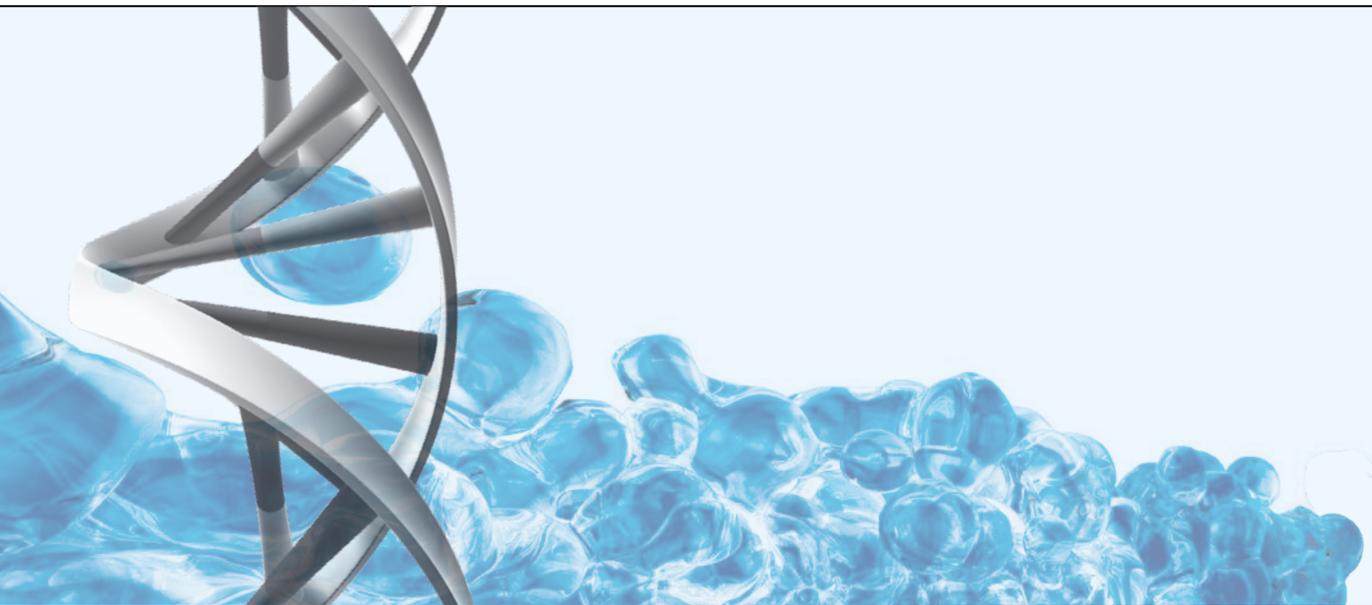


Neue diagnostische Möglichkeiten  
in der Onkologie durch die  
**EDIM-Technologie**



Von der Früherkennung bis zur Nachsorge



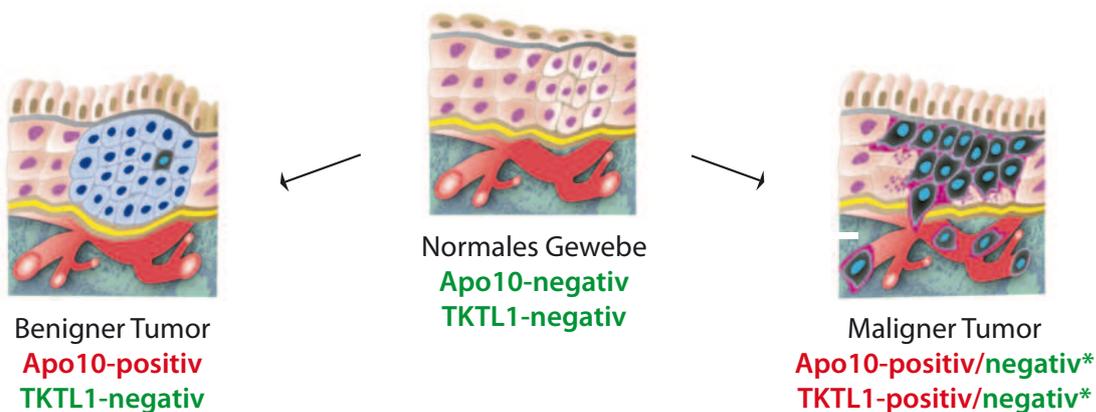
## Einleitung

Der Erfolg einer Krebstherapie hängt ganz entscheidend vom Zeitpunkt der Diagnose und der Charakterisierung des Tumors z.B. hinsichtlich der Invasivität und Therapieresistenz ab, denn je früher die Erkrankung entdeckt und je genauer die Tumoren beurteilt werden können, desto höher sind die Heilungschancen. Aufgrund dessen ist es von großer Wichtigkeit, dass diagnostische Verfahren etabliert werden, die dies ermöglichen.

Mit Hilfe eines neuen immunologisch-diagnostischen Verfahrens (**EDIM-Technologie, Epitop-Detektion in Monozyten**) lassen sich Tumoren aufgrund der Aufnahme (Phagozytose) von Tumorzellen durch Makrophagen wesentlich früher als bisher erkennen und genauer charakterisieren. Bislang werden mit Hilfe des Verfahrens zwei Proteinmarker bestimmt: **Apo10** und **TKTL1**.

Der Marker **Apo10** wird unabhängig von der Tumorentität hochspezifisch in Tumorzellen exprimiert und bei einer gestörten Apoptose akkumuliert. Dies haben Untersuchungen an über 25 Tumorentitäten und mehr als 5000 Patientenproben ergeben. Durch den Nachweis des Apo10-Antigens in Makrophagen ist es nun möglich, Störungen der Apoptose zu messen und hierüber einen frühzeitigen Hinweis auf proliferative Störungen und Tumoren zu erhalten.

Tumore können zudem ihren Stoffwechsel verändern und trotz der Gegenwart von Sauerstoff von dem Verbrennungsstoffwechsel (oxidative Phosphorylierung) mittels Abschalten der Mitochondrien auf den Vergärungsstoffwechsel (aerobe Glykolyse) umschalten. Bei dem Vergärungsstoffwechsel entsteht als Endprodukt Milchsäure, die eine Matrixdegradation verursacht und dadurch Tumorzellen ermöglicht, **invasiv** zu wachsen und zu **metastasieren**. Gleichzeitig wird durch die Milchsäure die **Immunantwort blockiert** (u.a. durch die Hemmung der natürlichen Killerzellen). Aufgrund der Umschaltung von der Verbrennung auf die Vergärung werden diese Tumorzellen auch **resistent** gegenüber radikal- und apoptoseauslösenden Therapien. Außerdem weisen vergärende Tumorzellen eine **erhöhte Glukoseaufnahme** auf. Diese Eigenschaft wird mit dem bildgebenden FDG-PET/CT-Verfahren diagnostisch genutzt. Verantwortlich für diese Umschaltung des Stoffwechsels ist das **Transketolase-like-1-Protein (TKTL1)**. Ergänzt wird die Detektion und Charakterisierung von Tumoren mittels der Marker Apo10 und TKTL1 durch eine detaillierte Analyse des Immunsystems (**Lymphozytärer Tumorstatus**), wodurch Defizite oder Überaktivitäten des Immunsystems feststellbar sind.



