



Prävention und Integrative Onkologie eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft zur Bestimmung von TKTL1 und Apo-10 mit dem EDIM-Test und zur Krebsfrüherkennung mittels PanTum-Test

Die Bestimmung des Transketolase-like 1 Proteins TKTL1 oder von Apo10 mit dem sog. EDIM-Test wird Gesunden zur Früherkennung von malignen Tumoren und Patienten zur Begründung der Indikation für eine kohlenhydratarme oder ketogene Diät und zur Verlaufskontrolle therapeutischer Maßnahmen angeboten. Mit diesem Testverfahren sollen aus einer Blutprobe eines Gesunden oder eines Patienten Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Krebserkrankung, auf die Prognose bei Vorliegen einer Krebserkrankung, auf die Behandlungsbedürftigkeit und die Ansprechwahrscheinlichkeit auf Chemo- und/oder Strahlentherapie bzw. eine Verlaufskontrolle möglich sein.

Experten der Deutschen Krebsgesellschaft nehmen dazu folgendermaßen Stellung:

1. Die TKTL1 ist ein Enzym, das bei Krebszellen hochreguliert sein kann und zu einer Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels führen kann. Untersuchungen zeigen, dass Tumoren mit einer Expression der TKTL1 einen von der Glukosezufuhr abhängigen Stoffwechsel haben. Jedoch exprimieren nicht alle Tumorzellen TKTL1. Ob die TKTL1 einen Hinweis auf ein aggressiveres Tumorwachstum gibt, ist nach verschiedenen präklinischen Untersuchungen mit widersprüchlichen Ergebnissen unsicher.
Hinzu kommt, dass in wissenschaftlichen Publikationen zu TKTL1 im Serum bei Patienten mit Tumorerkrankungen in unterschiedlichen Stadien und bei Gesunden die Ergebnisse nicht einheitlich sind. Neben Publikationen, die einen erhöhten Wert bei Erkrankten und einen Anstieg bei Fortschreiten beschreiben, gibt es Publikationen mit gegenteiligem Ergebnis [Auswahl: 1-4].
2. Der EDIM-TKTL1-Test wird nicht an Tumorzellen, sondern an aus dem Blut gewonnenen Makrophagen durchgeführt. Nach Phagozytose der TKTL1-haltigen Tumorzellen soll die TKTL1 in den Makrophagen und damit im peripheren Blut nachgewiesen werden.
3. Aus Sicht von Experten der Deutschen Krebsgesellschaft ist der EDIM-TKTL1- oder der EDIM-Apo10-Test weder zur Früherkennung oder zur Diagnose von Tumorerkrankungen, noch zur Bestimmung der Prognose, noch als Anhaltspunkt für die Entscheidung für oder gegen eine Therapie geeignet.
4. Ebenso wie bei therapeutischen Interventionen sind Interessenkonflikte bei der Bewertung von Publikationen zu diagnostischen Methoden zu berücksichtigen. Unabhängige Studien sind unserer Kenntnis nach bisher nicht mit positiven Ergebnissen durchgeführt worden.

Der EDIM-TKTL1- oder der EDIM-Apo10-Test sind keine Testverfahren, die von der Deutschen Krebsgesellschaft zur Früherkennung, Diagnose, Prognoseeinschätzung oder als Hinweis auf ein mögliches Therapieansprechen empfohlen werden.



Prävention und Integrative Onkologie eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Bei diesen Testverfahren handelt es sich nach aktuellem Wissensstand um kein validiertes Verfahren der in-vitro-Diagnostik, das prospektiv in einer für das beworbene Einsatzgebiet adäquaten kontrollierten Studie geprüft wurde.

Diese Beurteilung beruht auf einer systematischen Literaturrecherche im April 2014 und regelmäßigen Updates, zuletzt im Juli 2023. Berücksichtigt wurden nur klinische Arbeiten, bei denen der EDIM-Test zum Einsatz kam.

