert: Einerseits war das Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-resektablen Tumoren höher, wenn sie mit IORT (Intraoperativer Radiotherapie) anhand schneller Elektronen behandelt worden waren, als das Überleben von Patienten, die (nur) eine Chemotherapie oder konventionelle Chemo-Radiotherapie erhalten hatten. Andererseits ergab sich keine Verlängerung der Überlebenszeit per IORT, wenn direkt zuvor ein fortgeschrittener Tumor vollständig (R0?) reseziert werden konnte. Die (Einzeit-) Strahlendosen betragen während der Operation durchschnittlich 30 Gy. Auch eine zusätzlich zur IORT verabreichte Chemotherapie konnte daran nichts verbessern.

Entsprechend verwirrend ist auf den ersten Blick das Fazit innerhalb der genannten Kohorten-Zusammenfassung, in der die Ergebnisse vornehmlich japanischer Autoren als widersprüchlich gewertet wurden: Dass in den einzelnen Arbeiten Patienten mit nicht-resektablen Primärtumoren des Pankreas infolge der IORT im Hinblick auf ihr Gesamtüberleben insgesamt einen Vorteil gehabt haben sollen, erscheint zwar auch dem nicht-immunologisch vorgebildeten Radioonkologen plausibel. Ein wenig befremdlich dürfte ihm aber sein, dass eine zusätzliche Chemotherapie womöglich nichts genützt hat. Ganz unverständlich erscheint es danach jedoch onkologisch tätigen Mediziner, dass eine IORT direkt im Anschluss an eine erfolgreiche Tumorsektion im Vergleich zur alleinigen Resektion keinen Vorteil erbracht haben soll – nicht einmal nach neoadjuvanter Chemotherapie. An genau diesem Punkt ist zu diskutieren, ob der Grund für solch einen Mangel, bezogen auf eine eigentlich zu erwartende Verbesserung der Prognose, vielleicht darin liegt, dass bei Pankreaskarzinom-Patienten die Gesamtüberlebensdauer in erster Linie von der hämatogenen Streuung der Primärtumore, insbesondere in die Leber, sowie einer häufigen (späteren) klinischen Ausbildung einer Peritonealkarzinose abhängt – und weniger vom Risiko eines Lokalrezidiv-Tumors. Die Realität ist, dass sich die *Prognose quo ad Gesamtüberleben* nach R0-Resektion und angeschlossener IORT nicht verbessert, während das Gesamtüberleben bei nicht-operablen Tumorpatienten von einer IORT hingegen eindeutig profitiert. Dabei ist dieser Widerspruch für einen Immunologen gar kein echter Widerspruch, sondern ein zu erwartendes Resultat, zieht man es als Beweis für die Möglichkeit von Abskopaleffekten infolge lokaler Höchstdosis-Strahlentherapien heran, soweit sie gezielt makroskopisch vorhandenes Tumorgewebe erfassen.

Hier wird die Diskussion mit den Angaben der nachfolgenden Literaturstelle 1 (siehe Kasten) zu einem veritablen Indiz dafür, dass es nach totalen Tumorsektionen direkt im Anschluss an eine IORT gar nicht zu einer Immunreaktion im Sinne einer RASI kommen kann, weil das hierfür zwingend notwendige Substrat fehlt, nämlich florides Tumorgewebe, das im Anschluss an die in kürzester Zeit eingestrahlte Hochdosis der einmaligen IORT nicht mehr zur Apoptose fähig ist, aber mit seinen antigenen Eigenschaften ins Immunsystem eingeht. Dann kann natürlich eine solche IORT im Rahmen einer R0-Resektion direkt nach operativer Entfernung der Immunitätsquelle auch niemals zu einer RASI werden, und folglich auch keinen immunogenen Einfluss mehr auf eine mögliche Leber- und/oder Peritonealmetastasierung ausüben.