Expression der Marker Apo10 und TKTL1 in benignen und malignen Tumoren

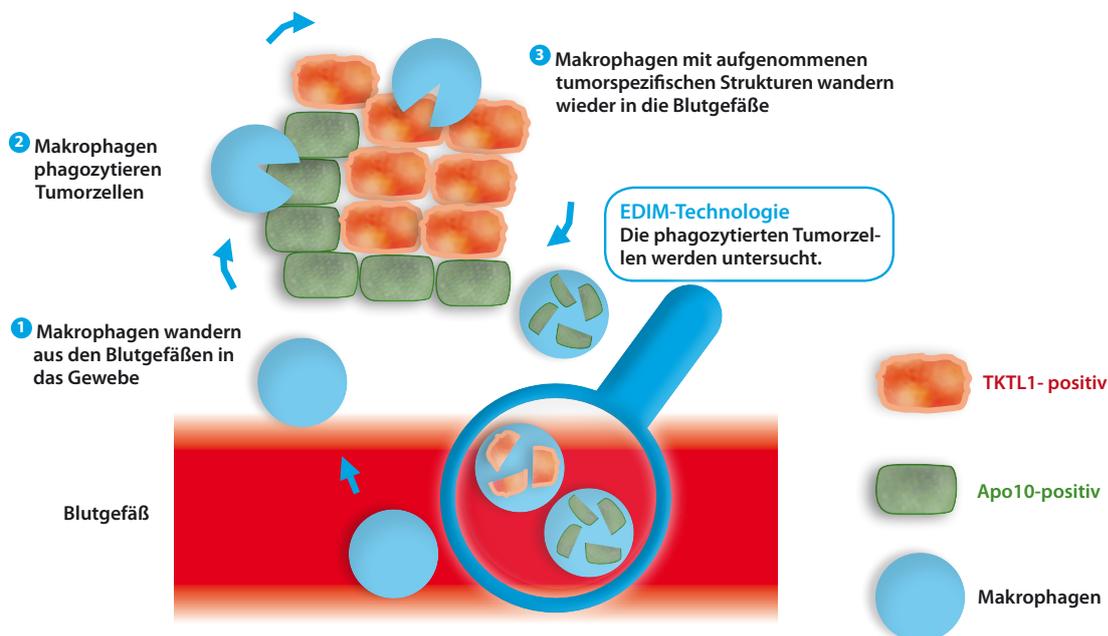
\* In der Spätphase der Tumorgenese können die Marker TKTL1 und Apo10 auch negativ sein, siehe Darstellung auf Seite 7

## EDIM-Technologie

### Basis der Immunphänotypisierung von Makrophagen

Durch molekulare und biochemische Änderungen werden in Tumor- und Krebszellen Proteine wie Apo10 und TKTL1 gebildet, die mittels der EDIM-Technologie für eine Diagnose und Charakterisierung von Tumoren genutzt werden können. Wenn das Immunsystem benigne oder maligne Tumorzellen (Krebszellen) erkennt, werden Abwehrmechanismen wie die Phagozytose ausgelöst. Dieses Erkennen und Eliminieren von unerwünschten Zellen wird hochspezifisch von Monozyten/Makrophagen durchgeführt, die anschließend wieder in das Blut zurückkehren und über eine einfache Blutentnahme isoliert werden können.

Diese Eigenschaft des Immunsystems nutzt das EDIM-Testverfahren (Epitop Detektion in Monozyten), das mit Hilfe der Durchfluss-Zytometrie durchgeführt wird. Hierbei werden durch spezifische Antikörper Immunzellen im Blut markiert und detektiert und gleichzeitig die Präsenz von aufgenommenen Proteinen wie Apo10 und TKTL1 in Makrophagen bestimmt.



Schematische Darstellung der Grundlagen der EDIM-Technologie

### Vorteile der EDIM-Technologie

1. **Hochspezifisch:** Die natürlichen Mechanismen des menschlichen Immunsystems werden genutzt
2. **Hochsensitiv:** Antigene werden in Makrophagen angereichert und nicht im Serum verdünnt
3. **Große Auswahl** an geeigneten Biomarkern steht zur Verfügung
4. Die EDIM-Technologie fungiert wie eine **nichtinvasive Biopsie**. Selbst Tumore, bei denen keine Biopsie möglich ist und die operativ nicht entfernbar sind, werden über die Makrophagen erreicht.



## Testangebot

Der Nachweis der Marker Apo10 und TKTL1 durch die EDIM-Technologie ermöglicht die Abklärung verschiedener onkologischer Fragestellungen von der Früherkennung bis zur Nachsorge:

### Immunphänotypisierung in der Früherkennung

- 1 Tumormarker (allgemein): Early Detect, gestörte Zellproliferation (Seite 5)**  
Zeigt gestörte Zellproliferation an und kann damit Hinweise auf einen Tumor geben.

### Immunphänotypisierung bei Tumorverdacht

- 2 Tumormarker (Prostata): Verdacht auf Prostatakarzinom (Seite 6)**  
Kann bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert oder sonstigen Auffälligkeiten zur Abklärung des Verdachts auf ein Prostatakarzinom eingesetzt werden.

### Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankung

- 3 Vollständiger Tumorstatus (inkl. LTS): Erhebung des vollständigen Tumorstatus (Seite 7)**  
Ermöglicht den Nachweis von Invasivität, Resistenz sowie erhöhter Glukoseaufnahme und analysiert das Immunsystem.
- 4 Tumorstatus I: Verdacht auf Resistenz (Seite 8)**  
Untersucht gezielt, ob Resistenzen vorhanden sind.
- 5 Tumorstatus II: Monitoring Therapieverlauf (Seite 9)**  
Ermöglicht die Überwachung des Therapieerfolgs.
- 6 Tumorstatus III: Testung im Rahmen der Nachsorge (Seite 10)**  
Gibt frühzeitig Hinweise auf proliferative Störungen und mögliche Rezidive.
- 7 Immunphänotypisierung PET-Screening: Screening für das FDG-PET-Verfahren (Seite 11)**  
Ermöglicht die Optimierung des Einsatzes des kostenintensiven FDG-PET-Verfahrens.