1. In einem Fallbericht wird ein Patient mit in der Folge metastasierendem Kolonkarzinom beschrieben. Bei ihm waren der EDIM-TKTL1- und der Apo10-Test positiv, obwohl die Tumormarker CEA und CA19-9 negativ blieben [5].
Fallberichte sind nicht geeignet, die Nützlichkeit eines diagnostischen Verfahrens zu beweisen.
2. Feyen et al. publizierten eine Untersuchung bei 240 Patienten mit verschiedenen Tumoren [6]. 7 Patienten hatten keine maligne Erkrankung. In dieser Arbeit wird als Ziel eine Etablierung des EDIM-TKTL1-Testes als Screeningverfahren benannt. Primär wurde der EDIM-TKTL1-Test bei 240 Patienten mit positiven PET durchgeführt. In dieser ersten Untersuchung war der Test bei 150 von 240 Patienten richtig positiv, wenn das FDG-PET als Standard betrachtet wird. Anschließend wurde der Test bei Blutspendern eingesetzt. Hier zeigten 5,7 % einen positiven EDIM-TKTL1-Score. Mit dem so bestätigte Cut-off-Wert wurden Sensitivität und Spezifität an dem ursprünglichen Kollektiv bestimmt (Sensitivität von 94 % und Spezifität von 81 %). Die Autoren beschreiben des Weiteren, dass die Hinzunahme der CT-Bildgebung aus dem PET-CT bei 5 der 15 „falschpositiven“ Patienten ein Hinweis auf ein Malignom ergibt. In der Untergruppe der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom berichten die Autoren über eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorstadium im FDG-PET/CT und dem EDIM-TKTL1-Score, jedoch einer nicht signifikanten Korrelation zwischen der SUV_{max} und dem TKTL1-Score bzw. dem T-Stadium und der SUV_{max} .
In dieser Publikation werden keine Korrelationen zu klinisch relevanten Daten, wie Überlebensdaten oder zum Ansprechen auf die Therapie berichtet.
3. Grimm et al. publizierten eine Untersuchung bei 161 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Mammakarzinomen und Prostatakarzinomen [7]. Bei diesen Patienten wurden sowohl eine immunhistochemische Bestimmung der TKTL1 und Apo10 wie auch die EDIM-Untersuchung durchgeführt. Die Darstellung erlaubt jedoch keinen direkten Vergleich der beiden Methoden für den einzelnen Patienten.
4. Ein weiterer Fallbericht [8] beschreibt einen Patienten mit Mundhöhlenkrebs auf dem Boden eines oralen Lichen ruber planus. Bei Erstdiagnose waren verschiedene Serummarker wie LDH und SCC erhöht, fielen nach R0-Resektion ab und stiegen im Rezidiv wieder an. Ein vergleichbarer Verlauf der EDIM-TKTL1 und Apo10 wird nicht im Text, sondern nur in einer Abbildung dargestellt.
5. Grimm et al. publizierten eine weitere Untersuchung an 92 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom [9]. Davon wurden 45 der Gruppe mit postoperativem EDIM-Test und 47 der Gruppe ohne Test zugeordnet, weil von ihnen keine postoperativen Blutproben



Prävention und Integrative Onkologie eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

vorlagen. Postoperativ wurde in der ersten Gruppe im Durchschnitt nach einem Follow-up von 9,8 Monaten ein EDIM-TKTL1- und Apo10-Test gemacht.

Auf der Basis dieses Ergebnisses (lt. Abb 1) wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt, wobei die Autoren schreiben, dass für die Einordnung in eine Gruppe 2 der 3 Anforderungen erfüllt sein müssen: Gruppe 1: postoperative Abnahme oder persistierend leicht erhöhte Werte von TKTL1, Apo10 oder einem kombinierten Score-Wert; Gruppe 2: postoperativ moderat erhöhte Werte von TKTL1, Apo10 oder einem kombinierten Score-Wert; Gruppe 3: postoperativ stark erhöhte Werte von TKTL1, Apo10 oder einem kombinierten Score-Wert. In Gruppe 1 waren 39, Gruppe 2 ein und Gruppe 3 fünf Patienten. In Gruppe 1 hatten 2 Patienten ein Rezidiv, in Gruppe 2 einer und in Gruppe 3 Null.