1 Nothacker M, Langer T, Rütters D, Weinbrenner S: Evidenzbericht 2012 zur S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Stellenwert der Strahlentherapie. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin 2012; online: www.aezq.de/mbd/edocs/pdf/literatur/evidenzbericht-s3-leitlinie-pankreaskarzinom.pdf

Unter „Ergebnisse der Literaturrecherche zur IORT“ findet sich Nagai et al. 2011 (S. 23): Patienten (n = 218) mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, Japan. Die Patienten wurden zwischen 1995 und 2009 behandelt. Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom signifikant besser mit IORT (Durchschnitt: Gabe von 30 Gy; $p < 0,001$), 58 % dieser Patienten hatten zusätzlich eine Chemotherapie. [...] Der Vergleich IORT vs. IORT+CT zeigte keinen signifikanten Unterschied. Patienten mit reseziertem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei IORT. [...] Fazit: Die gefundene Literatur zeigt widersprüchliche Ergebnisse zu den Effekten der IORT in Bezug auf eine Verbesserung des Überlebens und in Bezug auf potenzielle Komplikationen für Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom.

Bewertung der Literatur

Diese Angaben wurden dem Autor schon 1992 an einer Universitätsklinik nach dort mehrmals versuchsweise durchgeführter IORT beim Pankreaskarzinom während seiner damaligen Radioonkologen-Tätigkeit von einem im Rahmen des genannten IORT-Programms eingeladenen japanischen Kollegen bestätigt; verwundert war man damals allerdings über dessen mündliche Angaben zu hervorragenden Überlebenszeiten nach IORT bei Pankreaskarzinomen und zu den sehr hoch und fast schon zu hoch anmutenden Elektronen-Strahlendosen von bis zu ca. 40 Gy als Einmaldosen. Aus internen Gründen wurde die IORT an der Klinik des Autors jedoch wieder eingestellt, bevor ausreichend valide Zahlen zu Therapie-Ergebnissen und zu einer Vergleichsmöglichkeit mit den japanischen Angaben vorliegen konnten.

2 Thallinger C et al.: Abscopal effect in the treatment of malignant melanoma. *Der Hautarzt* 2015; 66(7): 545-548

3 Saba R et al.: Long-term survival consequent on the abscopal effect in a patient with multiple myeloma. *BMJ Case Reports* 2016

4 Mole RH: Whole Body Irradiation – Radiobiology or Medicine? *British J Radiol* 1953; 26(305): 234-241

5 Dewan MZ et al.: Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect, when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Canc Res* 2009; 15(17): 5379-5388

6 Grass GD et al.: The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Cancer* 2016; 40(1): 10-24

In dieser kleinen Literatursammlung gelten Abskopaleffekte als seltene Ereignisse, die man anscheinend noch am ehesten im Rahmen von Melanomtherapien beobachten konnte,² selten bei Patienten mit multiplem Myelom³ und in Einzelfällen beim NSCLC (Adenokarzinom), medullärem Schilddrüsenkarzinom, Zervixkarzinom, Merkelzellkarzinom und primären malignen Lymphomen. Die erste Veröffentlichung, die auf die Beobachtung eines Abskopaleffektes direkt eingeht, stammt aus dem Jahr 1953,⁴ wurde aber während der nachfolgenden Jahrzehnte (!) von anderen Autoren nicht mehr weiter verfolgt, schon gar nicht systematisch – als käme ein solcher Effekt einem nicht kopierbaren Wunder gleich. Tierversuche hierzu wurden erst 2009 publiziert,⁵ blieben aber ebenfalls jahrelang ohne gebührendes Echo. Ebenso wenig nachhaltig – im Vergleich mit gewinnbringenden Immuntherapien und deren patentierbaren Antikörpern – waren die nachfolgenden Einzelpublikationen mit Bezug auf die unterschiedlichsten Pathohistologien, die dem Phänomen des Abskopaleffektes und seiner Funktionsabläufe ein wenig näher kamen. Wichtig erscheint dem Autor, dass dieser Effekt regelmäßig nur im Zusammenhang mit gleichzeitig stattfindenden Strahlentherapien gesehen wurde.^{5,6} Die Publikation zu Tierversuchen⁵, die darauf abzielte, dass der Effekt nur infolge fraktionierter Behandlungen und nicht etwa aufgrund von Einzeldosen aufträte, fand in der Humanmedizin keine Bestätigung. In der Humanmedizin, d.h. auch in der Praxis des Autors und innerhalb seines Netzwerks immunologisch tätiger Onkologen, wurden Abskopaleffekte einzig durch ein- bis dreimalige Strahlendosisen von mehr als 13 Gy Einzeldosis auf der 70 % Isodosis-Linie per Gamma- oder Cyberknife aufgelöst, jedoch in der fast vierzigjährigen radioonkologischen Tätigkeit des Autors bislang niemals im Rahmen einer fraktioniert gegebenen Strahlentherapie mit Normaldosen zwischen 1,5 und 2,5 Gy gesehen.