### Immunstatus

- 8 Lymphozytärer Tumorstatus (LTS): Differenzierung der Immunzellen (Seite 12)**  
Überprüfung der Aktivität und Qualität des Immunsystems.

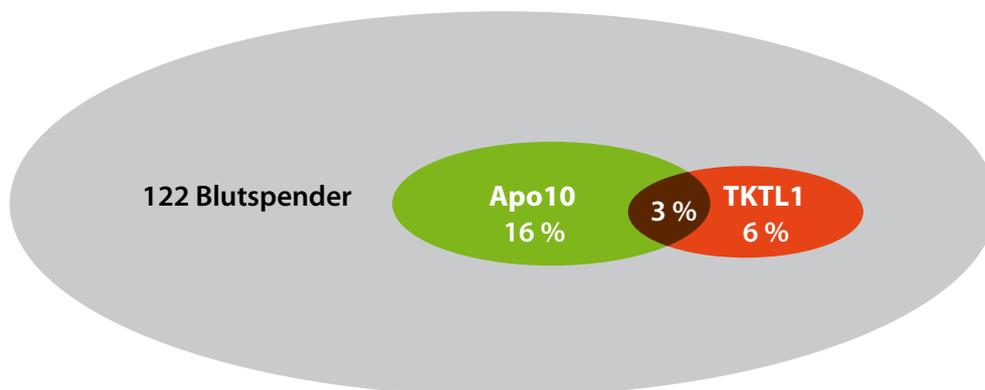
## Immunphänotypisierung in der Früherkennung:

### 1 „Early Detect“

Die frühe Erkennung von Krebs und seinen Vorstufen verbessert entscheidend die Heilungsaussichten. Regelmäßige Kontrollen und Untersuchungen können das Erkrankungsrisiko vermindern.

Für einige Krebserkrankungen wie z.B. Darmkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs sind organspezifische Vorsorgetests etabliert. Bis heute sind aber für die meisten Krebserkrankungen keine diagnostischen Tests für die Früherkennung verfügbar.

Der „**Early Detect**“ ermöglicht erstmals die frühe Detektion einer **gestörten Zellproliferation** im Rahmen der Früherkennung aller Formen von soliden Tumoren. Untersuchungen an Blutspendern haben gezeigt, dass die beiden Marker Apo10 und TKTL1 eine sehr sensitive, aber auch spezifische Früherkennung von proliferativen Störungen, Tumoren und Krebs ermöglichen (siehe Abbildung).



Nachweis des Apo10- und TKTL1-Proteins bei 122 Blutspendern durch die EDIM-Technologie.

16 % waren Apo10-positiv (19), 6 % TKTL1-positiv (7), 3 % der Blutspender waren positiv für beide Marker (3).

Dieser Test ist als IGeL-Leistung verfügbar. Um den Early Detect-Test kostengünstig anbieten zu können, wird die durch TKTL1 gesteuerte aerobe Glykolyse nur qualitativ bestimmt.

Bei einer nachgewiesenen Tumorerkrankung sollte die jeweils indizierte „Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankung“ durchgeführt werden.

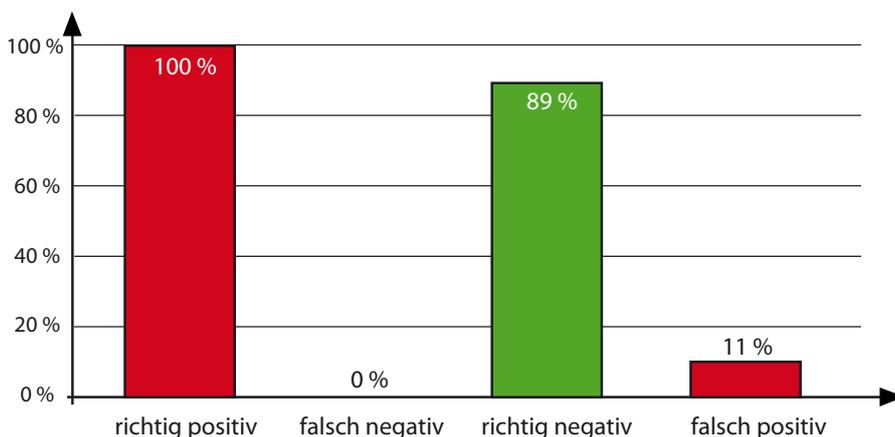


# Immunphänotypisierung bei Tumorverdacht:

## 2 Verdacht auf Prostatakarzinom

In Deutschland werden jährlich 200.000 Prostatabiopsien durchgeführt - davon 75% allein aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes. Nur in 28 % der Biopsien kann tatsächlich ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden. In 10 % der Biopsien treten Komplikationen wie Blutungen, Sepsis und Harnverhaltung auf.

In einer Studie wurden Patienten, die einen erhöhten PSA-Wert aufwiesen, mit Biopsie, MRT und der EDIM-Technologie (Marker Apo10 und TKTL1) untersucht<sup>1</sup>. Die Patienten wurden aufgrund der Ergebnisse der Biopsie und/oder der MRT-Spektroskopie den Gruppen mit Prostatakarzinom und ohne Prostatakarzinom zugeordnet. Obwohl alle Patienten einen erhöhten PSA-Wert aufwiesen, hatten nur 57 % der Patienten ein Prostatakarzinom. Dies bestätigt eine Vielzahl von Studien, die gezeigt haben, dass mit dem PSA-Wert Prostatakarzinome zwar erkannt werden können, aber eine hohe Zahl von falsch positiven Ergebnissen generiert wird (geringe Spezifität). Mit Hilfe der EDIM-Technologie und den Markern Apo10 und TKTL1 konnte in der Gruppe ohne Prostatakarzinom, aber mit erhöhtem PSA-Wert, in 89% der Fälle ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden. Des Weiteren konnten alle nachgewiesenen Prostatakarzinome durch die EDIM-Technologie detektiert werden. Damit konnte neben der hohen Spezifität auch die hohe Sensitivität EDIM-Technologie belegt werden. Bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten oder Auffälligkeiten der Prostata kann dieser Test damit bei **Verdacht auf Prostatakarzinom** als Ergänzung wertvolle Hinweise zur Diagnose liefern. Hierdurch kann die Anzahl der Prostatabiopsien und damit einhergehende Komplikationen reduziert werden.



Studie mit 21 Patienten mit erhöhtem PSA-Wert. Untersuchung mit TKTL1, Apo10, Biopsie und einem bildgebenden Verfahren (MRT). Die Kombination der Marker TKTL1 und Apo10 zeigt zuverlässig alle Patienten mit einem Karzinom an. Bei Patienten ohne Karzinom kann dieses mit einer Wahrscheinlichkeit von 89% ausgeschlossen werden.