Die Arbeit hat also ein negatives Ergebnis bzgl. EDIM-Test und Krankheitsverlauf. Sie wirft aber auch aufgrund des hohen Drop-outs und der unklaren Beschreibung der medizinischen Maßnahmen erhebliche Fragen auf. So liest sich im Ergebnisteil die Einteilung in die 3 Gruppen anders als sie sich aus der Abbildung ergibt. Die genauen Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen im Rahmen der Nachsorge fehlen.

6. In einer prospektiven Kohortenstudie, wurden 78 Patienten mit unterschiedlichen Tumoren in verschiedenen Stadien bzw. in Remission beobachtet [10]. Der Einschluss erfolgte zwischen November 2010 und Dezember 2011, der Follow-up in einer Privatpraxis endete Ende 2011. Den Patienten wurde eine ketogene Diät empfohlen, insbesondere, wenn TKTL1 erhöht war. Diese Patienten wurden auf Tavarlin (Frankfurt, Germany), eine Firma, die Produkte zur ketogenen Ernährung anbietet, hingewiesen. Ursprünglich wurden die Patienten in verschiedene Subgruppen nach Tumorsituation und Einhalten der ketogenen Diät eingeteilt. Diese Subgruppen wurden wegen geringer Fallzahlen dann teilweise wieder zusammengefasst (z.B. „präoperativ“ und „kurativ“ in „kurativ“). In den Analysen wurde der maximale TKTL1 Wert für jeden Patienten verwendet, wobei Zeiträume, in denen immunsuppressive Therapien, Antibiotika- oder Cortisongabe verabreicht wurden oder die Zeit 4 Wochen nach Operation, Chemotherapie oder Radiation ausgeschlossen wurden. Die Autoren errechnen einen höheren TKTL1 Wert bei palliativen im Vergleich zu kurativen Patienten. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung war der Wert aber niedriger als bei palliativen Patienten. Unter partiell eingehaltener ketogener Diät war die TKTL1 höher als ohne ketogene Diät. Bei vollständig eingehaltener ketogener Diät war der Median ungefähr gleich, aber die Bandbreite für höhere Werte deutlich höher.

In dieser Publikation bleibt die genaue Gewinnung der Daten, die Tumorsituationen und die laufenden Therapien unklar. Die statistische Auswertung wirft zahlreiche Fragen auf.

7. 44 Patienten mit primärem oder rezidivierendem Mundhöhlenkarzinom wurden präoperativ von der Arbeitsgruppe um Grimm eingeschlossen und mit 85 gesunden Kontrollen verglichen [11]. Primärer Endpunkt war der Vergleich der Anzahl der zirkulierenden CD14D-/CD16D-Makrophagen, die in beiden Gruppen gleich waren. EDIM-Apo10 und EDIM-TKTL1 waren bei 42 bzw. 43 der 44 Patienten positiv. Die EDIM-Apo10- und EDIM-TKTL1-Scores waren signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$).



Prävention und Integrative Onkologie eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Die Autoren geben im Text keine Werte für TKTL1 und Apo10 in der Kontrollgruppe an, allerdings finden sich auch hier Probanden mit Werten über dem Cut-off, wie man der Abbildung 2 entnehmen kann.

