

Multimodale Vorgehensweise bei Appendix-Karzinom

Gunter Schlegel

Patientenfall

Es handelt sich um eine 30-jährige Physiotherapeutin, die im April 2010 aufgrund einer akuten Appendizitis einer Operation unterzogen wird, wobei man intraoperativ die folgende Diagnose stellt: mucinöses Appendix-Karzinom mit bereits vorliegender Peritoneal-Karzinose und Lymphknoten-Metastasierung mit Kapseldurchbruch. Das resultierende Tumorstadium lautet:

pT4b	histopathologisch untersuchter Tumor, der andere Organe befallen hat
pN2 (4/33)	histopathologisch untersuchter Lymphknotenbefall
M1	Fernmetastasen vorhanden (Peritoneum)
G3	wenig differenzierter Tumor mit hohem Malignitätsgrad
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

In der Familie der Patientin gibt es keine Vorgeschichte von Krebs. Außerdem führt sie eine gesunde Lebensweise (regelmäßiger Sport, kein Alkohol- oder Tabakkonsum, etc.).

Nach der Diagnose werden diverse onkologische Therapien eingeleitet. Eine Zusammenfassung dieser Behandlungen sowie des Krankheitsverlaufs zwischen 2010 und 2012 findet sich in Tab. 1.

Kontaktaufnahme

Die Patientin sucht im März 2012 vor der Durchführung der 4. Operation meine Praxis auf. Sie leidet unter permanenten Durchfällen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und ist komplett arbeitsunfähig. Die Stimmung ist trotzdem eher optimistisch. Dennoch ist sie sich als Physiotherapeutin ihrer ersten Prognose bewusst.

Diagnostische Vorgehensweise

Es werden unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt, um den Immunzustand zu bewerten sowie mögliche Belastungen aufzudecken.

Lymphozytotypisierung

In der Lymphozytotypisierung ist ein leichter Anstieg der regulatorischen T-Zellen (Treg) zu verzeichnen, was bei Tumoren eher als ungünstig zu interpretieren ist, da diese Zellen die Aktivierung der Effektorzellen unterdrücken. Dadurch wird die Tumorsurveillance beeinträchtigt. Außerdem sind die seneszenten CD8+-Zellen (Ts) höher als die zytotoxischen CD8+-Zellen (Tz) und die Ratio T8z/T8s („Podest“ – intrazelluläre Starre), was auf eine schlechtere Therapierbarkeit hindeutet. Zu erwähnen ist, dass die zytotoxischen T-Zellen von grundlegender Bedeutung bei der Abwehr intrazellulärer Mikroorganismen sowie Tumorzellen sind. Zusätzlich fallen leicht erhöhte Werte des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2) auf, was als Marker für aktive zellvermittelte Immunprozesse unterschied-

6.2010	2. Operation: Omentektomie, Adnexektomie rechts, Cholecystektomie, Hemikolektomie rechts, subtotale Peritonektomie HIPEC: Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (Mitomycin)
7.2010	Adjuvante Chemotherapie nach XELOX-Protokoll – 6 Zyklen (Oxaliplatin, Capecitabin)
11.2010	Abbruch der Chemotherapie aufgrund eines Transaminasen-Anstiegs und zunehmender Diarrhoe (obwohl bereits ab dem 4. Zyklus eine Dosisreduktion erfolgte)
4.2011	Rezidiv mit ca. 3 cm großem Knoten, pN (3/19) pM1 (Peritoneum, Lymphknoten)
5.2011	3. Operation: Sigmaresektion und lokale Neoperitonektomie Postoperativ: anhaltende Diarrhoe und Bauchschmerzen
1.2012	Anstieg des carcinoembryonalen Antigens (CEA) Erneutes peritoneales Rezidiv mit multifokaler Lebermetastasierung
3.2012	Erneute Chemotherapie nach dem Xeliri-/Avastin-Protokoll (Irinotecan 200 mg/m ² , Capecitabin 1.700 mg/m ² , Bevacizumab 7,5 mg/m ²) – es wurde nur 1 Zyklus verabreicht und dann das therapeutische Vorgehen, wie folgt, geändert: Frequenzablation der Lebermetastasen und 4. Operation
6.2012	5. Operation: erneute partielle, parietale Peritonektomie, Uterusexstirpation mit Salpingoovarektomie, Segmentresektion des Jejunums; Pfortaderembolisation der Lebermetastasen
7.2012	6. Operation: Hemihepatektomie rechts wegen Lebermetastasen und aufwändige Adhäsionslyse

Tab. 1 Onkologische Standard-Therapien und Krankheitsverlauf (2010 – 2012)

licher Genese gilt und somit die Inanspruchnahme des Immunsystems widerspiegelt (Abb. 1).