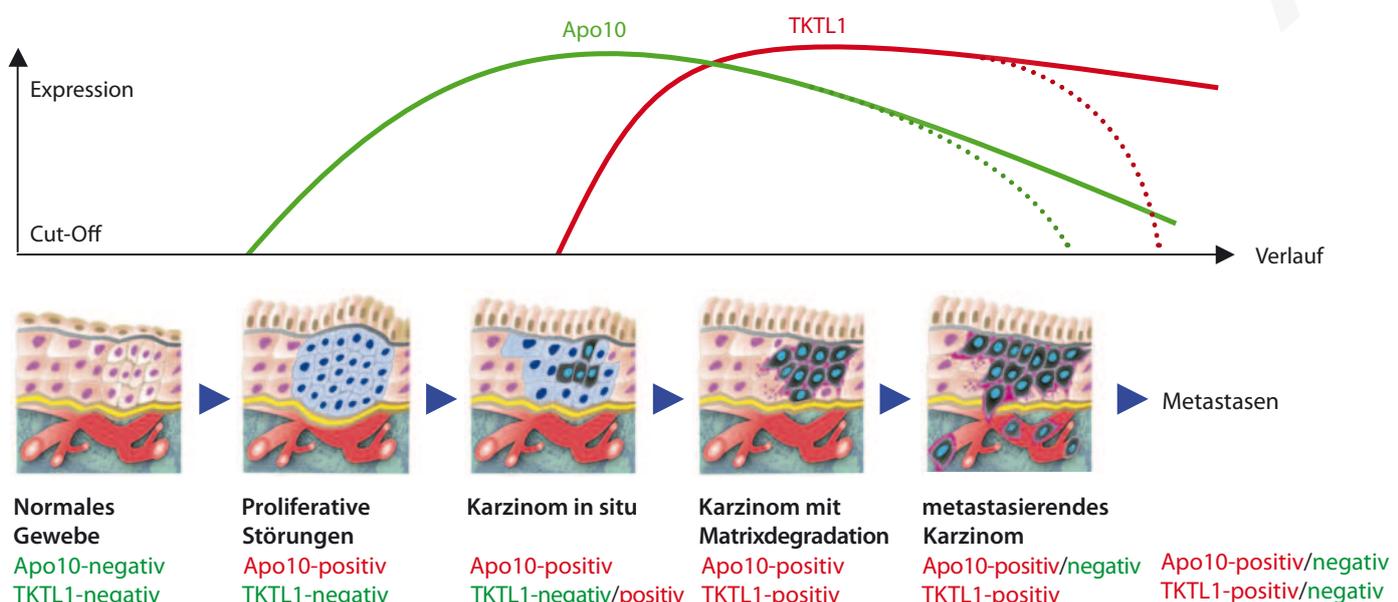
Dieser Test ist als IGeL-Leistung verfügbar. Um die Testung bei Verdacht auf Prostatakarzinom mit der EDIM-Technologie kostengünstig anbieten zu können, wird die durch TKTL1 gesteuerte aerobe Glykolyse nur qualitativ bestimmt. Bei einer nachgewiesenen Tumorerkrankung sollten die jeweils indizierte „Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankung“ durchgeführt werden.

## Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankung:

### 3 Vollständiger Tumorstatus inklusive Immunstatus

Die Erhebung des **vollständigen Tumorstatus** bietet neben der Analyse der Marker Apo10 und TKTL1 auch den vollständigen lymphozytären Tumorstatus (LTS). Er ist damit eine Kombination aus dem Nachweis der Marker Apo10 und TKTL1 in Makrophagen mit Hilfe der EDIM-Technologie und der Bestimmung von lymphozytären Markern. Durch den LTS werden unterschiedliche Fraktionen des Immunsystems bei Tumorerkrankungen phänotypisiert (Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankungen). Der vollständige Tumorstatus ermöglicht damit nicht nur Hinweise auf proliferative Störungen, invasives Wachstum, mögliche Resistenzen gegenüber radikal- und apoptoseauslösenden Therapien und erhöhte Glukoseaufnahme, sondern auch durch die Bestimmung des lymphozytären Tumorstatus zusätzliche Informationen über das Immunsystem. Dies ermöglicht eine umfassende Charakterisierung des Tumors und der Abwehrleistung des Immunsystems.

Die einzelnen Arbeitsschritte des vollständigen Tumorstatus sind erstattungsfähig bei der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung unter der Voraussetzung, dass die Testung bei akut diagnostizierten Krebspatienten oder Krebspatienten in der Nachsorge durchgeführt wird, die Diagnose auf dem Laborschein angegeben wird und - im Falle von gesetzlich Versicherten - die Testung durch einen Arzt mit Kassenzulassung angeordnet wird. Bei privat Versicherten sollte der vollständige Tumorstatus nach Stellung der Diagnose und auch nach Abschluss der Therapie durchgeführt werden. Für das Monitoring sowie für die Nachsorge stehen die auf den folgenden Seiten beschriebenen Tests zur Verfügung. Bei gesetzlich Versicherten wird immer der vollständige Tumorstatus durchgeführt, wodurch dieser Test nicht nur nach Diagnosestellung und nach Abschluss der Therapie, sondern auch für das Monitoring, die Bestimmung von Resistenzen und das Screening für FDG-PET (erhöhte Glukoseaufnahme) eingesetzt werden kann. Bei der Angabe der Indikation auf dem EBM-Laborschein erfolgt dann eine zielgerichtete Befundung. Bei Angabe der Ausnahmekennziffern auf dem EBM-Laborschein belasten die Leistungen nicht das Laborbudget.



Schematische Darstellung des Verlaufs der Expression von Apo10 und TKTL1 in der Tumorgenese.

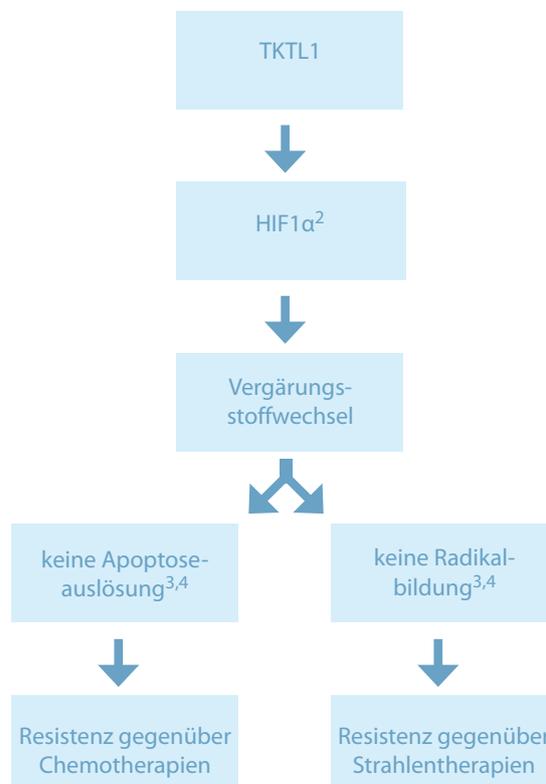


## 4 Tumorstatus I: Verdacht auf Resistenz

Mit Hilfe der EDIM-Technologie ist eine nichtinvasive Biopsie ohne die chirurgische Entnahme des Tumors möglich. Dies bietet den großen Vorteil, dass auch vor oder während einer Therapie ein Tumor auf eine mögliche **Resistenz** gegen radikal- und apoptoseauslösende Therapien untersucht werden kann.