In der dem Autor als aktuellste hierüber vorliegende Publikation aus Cancerworld 2019 (Riboldi E: *Radio-immunotherapy, a work in progress*, <https://cancerworld.net>) weist die Autorin darauf hin, dass der Begriff *Immunotherapy* beim ESTRO 38 als jährlichem Kongress der *Europäischen Gesellschaft für Radiotherapie* 132-Mal innerhalb der Abstracts des Kongressbandes auftaucht. Innerhalb der nachfolgenden Absätze ihrer Publikation beginnt sie offensichtlich eine enge Einbindung der Strahlentherapie in die (pharmakoonkologisch induzierte) medikamentöse Immuntherapie anzustreben. Riboldi widmet sich dabei in ihrer Veröffentlichung auch ausdrücklich dem Abskopaleffekt und spricht von nur insgesamt 46 publizierten *case reports* zwischen 1969 und 2014. Auch sie weist auf die Vielfältigkeit der mitbetroffenen onkologischen Pathohistologien hin, wobei Abskopaleffekte von ihr ebenfalls für Melanome, aber auch für Nierenzellkarzinome, Brustkrebs und hepatozelluläre Karzinome genannt werden. Auch sie geht davon aus, dass der Mechanismus seiner Auslösung im zellulären Immunsystem liegt. Sie sieht jedoch – im Gegensatz zum Autor – die Ursache solcher Effekte hauptsächlich im Freisetzen von Substanzen durch bestrahlte, geschädigte, aber anscheinend noch lebende Krebszellen, die von immunkompetenten Zellen aufgenommen und weitergeleitet werden, bis ein noch ausreichend funktionierendes Immunsystem dann auch diese malignen Zellen und die übrigen, die die gleichen Moleküle (z.B. an ihrer Oberfläche) aufweisen, vernichten kann.

Dies erscheint auf den ersten Blick sicherlich plausibel, erklärt aber nicht, weshalb dieser Effekt so rar vorkommt und auch bei großen Tumoren, in denen schon bei der ersten Fraktion einer normalen Therapieserie mit Dosen in Höhe von 1,5 bis ca. 2,5 Gy eine sehr hohe