8. Ähnliches berichten Saman et al. [12], die 62 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (kolorektales, Gallenwegs- oder Pankreaskarzinom) untersuchten und mit 29 Kontrollpatienten verglichen. Bei allen drei Karzinomen hatten alle Patienten einen positiven EDIM-Gesamtscore (TKTL1 und Apo10). Erhöhte Werte fanden sich aber auch bei Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung in 7,7%. Eine Assoziation zwischen den Ergebnissen des EDIM Tests und dem Tumoransprechen auf eine Chemotherapie konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt hat die Arbeit eine kleine Fallzahl, eine noch geringere in der Kontrollgruppe. Wie in den anderen Arbeiten fehlen Fallzahlberechnungen und Poweranalysen. Der Test ist auch positiv bei anderen Erkrankungen.
9. Burg et al. [13] berichteten von 5.114 asymptomatischen Teilnehmern im Alter von 50 bis 70 Jahren ohne Vorgeschichte eines Karzinoms in den letzten 8 Jahren, die einen EDIM-Test zu TKTL1 und Apo10 (sog PanTum-Test) erhielten und bei positivem Test ein PET-CT und ein MRT. Im Artikel wird berichtet, dass 5,34% in den Laborwerten einen positiven Wert hatten. Bei 151 Teilnehmern lagen laut Autoren ein positiver PanTum Test, Bildgebung und ein Tumor Board Assessment vor. Bei 9 Teilnehmern bestand kein Verdacht auf einen Tumor, bei 27 ein Verdacht auf einen Tumor und bei 115 Teilnehmern eine unklare Situation. Die Autoren beschreiben, dass eine "differenziertere Kategorisierung" dieser letzten Gruppe bei 18 Teilnehmern zur Diagnose eines benignen Tumors, bei 17 zur Diagnose einer „morphologisch auf einen prämaligen Tumor ohne Glucose-Aufnahme“ und bei 80 Teilnehmern zur Diagnose eines „morphologisch verdächtigen prämaligen Tumors mit Glucose-Aufnahme“ führte. Insgesamt fanden sich angeblich prä maligne und maligne Tumoren in 32 Lokalisationen. Auf der Basis dieser Studie bietet eine private Krankenversicherung eine Zusatzversicherung zur Krebsfrüherkennung an. Die Daten der Publikation belegen keinen Vorteil für eine Krebsfrüherkennung mit dem Ziel der besseren Krebsheilung. Die Publikation enthält eine ganze Reihe von wissenschaftlichen Unzulänglichkeiten. Dies beginnt mit einer fehlenden Interessenkonflikterklärung der Autoren. In einem kürzlich publizierten Fallbericht geben ein Teil der Autoren dagegen an, von der Firma, die den PanTum-Test anbietet, Gelder erhalten zu haben und es gibt Hinweise, dass die gesamte Studie von der Firma finanziert wurde. Fraglich ist auch, warum die Studie, die alle Krebsarten untersucht, allein aus der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf geleitet wurde und nicht mit Beteiligung der anderen onkologischen Fächer, die offensichtlich insgesamt nicht beteiligt waren. Daran schließt sich die Frage an, warum die Bildgebung nicht an der Uniklinik sondern in privaten Institutionen erfolgt ist. Die Begründung der Strahlenbelastung eines PET-CTs auf der Basis nicht anerkannter Laborparameter bei asymptomatischen Patienten ist ein weiterer Kritikpunkt. Die Bildgebung ist unzureichend beschrieben, es ist nicht genauer erklärt, welcher Patient welche Bildgebung bekam. Der wesentliche Kritikpunkt ist allerdings, dass obwohl die Autoren von Tumorboardbesprechungen schreiben, keine einzige Histologie präsentiert wird. D.h. für keinen der 5.114 Teilnehmer der Studie und für keinen der 151 positiv getesteten wird



Prävention und Integrative Onkologie eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

der entscheidende Parameter für den Nachweis einer malignen Erkrankung nachgewiesen. Weiterhin fehlen Angaben zur Zahl der grenzwertigen Laborbefunden und dem Umgang mit diesen Patienten. In der Summe berichtet die Studie also nicht über einen Nutzen der Untersuchung im Sinne einer Früherkennung und besseren Heilung sondern die einzigen aus der Studie entnehmbaren wissenschaftlichen Hinweise sind allenfalls das Schadenspotential durch eine Verunsicherung bei positiven und unklaren Laborbefunden oder bei unklaren Ergebnissen der Bildgebung und die Strahlenbelastung durch die Untersuchungen.