Durch den Nachweis des Markers TKTL1 in den Makrophagen als Indikatorprotein der Vergärung ist es möglich festzustellen, ob Tumorzellen vorhanden sind, die trotz der Anwesenheit von Sauerstoff ihre Energie über die Vergärung von Glukose zu Milchsäure gewinnen.

Die damit korrelierende reduzierte Aktivität der Mitochondrien (Abschalten des Verbrennungsstoffwechsels) führt zu einer Hemmung der Radikalbildung; gleichzeitig werden Metabolite über die Vergärung gebildet, die Radikale neutralisieren. Beides führt dazu, dass die Wirkung einer Strahlentherapie reduziert wird. Zudem werden apoptoseauslösende Mechanismen wie z.B. durch Chemotherapien mittels der Abschaltung der Mitochondrien (z.B. infolge der Reduktion von Cytochrom c) unterdrückt. Der Vergärungsstoffwechsel spielt damit eine wesentliche Rolle bei der Resistenz gegenüber Strahlen- und Chemotherapien.<sup>2,3,4</sup> Der Verdacht auf eine mögliche Therapieresistenz kann gezielt mit dem Test **Tumorstatus I** untersucht werden. Dieser sollte vor dem Beginn einer Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt werden, insofern kein vollständiger Tumorstatus erhoben wird.



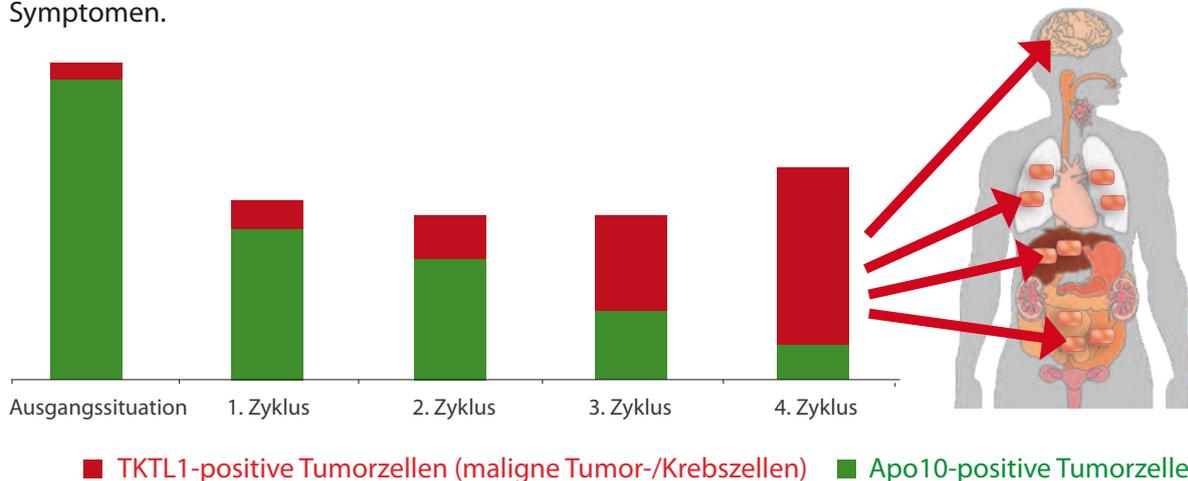
Mechanismus der TKTL1-vermittelten Resistenz in Tumorzellen. Der Transkriptionsfaktor HIF1alpha (Hypoxie-induzierter Faktor 1 alpha) wird normalerweise durch O<sub>2</sub> destabilisiert. TKTL1 stabilisiert jedoch HIF1alpha<sup>2</sup> und ermöglicht damit einen Vergärungsstoffwechsel in Anwesenheit von Sauerstoff (aerobe Glykolyse).

## 5 Tumorstatus II: Monitoring Therapieverlauf

Nach Beginn der Chemo- oder Strahlentherapie und/oder weiterer Therapien besteht mit dem **Monitoring des Therapieverlaufs** die Möglichkeit, den Erfolg der therapeutischen Maßnahmen zu überprüfen.

Hierbei kann zu Beginn der Therapie ein Anstieg der TKTL1- und Apo10-Scores einen Therapieerfolg bedeuten, da abgestorbene Tumorzellen von den Makrophagen phagozytiert werden und/oder ggf. der Tumor wegen des Wegfalls des Milchsäuremantels für die Makrophagen besser zugänglich wird. Im weiteren Verlauf sollten die Werte aber fallen, ansonsten geben diese einen Hinweis auf erneute proliferative Störungen, eine mögliche Therapieresistenz gegenüber radikal- und apoptoseauslösenden Therapien und/oder invasives Wachstum.

Der TKTL1-Score erlaubt eine Aussage über den Anteil an vergärenden und damit aggressiven Krebszellen, während der Apo10-Score den Anteil an Tumorzellen widerspiegelt, die Proliferationsstörungen aufweisen und benignere sind als die vergärenden Krebszellen. Ein Rückgang des TKTL1-Scores bei gleichbleibendem Apo10-Score stellt einen Therapieerfolg dar, da dies zeigt, dass der Anteil an aggressiven, invasiv wachsenden Krebszellen geringer geworden ist. Mehrfach steigende TKTL1-Scores während der Therapie weisen auf die Umstellung des Stoffwechsels von Verbrennung auf Vergärung in Tumorzellen hin, wodurch eine höhere Malignität angezeigt wird (siehe Grafik). Der Apo10-Score kann dazu verwendet werden, um Therapiemaßnahmen zu überwachen, die die Apoptoseauslösung in Tumorzellen fördern. Die frühzeitige Detektion solcher Ereignisse kann zu einer Therapieoptimierung im Behandlungsverlauf genutzt werden - auch vor dem Auftreten von klinisch manifesten Rezidiven und Symptomen.



Verhältnis von Apo10-positiven zu TKTL1-positiven Tumorzellen während der Therapie. Die Tumormasse nimmt zunächst ab, aber das Verhältnis von TKTL1-positiven Tumorzellen zu Apo10-positiven Tumorzellen nimmt zu (Verschlechterung).