Serumproteinprofil

Es sind erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) als Zeichen einer akuten Entzündung zu verzeichnen. Die erhöhten IgA-Werte stehen höchstwahrscheinlich mit dem malignen Geschehen im Bauchraum in Verbindung (Abb. 2).

Serologie von Herpesviren

Die Varizella-Zoster-Virus-Serologie ist unauffällig. Des Weiteren wird festgestellt, dass die Patientin CMV-seronegativ ist. Die Epstein-Barr-Virus-Serologie deutet auf eine länger zurückliegende (latente) EBV-Infektion hin (Tab. 2).

Varizella-Zoster-Virus-Serologie

VZV IgA-Ak (IFT)	negativ	< 1:40
VZV IgG-Ak (IFT) ↑	1:80	< 1:20

VZV-seropositiv. Derzeit sind keine IgA-Antikörper nachweisbar. Falls der klinische Verdacht auf eine endogene Reaktivierung (H. Zoster) besteht, ist eine Verlaufskontrolle nach ca. 1 Woche zu empfehlen. Eine IgA-Antwort erfolgt oft verzögert und ist auch nicht bei allen Zoster-Patienten nachweisbar. Bei dringender Indikation sollte daher ein Erregernachweis mittels PCR aus einem trockenen Abstrich (Bläscheninhalt) erfolgen.

Tumormarker

Die Tymidinkinase ist erhöht: 12.60 U/l (Ref. < 7,5 U/l).

Eosinophilenfunktionstest und Lymphaktivtest

Wichtig ist es, bei Tumorpatienten immer zu prüfen, wie viele immunkompetente Zellen vorhanden und weiterhin, ob diese Zellen tatsächlich funktionstüchtig sind. Der Eosinophilenfunktionstest (EFT) von Labor Onkobrain zeigt an, ob die vorhandenen Immunzellen gut reagieren oder funktionslos sind. Der Befund bei der Patientin entspricht einer Bewertung von 5 (1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht). Der Lymphaktivtest (LA) muss zusammen mit dem Eosinophilenfunktionstest gesehen werden und zeigt die Zahl der immunaktiven Zellen an. Der Befund der Patientin liegt bei einer Bewertung von 6 (1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht).

Onkoimmuntest

Der Onkoimmuntest (OI) von Labor Onkobrain zeigt verschiedene Immunmodulatoren (Zusatzpräparate) wie Echinacea-, Helleborus-, Thymuspräparate und andere Mittel an, die insbesondere (zusätzlich) bei ungenügender Mistelwirkung oder bei einer Allergie auf Mistelpräparate eingesetzt werden können. Dieser Test zeigt bei der Patientin eine gute Reaktion auf Helleborus foetidus D3 (es können maximal 6 Kreuze

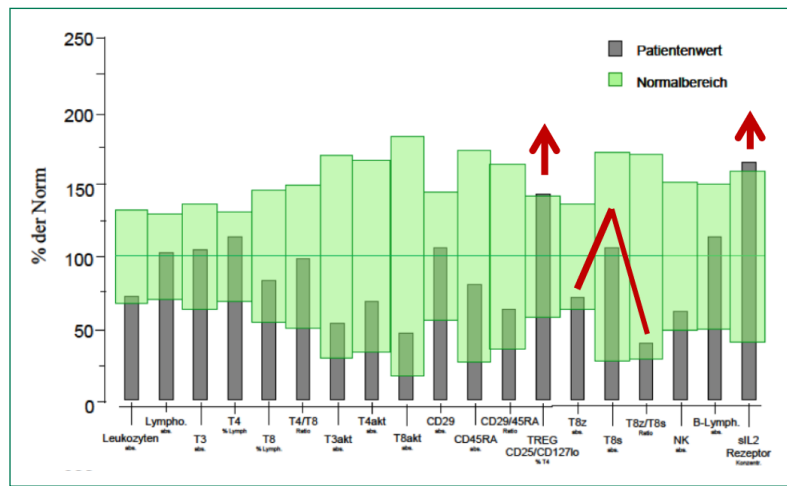


Abb. 1 Lymphozytentypisierung (März 2012)

LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Baden-Baden

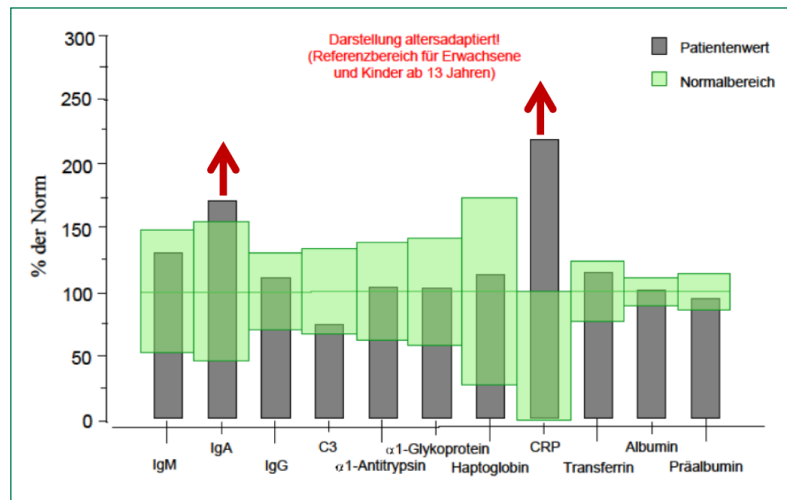


Abb. 2 Serumproteinprofil (März 2012)

LADR GmbH Medizinisches Versorgungszentrum Baden-Baden

Cytomegalievirus-Serologie

CMV IgG-Ak (IFT)	negativ	< 1:40
CMV-seronegativ		

Epstein-Barr-Virus-Serologie

EBV-VCA-IgG (IFT)	1:320	negativ: < 1:80
EBV-VCA-IgM (IFT)	negativ	negativ: < 1:10
EBV-EA-IgG (IFT)	negativ	negativ: < 1:20
EBV-EBNA-IgG (IFT)	1:80	negativ: < 1:20

Tab. 2 Serologie von Herpesviren (März 2012)

erreicht werden). Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass die Helleborus-Präparate neben ihrer immunmodulatorischen Wirkung oft antientzündlich wirken (Tab. 3).

Therapeutische Vorgehensweise

Es wird zunächst folgende komplementäre Therapie zur Linderung der Nebenwirkungen der im März durchgeführten Chemotherapie (1 Zyklus) eingeleitet:

CETRARIA PRAEPARATA WELEDA	
ECHINACEA ANGUSTIFOLIA RII D3 WELEDA	
ECHINACEA ARGENTUM WALA	
FACTOR AF II	X
HELLEBORUS NIGER D3 FIRMA HELIXOR	X
HELLEBORUS NIGER E PLANTA TOTA D3 WALA	XX
HELLEBORUS FOETIDUS D3 HELIXOR	XXXXX
RETICULOENDOTHELIALES SYSTEM G1 D4 WALA	X
THYMORELL	X
THYMUS GLANDULA D4 WALA	
VISCUM COMP WALA	XX

Tab. 3 Onkoimmuntest (März 2012): Die nicht angekreuzten Medikamente zeigen keinerlei Reaktionen.