Literaturangaben:

1. Tsauro I, Thurn K, Juengel E, et al. Evaluation of TKTL1 as a biomarker in serum of prostate cancer patients. *Cent European J Urol*. 2016; 69: 247-251.
2. Philipp M, Schwaab J, Dietz CT, Hanfstein B, Kalmanti L, Munjal U, et al. Expression of transketolase-like gene 1 (TKTL1) depends on disease phase in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;140(3):411-417.
3. Semilia M, Hennenlotter J, Pavone C, Bischoff T, Kühs U, Gakis G, et al. Expression patterns and prognostic role of transketolase-like 1 in muscle-invasive bladder cancer. *World j Urol* 2015;33(10):1403-1409.
4. Diaz-Moralli S, Tarrado-Castellarnau M, Alenda C, Castells A, Cascante M. Transketolase-like 1 expression is modulated during colorectal cancer progression and metastasis formation. *PLoS One* 2011; 6: e25323.
5. Jansen N, Coy JF. Diagnostic use of epitope detection in monocytes blood test for early detection of colon cancer metastasis; *Future Oncol* 2013;9(4):605-609.
6. Feyen O, Coy F, Prasad V, Schierl R, Saengre J, Baum R. EDIM-TKTL1 blood test: a noninvasive method to detect upregulated glucose metabolism in patients with malignancies; *Future Oncol* 2012;8(10):1349-1369.
7. Grimm M, Schmitt S, Teriete P, Biegner T, Stenzl A, Hennenlotter J, Muhs HJ, Munz A, Nadtofschi T, König K, Sänder J, Feyen O, Hofmann H, Reinert S, Coy JF. A biomarker based detecton and characterization of circinomas exploiting two fundamental biophysical mechanisms in mammalian cells; *BMC Cancer* 2013;13:569.
8. Grimm M, Hoefert S, Krimmel M, Biegner T, Feyen O, Teriete P, et al. Monitoring carcinogenesis in a case of oral squamous cell carcinoma using a panel of new metabolic blood biomarkers as liquid biopsies. *Oral and maxillofacial surgery*. 2016;20(3):295-302.
9. Grimm M, Kraut W, Hoefert S, Krimmel M, Biegner T, Teriete P, et al. Evaluation of a biomarker based blood test for monitoring surgical resection of oral squamous cell carcinomas. *Clinical oral investigations*. 2016;20(2):329-338.
10. Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: A case series in general practice. *Oncology letters*. 2016;11(1):584-592.
11. Grimm M, Feyen O, Coy JF, Hofmann H, Teriete P, Reinert S. Analysis of circulating CD14+/CD16+ monocyte-derived macrophages (MDMs) in the peripheral blood of patients



Prävention und Integrative Onkologie
eine Arbeitsgemeinschaft der
Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

with oral squamous cell carcinoma. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2016;121(3):301-306.

12. Saman S, Stagno MJ, Warmann SW, Malek NP, Plentz RR, Schmid E. Biomarkers Apo10 and TKTL1: Epitope-detection in monocytes (EDIM) as a new diagnostic approach for cholangiocellular, pancreatic and colorectal carcinoma. Cancer biomarkers: section A of Disease markers. 2020;27(1):129-137.
13. Burg S, Grust ALC, Feyen O, Failing K, - Banat GA, Coy JF, Grimm M, Gosau M, Smeets R. Blood-Test Based Targeted Visualization Enables Early Detection of Premalignant and Malignant Tumors in Asymptomatic Individuals. J Clin Med Img. 2022; V6(9): 1-12