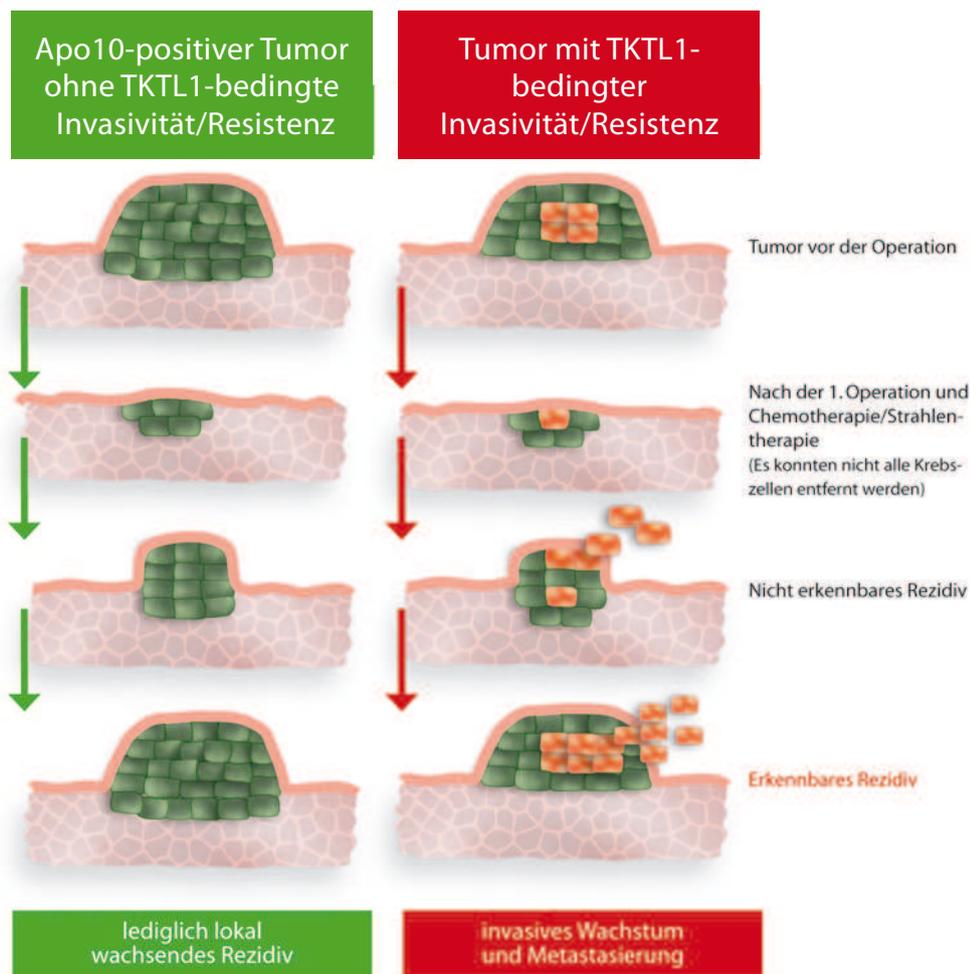
Ein dauerhaft vorhandener Säureschutzmantel kann zu falsch negativen EDIM-Ergebnissen führen, da die hohe Konzentration an Milchsäure die Einwanderung der Makrophagen in den Tumor verhindern kann. Des Weiteren kann auch ein stark geschwächtes Immunsystem und/oder eine durch Therapiemaßnahmen beeinflusste fehlende Aktivität der Makrophagen die EDIM-Werte verändern. Aufgrund dessen ist ein Abstand von vier Wochen zur Chemo- oder Strahlentherapie einzuhalten. Da die TKTL1-bedingte Vergärung und die damit verbundene Matrixdegradation ein wichtiger Prozess einer Wundheilung ist, sollte ein Abstand von vier Wochen zu einer Operation eingehalten werden.



## 6 Tumorstatus III: Testung im Rahmen der Nachsorge

Nach Abschluss von Operationen, Chemotherapien, Bestrahlungen und möglichen weiteren Therapien beginnt der Nachsorgezeitraum. Hier ermöglicht die **Testung im Rahmen der Nachsorge** eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven, Metastasen und neuen Tumoren - oft auch vor dem Auftreten von klinischen Symptomen. Bei einem positiven Befund wird eine weitere Abklärung mit anderen Verfahren empfohlen. Eine frühzeitige Behandlung der neu entstandenen Tumore kann zu einer deutlich besseren Prognose führen.

Die EDIM-Blutteste sollten im Nachsorgezeitraum alle 3 Monate durchgeführt werden. Zusätzlich sollten sie bei dem Auftreten von unspezifischen Symptomen, die auf das Vorhandensein von Metastasen hinweisen können, durchgeführt werden.



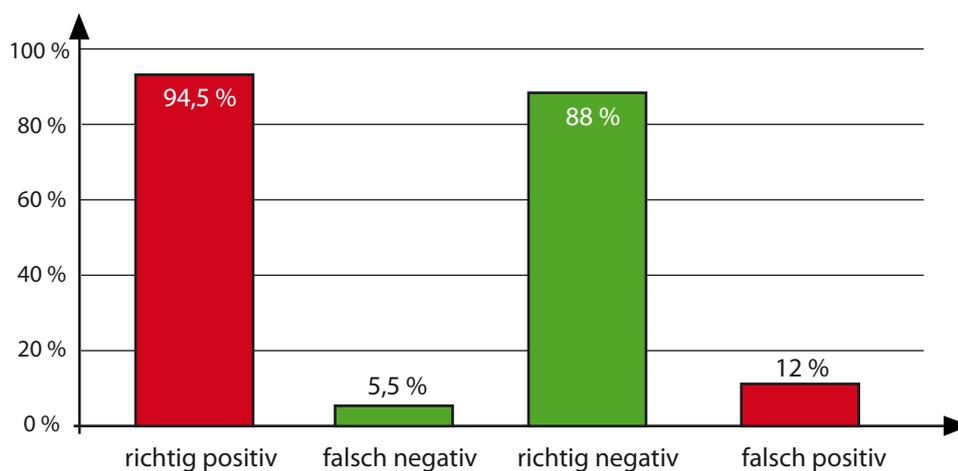
Detektion von Rezidiven und Metastasen in der Nachsorge mit der EDIM-Technologie.

## 7 Immunphänotypisierung PET-Screening (Screening für das FDG-PET-Verfahren)

Bildgebende Verfahren sind für die Diagnostik und Behandlung von Tumorerkrankungen unverzichtbar. Die Verfahren Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und Computertomografie (CT) ermöglichen die Detektion und Lokalisierung von Tumoren und Metastasen. Das FDG-PET-Verfahren basiert auf dem von Otto Warburg bereits 1924 entdeckten Prinzip, dass Krebszellen eine erhöhte Glukoseaufnahme haben. Mittels radioaktiv markierter Glukose-Derivate kann das FDG-PET-Verfahren die erhöhte Glukoseaufnahme in Tumoren und Metastasen in vivo im Patienten verfolgen und quantifizieren.