- 2L C1 (2 Kapselinhalte/Tag über die Dauer von 4 Wochen und danach als Erhaltungstherapie 1 Kapselinhalt/Tag)
- Synerga (3 x 1 Teelöffel vor den Mahlzeiten)

Nach Besserung des Durchfalls wird das Präparat Synerga nur noch intermittierend verabreicht. Die Behandlung mit den anderen Präparaten wird unverändert fortgesetzt und zusätzlich wird die Therapie-strategie wie folgt ergänzt:

- Helleborus foetidus D3 (1 Ampulle subkutan, 2–3 x wöchentlich)
- Probiotische Therapie mit Prosymbioflor und später Symbioflor 1
- Substitution Selen, Vitamin D, Zink und das Mikronährstoffkonzentrat LaVITA
- Intensive Narbentherapie: physiotherapeutisch, später mit Oroproci/MIR

Ab Anfang April 2012 wird auch ein individuell zusammengestelltes mikroimmuntherapeutisches Protokoll eingeleitet. Zusätzlich zu dem mikroimmuntherapeutischen Medikament 2L C1 (1 Kapselinhalt pro Tag) werden verschiedene Magistralrezepturen (u.a. Proapopreg, Apopmir Plus, EMT-REG, EMT/METAMIR, Angioreg, Angiomir, Cellcycling) verabreicht, durch die auf unterschiedliche Mechanismen von Krebs (u.a. Regulierung der Apoptose, des Zellwanderns und der Zellmetastasierung, der Blutgefäßneubildung sowie der Zellteilung) eingewirkt werden soll. Dieses Protokoll wird wöchentlich geändert.

Nachuntersuchungen in den Folgejahren

Lymphozytentypisierung

Im weiteren Verlauf werden regelmäßig Lymphozytentypisierungen durchgeführt. Die Werte der regulatorischen Zellen haben sich mit der Zeit komplett normali-

siert, was als positiv zu bewerten ist. Die intrazelluläre Starre bleibt über die Jahre hinweg bestehen, wobei die NK-Zellen gelegentlich kompensatorisch ansteigen. In der im Juni 2016 zuletzt durchgeführten Lymphozytentypisierung ist eine leichte Nivellierung der viralen Starre zu verzeichnen.

Serumproteinprofil

Im Juli 2012 sind erhöhte Werte der Immunglobuline (IgM, IgA und IgG) sowie unterschiedlicher Entzündungsproteine (α 1-Antitrypsin, α 1-Glykoprotein, Haptoglobin, CRP) zu verzeichnen, was auf ein Fortschreiten der Erkrankung hindeutet und mit dem klinischen Bild der erneuten Lebermetastasen übereinstimmt. Das im Oktober 2012 durchgeführte Serumproteinprofil zeigt, dass sich die entzündlichen Proteine wieder im Normbereich befinden. Allerdings bleiben die Immunglobuline weiterhin erhöht. Im September 2014 haben sich alle Werte weitgehend normalisiert. Im Juni 2016 ist eine leichte Besserung der Werte der Immunglobuline zu verzeichnen und alle anderen Werte befinden sich im Normbereich. Im weiteren Verlauf wurde aus Kostengründen auf ein Serumproteinprofil verzichtet.

Löslicher Interleukin-2-Rezeptor

Die Werte des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (LIA) sind im Juli 2012 stark erhöht (838 U/ml – Ref. 158–623 U/ml), wobei sich dieser Marker im Oktober 2012 wieder normalisiert hat.

EBV-Serologie

Im Oktober 2012 sind in der EBV-Serologie im Vergleich zu März 2012 die EBV-VCA-IgG gestiegen (1:640, Ref. < 1:80) und auch die EBV-EA-IgG sind jetzt positiv (1:40, Ref. 1:20), was auf eine mögliche Reaktivierung des Virus hindeutet. Die EBV-Serologie hat sich im Jahre 2015 normalisiert (EBV-VCA-IgG 1:640, EBV-VCA-IgM negativ, EBV-EA-IgG negativ und EBV-EBNA-IgG 1:80).

Tumormarker

Die erhöhten Werte der Tymidinkinase (LIA) konnten nach und nach gesenkt werden, wobei sich dieser Tumormarker ab 2016 wieder normalisiert hat.

Juli 2012	17.50 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
Oktober 2012	13.90 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
September 2014	8.8 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
September 2015	9.10 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
April 2016	4.50 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
September 2017	5.6 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
November 2018	3.90 U/l (Ref. < 7.5 U/l)
Juli 2019	4.30 U/l (Ref. < 7.5 U/l)

Tab. 4 Ergebnisse der Untersuchung der Tymidinkinase (2012–2019)

Mikronährstoff-Analyse

Die Werte unterschiedlicher Vitamine und Spurenelemente, die für die Immunabwehr bei Krebs von Bedeutung sind, werden über die Jahre hinweg regelmäßig kontrolliert und entsprechend substituiert, bis sich alle Werte in einem optimalen Bereich befinden.