Anzahl von Tumorzellen geschädigt werden, eigentlich nie gesehen wird. Wird aber im Vergleich unter Zuhilfenahme eigener Erfahrungen des Autors ein kleiner Tumor bzw. eine kleine Metastase von nur 1,5 bis 4 cm Durchmesser innerhalb kürzester Zeit mit einer sehr hohen Einmaldosis von mehr als 19 Gy tödlich getroffen (gilt auch für höchstens ein bis zwei weitere Höchstdosis-Applikationen von 13 bis 19 Gy, falls die ionisierende Strahlung aus unterschiedlichsten klinischen Gründen nur auf diese Weise fraktioniert applizierbar ist), so setzen die Tumorzellen nicht mehr einzelne Substanzen (wie von Riboldi postuliert) frei, sondern quasi mit einem Schlag praktisch ihren ganzen Inhalt, da ihnen nicht einmal mehr die Zeit zur Verfügung steht, die Apoptose einzuleiten. Sie scheinen regelrecht in Richtung aufnahmebereiter dendritischer Zellen zu zerfließen. Insofern dürfte eine zwingende Voraussetzung für eine optimale Erkennung von Tumorzellen durch entsprechende Immunzellen ein Maximum an frei verfügbaren Danger-Signalen sein, die bestimmte T-Lymphozyten, an die dendritische Zellen diese Signale *übergeben*, nicht als *haus-eigen* erkennen konnten. Nach mengenmäßig ausreichender Klassifizierung der Signale als *fremd*, können dann jedoch die hierfür vorgesehenen Zellen des zellulären Immunsystems auch anderweitige, nicht mitbehandelte Tumorzellen als fremd und gefährlich wahrnehmen und eliminieren, was makroskopisch im Abskopaleffekt endet, der (eher selten) eine Vollremission ausmachen kann oder auch zeitweise (und wohl viel häufiger, aber als Effekt bislang praktisch immer übersehen) zu einer auch anderweitigen (zeitweisen) Minderung der Tumorzelllast führen kann. Es ist nachvollziehbar, dass auch infolge länger anhaltender, direkt vorangegangener Chemotherapie-Kombinationen nach jeder weiteren frustrierten Wahl diverser miteinander kombinierter Zytostatika mit konsekutiver hochgradiger Vorschädigung des Immunsystems dank konsekutiver Lymphozytopenie solche Abskopaleffekte nicht mehr zu erwarten sind. Nach Riboldi kommt es auch in der Kombination von Checkpoint-Inhibitoren, mononuklearen Antikörpern oder auch beispielsweise GM-CSF (*Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierenden Faktor*) mit Strahlentherapien zu Abskopaleffekten in Höhe von bis zu 25 %.

Die letztgenannte Aussage birgt ein großes Risiko: Sie suggeriert dem Leser, sich evtl. teurerster Medikamente im Genre der sog. Immuntherapie bedienen zu müssen, um per Strahlentherapie anhaltende Abskopaleffekte zu erzielen. Daraus erwüchse die Gefahr, dass sich die Radioonkologie einmal mehr von der Pharmakoonkologie die Regie ihrer Behandlungen sukzessive aus der Hand nehmen ließe. Leitlinien würden dann nur noch Kombinationen von Strahlentherapien und Immunmedikationen (ATMPs) zulassen, um Abskopaleffekte zu erzielen. Da innerhalb solcher Immuntherapien schon ohne Strahlentherapien jahrelang anhaltende Vollremissionen möglich sind, wird unklar bleiben, ob sie nicht auch ohne Strahlentherapien hätten erzielt werden können. Im Falle eines solchen Therapieerfolges, den man keinem Patienten missgönnen würde, wäre die Zuordnung des Ergebnisses an das eine oder andere Verfahren im Nachhinein ohnehin nicht angebracht. Das Risiko besteht hingegen vielmehr darin, dass sich niemand mehr in der Radioonkologie Gedanken machen würde, wie er ohne die genannten medikamentösen Immuntherapeutika, deren Verwendung allein schon ein hohes tödliches Risiko beinhaltet, ganz gezielt und quasi risikolos ohne chronische Nebenwirkungen mit seinen Geräte-Ressourcen Abskopaleffekte verursachen könnte. Vorausgesetzt natürlich, ihm stünde ein Cyberknife, Gammaknife oder zumindest ein Stereotaxiezusatz für seinen Linearbeschleuniger zur Verfügung. Insofern bleibt die Radioonkologie gefordert, mit dem jetzigen Wissen solche

Abkopaleffekte im Sinne von RASIs zu kreieren, weiterzuentwickeln und zu regelmäßig erzielbaren Resultaten zu vervollständigen – völlig losgelöst von medizinpolitischen oder gar ökonomischen Rücksichtnahmen gegenüber anderen medizinischen Fachgebieten oder gar gegenüber der Pharmazie selbst (und im besonderen Interesse unserer schwerkranken und nur noch palliativ behandelbar eingestuft metastasierten Krebspatienten). Nicht zuletzt ist immer wieder hervorzuheben, dass das bewusste Erzielen von Abkopaleffekten unter Anwendung von Hochdosistechniken der Radioonkologie mit weit weniger Risiken für den Patienten verbunden ist als die Anwendung von immuntherapeutischen Medikamenten.