Der **Screening-Test für das FDG-PET-Verfahren** mit dem Marker TKTL1 zeigt diese erhöhte Glukoseaufnahme an. Damit kann der Einsatz des FDG-PET-Verfahrens optimiert werden. Eine aktuelle Studie mit Krebspatienten zeigt, dass die Aktivierung von bestimmten Stoffwechselwegen (aktivierte Glykolyse und aktivierter Pentose-Phosphat-Stoffwechsel) mit einem positiven FDG-PET-Ergebnis korreliert.<sup>5</sup>

Durch den Nachweis des TKTL1-Proteins in Makrophagen mittels der EDIM-Technologie ist es nun möglich geworden, die Aktivität des Pentose-Phosphat-Stoffwechselweges und des damit verbundenen Vergärungsstoffwechsels in Tumoren durch eine Blutuntersuchung zu bestimmen. Eine Studie, bei der das TKTL1-Protein mittels der EDIM-Technologie in 240 Patienten nachgewiesen wurde, hat ergeben, dass ein über dem Normwert liegender TKTL1-Score ( $>118$ ) zu 95 % mit einem positiven FDG-PET-Ergebnis korreliert. Die Wahrscheinlichkeit für ein falsch negatives Ergebnis liegt lediglich bei 5,5 %. Die gute Korrelation ermöglicht es, Patienten gezielt für eine FDG-PET-Untersuchung auszuwählen.<sup>6</sup>



Sensitivität und Spezifität des FDG-PET-Screeningtests im Vergleich zu dem FDG-PET/CT-Verfahren. Studie mit 240 Patienten.



## Immunistatus:

### 8 Lymphozytärer Tumorstatus (LTS): Differenzierung der Immunzellen

Mit dem **lymphozytären Tumorstatus** kann die Aktivität und Qualität des Immunsystems überprüft werden. Damit können auch Defizite im Abwehrverhalten des Immunsystems festgestellt werden. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder bei Verdacht auf Störungen der Immunabwehr sollte auf jeden Fall zusätzlich zu den Tests der EDIM-Technologie auch ein lymphozytärer Tumorstatus erstellt werden.

Auch der Einsatz von immunstimulierenden Maßnahmen kann damit überprüft werden.

Sofern das Immunsystem nicht durch Medikamente und/oder Therapien in seiner Funktion gehemmt ist, geben Erhöhungen folgender Subpopulationen einen Hinweis auf eine aktive Tumorabwehr: Natürliche Killerzellen (NK), LAK-Zellen, zytotoxische T-Zellen (Cyt T), T-Helferzellen, aktivierte T-Zellen (akt T).

#### Lymphozytendifferenzierung im Durchflusszytometer

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Richtwerte
Lymphozyten	22.6	%	20 - 50
T-Zellen (CD3+)	77.1	%	55 - 85
T-Helferzellen (CD3+, CD4+)	<b>63.5</b> +	%	30 - 55
Zytotoxische T-Zellen (CD3+, CD8+)	<b>51.9</b> +	%	10 - 40
CD4+/CD8+ Ratio	<b>0.4</b> -	%	1 - 3
Aktivierte T-Zellen (CD3+, HLA-DR+)	<b>37.1</b> +	%	2 - 12
B-Zellen (CD19+)	5.8	%	5 - 20
NK-Zellen (CD16+56+3-)	<b>33.5</b> +	%	5 - 20
Lymphokin aktivierte Killerzellen (LAK,CD16+56+3+)	<b>16.7</b> +	%	< 5



Hinweis auf aktive Tumorabwehr

Ausschnitt aus einem Befund für die Lymphozytendifferenzierung.

## Praktische Informationen

### 1. Auswahl Patienten

#### Krebsarten

- Alle soliden Tumore

Details zur Auswahl des Tests in Abhängigkeit des Stadiums entnehmen Sie bitte der Übersicht auf den folgenden Seiten.

#### Folgender Abstand zu Therapien sollte eingehalten werden:

- Operation: mindestens 4 Wochen
- Strahlen- und Chemotherapiezyklen: mindestens 4 Wochen
- Kortison und Antihistaminika: mindestens 4 Wochen

### 2. Einflussfaktoren

#### Folgende Faktoren können zu erhöhten TKTL1-Scores führen:

- Wundheilung/Narbenbildung (Matrixdegradation)
- Mitochondriopathien
- Medikamente zur Stimulation des Immunsystems
- Entzündungsgeschehen
- „nüchternes Blut“

#### Folgende Faktoren können zu erniedrigten Werten führen:

- Medikamente/Therapien, die einen hemmenden Einfluss auf das Immunsystem ausüben
- Gestörtes bzw. stark geschwächtes Immunsystem mit geringer Aktivität der Makrophagen

### 3. Blutentnahme / Bluttransport

#### Abstand zu Mahlzeiten

Die Blutabnahme sollte idealerweise mit einem Abstand von mindestens 1 Stunde zu größeren Mahlzeiten erfolgen.

#### Material zur Blutentnahme / Bluttransport

Wird kostenfrei zur Verfügung gestellt. Bitte mindestens zwei Tage vor Blutentnahme anfordern.

#### Probenversand

Transport der Probe erfolgt per Kurierdienst. Details entnehmen Sie dem in den Entnahmesets beiliegenden „Leitfaden detaillierter Ablauf“.

#### Probenmaterial

3 ml EDTA-Blut (unabhängig von der Bestimmung)

#### Lagerung der Blutprobe

Bei Zimmertemperatur (10 – 23°) lagern. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

### 4. Ergebnisse / Befundmitteilung

Der schriftliche Befund geht dem Einsender ca. innerhalb einer Woche zu.