Selen (AAS)

Juli 2012	52 µg/l (Ref. 50–120 µg/l)
Oktober 2012	99 µg/l (Ref. 50–120 µg/l)
September 2014	94 µg/l (Ref. 50–120 µg/l)
April 2016	94 µg/l (Ref. 50–120 µg/l)

Zink (AAS)

Juli 2012	998 µg/l (Ref. 600–1200 µg/l)
Oktober 2012	817 µg/l (Ref. 600–1200 µg/l)
September 2014	961 µg/l (Ref. 600–1200 µg/l)

25-OH-Vitamin D (CLIA)

Juli 2012	43 nmol/l (Ref. 35–150 nmol/l)
Oktober 2012	60 nmol/l (Ref. 35–150 nmol/l)
Januar 2015	67 nmol/l (Ref. 35–150 nmol/l)
April 2016	111 nmol/l (Ref. 35–150 nmol/l)

Tab. 5 Ergebnisse der Untersuchung unterschiedlicher Mikronährstoffe (2012–2016)

Gerinnungsdiagnostik

Die Werte von Fibrinogen (Koagul. +D488) befinden sich stets im Normbereich.

Oktober 2012	3.0 g/l (Ref. 2.1–4.0 g/l)
September 2014	2.7 g/l (Ref. 2.1–4.0 g/l)
September 2015	3.7 g/l (Ref. 2.1–4.0 g/l)

Tab. 6 Ergebnisse der Untersuchung des Fibrinogens (2012–2015)

Eosinophilenfunktionstest und Lymphaktivtest

Im Vergleich zu März 2012 haben sich die Befunde in den im September 2014 und April sowie Juli 2016 durchgeführten Eosinophilenfunktionstest (EFT) sowie im Lymphaktivtest (LA) deutlich verbessert, wobei diese einer Bewertung von 2 (1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht) entsprechen. Im Laufe der nächsten Jahre schwanken die Ergebnisse zwischen einer Bewertung von 2 und 4.

Onkoimmuntest

Der Onkoimmuntest zeigt im September 2014 weiterhin eine gute Reaktion auf *Helleborus foetidus* D3. Im weiteren Verlauf zeigt der Onkoimmuntest gute Ergebnisse auch für andere Präparate, sodass die Therapiestrategie entsprechend angepasst wird.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Die im Juni 2014 durchgeführte MRT zeigt keine Hinweise auf ein lokales Tumorrezidiv oder Peritonealkar-

zinose. Außerdem ist keine erneute Lebermetastasierung zu verzeichnen.

Anpassung der Therapiestrategie in den Folgejahren

Die Therapiestrategie wird über die Jahre hinweg, je nach den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchungen, entsprechend angepasst:

- Das mikroimmuntherapeutische Protokoll wird im weiteren Verlauf regelmäßig gewechselt und progressiv reduziert. So zum Beispiel werden aufgrund der vorliegenden EBV-Belastung zwischen 2012 und 2015 die Rezeptur EBV REG/MIR und anschließend die mikroimmuntherapeutischen Präparate 2L EBV und 2L EID (1 Kapselinhalt pro Tag an 10 Tagen pro Monat), zusätzlich zu den onkologischen Mitteln, verabreicht.
- Im weiteren Verlauf werden, je nach den Ergebnissen im Onkoimmuntest, neben *Helleborus foetidus* D3 auch weitere Präparate wie Helixor P Serie I, Iscador U cHg, abnobaVISCUM Crataegi oder auch Metabiarex (1 bis 3 x wöchentlich) subkutan verabreicht.
- Die Mikronährstoffe werden entsprechend der Blutwerte substituiert. Die mikrobiologische Therapie wird ebenfalls fortgesetzt.

Verlauf

Während die Patientin beim Erstbesuch in meiner Praxis komplett arbeitsunfähig ist, schafft sie es, nach der Einleitung der ganzheitlichen Therapiestrategie, ihre Arbeit als Physiotherapeutin nach und nach – auch wenn nur in Teilzeit – wieder aufzunehmen. Ihre Arbeitsfähigkeit fluktuiert leicht, ist aber insgesamt stabil bei etwa 50 % Belastbarkeit.