Schlussfolgerungen

Radioonkologen sollten unter dem Eindruck aller drei Teile dieser Arbeit dafür Sorge tragen, beim Vorliegen mehrerer oder multipler Metastasen oder Tumore, unabhängig von der Pathohistologie, im Falle notwendiger oder evtl. auch nur möglicher Cyberknife-, Gammaknife- oder stereotaktischer Strahlentherapien die unter Vermeidung von Nebenwirkungen höchstmögliche Einzeldosis zu verabreichen, um abkopale Immuneffekte zu kreieren und eventuell mehrmals auszunutzen. Ersatz für höchste Einzeildosen zwischen 19 und 23 Gy wären noch zweimalige Dosen von je ca. 15 Gy oder unter angeblich damit schon gesehenen Abkopaleffekten dreimalige Sitzungen mit jeweils 13 Gy, abhängig von den Bestrahlungsrisiken gegenüber dem direkten Umgebungsgewebe. Die Mindestgröße des Zielvolumens sollte bei 1,5 cm Minimaldurchmesser liegen, bei Abkopalthapien inmitten von Tumorgewebe sollte das Zielvolumen einen Durchmesser von mind. 2 bis 2,5 cm Durchmesser aufweisen. Tatsächlich erfolgreich ausgelöste Abkopaleffekte sollten anschließend genau dokumentiert, anonymisiert gesammelt und im Falle der Zustimmung durch die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) an sie versandt werden, die dann die Synopse aus diesen Daten vornehmen und ergebnisoffen diskutieren und veröffentlichen könnte. Besonders interessant wäre es festzustellen, ob und

in welchem (evtl. vermindertem Maße) Abkopaleffekte nach (lang anhaltenden) Chemotherapien überhaupt noch auftreten und wenn, dann unter welchen Immunitätsbedingungen (Maß der Unversehrtheit des lymphatischen Systems und seinen Untergruppen bzw. den Gleichgewichtsverhältnissen untereinander von B-, T-Lymphozyten, nat. Killerzellen, T-regulatorischen Zellen usw.). Auch wäre es sicherlich wichtig zu erfahren, ob und wann die neuen Therapien mit Antikörpern und Hemmstoffen das Generieren von Abkopaleffekten tatsächlich begünstigen oder deren Chancen vermindern würden. Sicherlich ist in jedem Einzelfall auch zu berücksichtigen, inwieweit tatsächlich Abkopaleffekte provoziert werden könnten bzw. ob sich solche Effekte im Rahmen von multimodalen Behandlungsformen überhaupt verifizieren lassen. Wichtig bleibt festzustellen, dass gerade auch in verzweifelten Situationen oftmals ohne wesentliche Risiken, da Normalgewebe hiervon nicht betroffen sind, Bestrahlungshöchstdosen direkt in Tumorgewebe eingestrahlt werden können, um zeitweise und wiederholbar Abkopaleffekte auszulösen und für Unbeteiligte unerwartete klinische Remissionen zu erzeugen. Dann könnte die gezielte Provokation von Abkopaleffekten als neuartige Behandlungsmethode, als Abkopalthapie unter Ersatz von ASIs durch RASIs in der Onkologie einen festen und noch deutlich ausbaufähigen Platz finden – in den meisten Fällen ohne Bevormundung durch Leitlinien, solange es denn die Therapie-Freiheit in Deutschland noch gibt. Widerstände hiergegen sind von konkurrierender, ökonomisch mitbetroffener Seite mit großer Sicherheit zu erwarten, obwohl oder gerade weil sich hierdurch mit gleich großer Sicherheit hohe Behandlungskosten, wahrscheinlich unter deutlich verringerten Nebenwirkungsrisiken und entsprechend verbesserter Lebensqualität betroffener Krebspatienten, einsparen ließen.

Autor:

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