## Details zum Testangebot

Stadium	Testung (Indikation)	Erstattungsfähigkeit der Arbeitsschritte		Kosten	
		gesetzliche Krankenversicherung	private Krankenversicherung	Privat 1,15x GÖÄ	IGeL 1,0x GÖÄ
<b>Immunphänotypisierung in der Früherkennung:</b>					
<b>Gesunde und Verdacht auf Tumor / Krebs</b>	<b>Tumormarker allgemein</b> (Early Detect, gestörte Zellproliferation)	nicht erstattungsfähig	keine generelle Aussage möglich		<b>€ 143,96*</b>
<b>Immunphänotypisierung bei Tumorverdacht:</b>					
<b>Patient mit erhöhtem PSA-Wert / sonstiger Verdacht auf Prostatakarzinom</b>	<b>Tumormarker Prostata</b> (Verdacht auf Prostatakarzinom)	nicht erstattungsfähig	keine generelle Aussage möglich		<b>€ 143,96*</b>
<b>Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankung:</b>					
<b>Privat versicherter Patient:</b> akut diagnostizierter Krebspatient bei Erstdiagnose und nach Ende der Therapie  <b>Gesetzlich versicherter Patient:</b> zusätzlich bei Verdacht auf Resistenz, zum Monitoring des Therapieverlaufs, im Rahmen der Nachsorge und als Screening für das FDG-PET-Verfahren	<b>Vollständiger Tumorstatus (inkl. LTS)</b> (Erhebung des vollständigen Tumorstatus)	<b>Erstattung der Arbeitsschritte unter folgenden Voraussetzungen:</b> - Beauftragung bei akut diagnostizierten Krebspatienten oder bei Krebspatienten in der Nachsorge - Angabe der Diagnose auf dem Laborschein - Beauftragung durch Arzt mit Kassenzulassung	Erstattung der einzelnen Arbeitsschritte	<b>€ 433,69 *</b>	<b>€ 377,09*</b>
<b>akut diagnostizierter Krebspatient</b> (Privatversicherung) vor der Therapie	<b>Tumorstatus I</b> (Verdacht auf Resistenz)	Testung wird nur als Indikation im Rahmen des Vollständigen Tumorstatus angeboten	Erstattung der einzelnen Arbeitsschritte	<b>€ 214,49*</b>	<b>€ 186,51*</b>
<b>akut diagnostizierter Krebspatient</b> (Privatversicherung) zum Monitoring des Therapieverlaufs	<b>Tumorstatus II</b> (Monitoring Therapieverlauf)	Testung wird nur als Indikation im Rahmen des Vollständigen Tumorstatus angeboten	Erstattung der einzelnen Arbeitsschritte	<b>€ 282,85*</b>	<b>€ 245,96*</b>

Stadium	Testung/ Indikation	Erstattungsfähigkeit der Arbeitsschritte		Kosten	
		gesetzliche Kranken- versicherung	private Kranken- versicherung	Privat 1,15x GÖÄ	IGeL 1,0x GÖÄ
<b>Immunphäotypisierung bei Tumorerkrankung:</b>					
<b>Krebspatient in der Nachsorge</b> (Privatversicherung)	<b>Tumorstatus III</b> (Testung im Rahmen der Nachsorge)	Testung wird nur als Indikation im Rahmen des Vollständigen Tumorstatus angeboten	Erstattung der einzelnen Arbeitsschritte	€ 282,85*	€ 245,96*
<b>akut diagnostizierter Krebspatient</b> (Privatversicherung), nach Bedarf	<b>Immunphäotypisie- rung PET Screening</b> (Screening für das FDG- PET Verfahren)	Testung wird nur als Indikation im Rahmen des Vollständigen Tumorstatus angeboten	Erstattung der einzelnen Arbeitsschritte	€ 214,49*	€ 186,51*
<b>Immunstatus:</b>					
<b>nach Bedarf</b>	<b>Immunstatus: Lympho- zytärer Tumorstatus (LTS)</b> (Differenzierung der Immunzellen)	Testung wird nur als Indikation im Rahmen des Vollständigen Tumorstatus angeboten	Erstattung der einzelnen Arbeitsschritte	€ 219,19*	€ 190,58*

\*) zuzüglich € 3,35 Versandkostenpauschale

## Literatur

- 1.) J. Arnhold: Therapy monitoring and early detection of metastasis using tumor protein detection in macrophages. Vortrag und Abstrakt 15th Hamburger Symposium on Tumor Markers (2011)
- 2.) Sun et al: TKTL1 Is Activated by Promoter Hypomethylation and Contributes to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Carcinogenesis through Increased Aerobic Glycolysis and HIF1 $\alpha$  Stabilization. Clin Cancer Res; 16(3) 857-866 (2010)
- 3.) Xu et al: Transketolase-like protein 1 (TKTL1) is required for rapid cell growth and full viability of human tumor cells. Int. J. Cancer: 124, 1330–1337 (2009)
- 4.) Xu et al: Inhibition of Glycolysis in Cancer Cells: A Novel Strategy to Overcome Drug Resistance Associated with Mitochondrial Respiratory Defect and Hypoxia. Cancer Res: 65: (2). 613-621(2005)
- 5.) Palaskas, et al. 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography breast cancers (18FDG-PET) marks MYC-overexpressing human basal-like breast cancers. Cancer Res Published OnlineFirst June 6, (2011)
- 6.) O. Feyen et al: EDIM-TKTL1 blood test for reliable pre-selection of cancer patients eligible for F-18-fluoro-2-deoxyglucose-PET/CT imaging. Vortrag und Abstrakt 15th Hamburger Symposium on Tumor Markers (2011)

# Neue diagnostische Möglichkeiten in der Onkologie durch die EDIM-Technologie

## Vorteile der EDIM-Technologie

1. **Hochspezifisch:** Die natürlichen Mechanismen des menschlichen Immunsystems werden genutzt.
2. **Hochsensitiv:** Antigene werden in Makrophagen angereichert und nicht im Serum verdünnt.
3. **Große Auswahl** an geeigneten Biomarkern stehen zur Verfügung.
4. Die EDIM-Technologie fungiert wie eine **nichtinvasive Biopsie**. Selbst Tumore, bei denen keine Biopsie möglich ist und die operativ nicht entfernbar sind, werden über die Makrophagen erreicht.

## Testangebot in der Onkologie

### Immunphänotypisierung in der Früherkennung

- Tumormarker (allgemein): Early Detect, gestörte Zellproliferation

### Immunphänotypisierung bei Tumorverdacht

- Tumormarker (Prostata): Verdacht auf Prostatakarzinom

### Immunphänotypisierung bei Tumorerkrankung

- Vollständiger Tumorstatus (inkl. LTS): Erhebung des vollständigen Tumorstatus
- Tumorstatus I: Verdacht auf Resistenz
- Tumorstatus II: Monitoring Therapieverlauf
- Tumorstatus III: Testung im Rahmen der Nachsorge
- Immunphänotypisierung PET-Screening: Screening für das FDG-PET-Verfahren

### Immunstatus

- Lymphozytärer Tumorstatus (LTS): Differenzierung der Immunzellen

## TAVARLIN AG

Landwehrstraße 54  
64293 Darmstadt, Germany

Tel.: +49 (0)6151 - 950 55 50  
Fax: +49 (0)6151 - 950 55 51  
Email: [info@tavarlin.de](mailto:info@tavarlin.de)  
[www.tavarlin.de](http://www.tavarlin.de)