Seit Februar 2013 befindet sich die Patientin in Remission. Bei der Kontrollvisite im Oktober 2014 hat sich die Verdauung verbessert und in der Bildgebung ist keine Metastasierung nachweisbar. Die Narben im Bauchbereich sind jedoch weiterhin in der Tendenz zur Kontraktur. Die Patientin plant Urlaub und nimmt ein großes Fest in Angriff.

Im Oktober 2016 ist sie in gutem Allgemeinzustand und in stabiler psychischer Verfassung. Die Thymidinkinase hat sich endlich normalisiert und der aktuelle Immunstatus in der Onkobraint-Diagnostik zeigt gute Resultate. Allerdings ist in der Lymphozytentypisierung weiterhin die virale Belastung nachzuweisen. Zusätzlich nimmt die Patientin die hormonelle Substitution nach Speichelhormontest in Angriff. Sie sagt: „das Leben hat mich wieder“.

Im weiteren Verlauf hält die komplette Remission über die nächsten Jahre hinweg an, sodass ab August 2017 die onkologische Nachsorge durch den betreuenden Onkologen beendet wird.

Aktueller Zustand

Die Patientin befindet sich aktuell in einem guten Allgemeinzustand. Sie ist allerdings aufgrund eines Post-ChemoFatigue-Syndroms nur eingeschränkt arbeitsfähig. Es werden weiterhin das mikroimmuntherapeutische Medikament 2L C1 mit 10 Kapseln monatlich sowie die Mittel O-Kplx 1 und 2 (darunter werden verschiedene mikroimmuntherapeutische Magistralrezepturen zur Einwirkung auf unterschiedliche Mechanismen von Krebs zusammengefasst) kurmäßig eingenommen. Die Misteltherapie wird mit 2 jährlichen Kuren über die Dauer von circa 3 Monaten weitergeführt. Es erfolgt weiterhin, entsprechend der Blutwerte, eine umfangreiche orthomolekulare Substitution mit Zink, Vitamin D3, Coenzym Q10, Calcium, Magnesium und Selen sowie LaVita. Intermittierend werden auch Infusionen mit hochdosiertem Vitamin C und alpha-Liponsäure durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Hormonsubstitution mit Progesteroncreme und einem Östrogenpflaster. Die mikrobiologische Therapie wird intermittierend mit den Präparaten Symbioflor 1 oral und nasal, sowie BactoFlor 10/20 und ProBio-Cult Pur 15 weitergeführt. Außerdem werden regelmäßig osteopathische Sitzungen, Gänge in die Infrarotkabine und tägliche Selbstübungen durchgeführt, die das seelische Wohlbefinden stützen.

Fazit

Komplexe Erkrankungen wie Krebs erfordern, wie in diesem Case Report deutlich zum Vorschein kommt, eine ganzheitlich orientierte und individuell abgestimmte Diagnose- und Therapiestrategie. Dabei nimmt insbesondere die Bestimmung des Immunzustands durch Laboruntersuchungen wie die Lymphozytentypisierung und seine Ausbalancierung durch Therapieansätze wie die Mikroimmuntherapie eine wichtige Rolle in meinem Praxisalltag ein. Ich setze diesen Therapieansatz seit etwa 15 Jahren bei allen meinen onkologischen Patienten ein. Sie stellt eine sehr wichtige Ergänzung zu den Standardtherapien sowie zu anderen individuell ausgewählten Immunmodulatoren wie Mistel-, Thymus- und Milzextrakten dar. Insgesamt kann dadurch die Lebensqualität der Krebspatienten deutlich verbessert werden.

Dieser Case Report ist auch ein gutes Beispiel für die Hilfe zur Selbsthilfe, da sicherlich der Großteil der Genesung nur mithilfe der Zuversicht, ausgezeichneten Compliance und aktiven Rolle der Patientin möglich waren.

Gunter Schlegel
Alte Rathausstraße 2
79112 Frteiburg (Breisgau) | Deutschland
T +49 (0)7664.404142
