

Patientenfreundliche Behandlung von Prostatakrebs - Therapeutische Konsequenzen des DNA-Grading

Herbert Bliemeister

Ganzheitlich ausgerichtete, patientenfreundliche und tumorbiologisch sinnvolle Therapie von Prostatakrebs soll die Lebensqualität des Betroffenen erhalten und belastende Übertherapie ebenso wie verhängnisvolle Untertherapie vermeiden. Dabei hilft sie jene Ängste zu bewältigen, welche die Erkrankung als seelische Schatten begleiten. Voraussetzung ist, dass Ausmaß und Bösartigkeit der Erkrankung genau gesichert sind. Die DNA-Bildzytometrie (Image-Cytometrie = DNA-ICM) objektiviert das Grading von Prostatakrebs mit 93 % Genauigkeit und prognostiziert, ebenso sicher, das Ausbleiben von Metastasen.^{1,2} Primär bestimmt die Tumorbiologie, nicht die Therapieform, die Prognose. Über therapeutische Konsequenzen des DNA-Grading und wie es zeigt, welche Therapie individuell maximale Tumorkontrolle mit minimalen Nebenwirkungen vereint, informiert diese Übersicht.

Wegen der rund 12.000 jährlich durch Prostatakrebs verursachten Todesfälle führten die GKVn 1971 die *Krebs-Vorsorge* genannte Früherkennung ein: Sie soll Prostatakrebs in einem heilbaren Stadium finden, um die Zahl der Todesfälle zu reduzieren. Mit Einsatz des PSA-Screenings, an dem 18–20 % aller Männer über 45 Jahren teilnehmen, explodierte die Anzahl der Neuerkrankungen. Seit 1998 ist Prostatakrebs die häufigste Krebserkrankung deutscher Männer. Weder PSA-Screening noch radikale Therapien verhindern, dass in Deutschland weiterhin über 12.000 Männer pro Jahr an Prostatakrebs versterben. Da PSA-Screening zu sinnloser Überdiagnostik und schädlicher Übertherapie führt, wird es in den USA nicht mehr empfohlen.⁴⁻⁸ PSA-Screening löst eine Stadienverschiebung aus: Neu gefunden werden zu über 50 % Niedrig-Risiko-Krebse, welche organbegrenzt wachsen und die Lebenserwartung Betroffener nicht bedrohen^{9,10,16} Aktuell leiden über 50 % aller 70-jährigen und über 80 % aller 80-jährigen deutschen Männer an Prostatakrebs, der meist asymptomatisch wächst, 97 % aller Männer sterben mit und nicht an diesem Krebs.

| | |
|-----------|---|
| 1971 | etwa 12.000 Männer versterben jährlich an Prostatakrebs; <i>Krebs-Vorsorgeuntersuchungen</i> der GKVn beginnen |
| 1984–1998 | PSA-Screening steigert die Zahl der Neuerkrankungen um 32 % |
| 1998 | PK wird häufigste Krebserkrankung deutscher Männer |
| 2010 | es versterben noch immer 12.676 Männer an PK |
| 2014 | 70.100 Neuerkrankungen gefunden |
| 2016 | nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts werden 66.900 Neuerkrankungen gefunden ³ |

Tab. 1: Dynamik der Entwicklung von Prostatakrebs 1971–2016

Wie entsteht Prostatakrebs?

Gesunde Zellen sind euploid. Ihre Kerne tragen 23 paarige Chromosomen. Verändert sich ihre Anzahl, wird die Zelle aneuploid. Aneuploidie ist typisch für Krebszellen. Sie läuft wie eine Kettenreaktion selbstbeschleunigend ab. Je ausgeprägter die chromosomale Störung wird, desto höhere DNA-Gehalte tragen die Zellkerne und umso schneller und bösartiger wächst die Krebszelle.¹⁸

Was muss ein Grading leisten?

Das Grading bestimmt mit der Bösartigkeit des Krebses seine Wachstums-Dynamik und besitzt für den Betroffenen schicksalhafte Bedeutung. Es sollte exakt reproduzierbar sein und das Ausbleiben von Metastasen sicher prognostizieren. Dazu ist es nötig, den Krebs auslösenden biologischen Prozess (DNA-Veränderung) direkt zu messen, statt den Grad der dadurch ausgelösten oberflächlichen Veränderungen (Gewebearchitektur) subjektiv zu schätzen, wie es die Gleason-Methode macht, deren interindividuelle Reproduzierbarkeit miserable 45,7 % erreicht.

Wie wird das Grading von Prostatakrebs objektiv gemessen?

Chromosomen bestehen aus DNA, die Farbpartikel speichert. Wird die DNA isolierter aneuploider Krebszellen angefärbt (Feulgen-Färbung), entspricht ihre Bösartigkeit genau der gespeicherten Farbmenge, die durch digitale Bildanalyse gemessen wird. So objektiviert die DNA-ICM das Grading und prognostiziert das Ausbleiben von Metastasen.^{1,2} Dass die DNA-ICM direkt, sicher

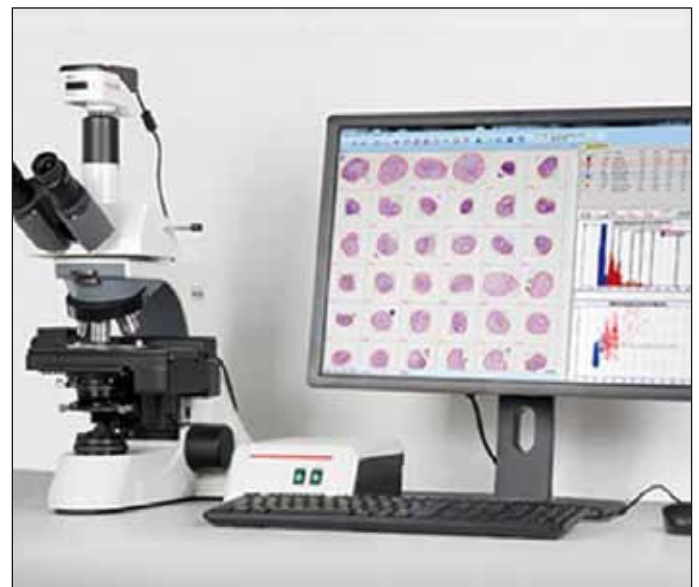


Abb. 1: PC-gestützte DNA-Karyometrie: motorisiertes Mikroskop mit Monitor. Die Bildgalerie zeigt die Ergebnisse der DNA-Messungen an den nach „Feulgen“ gefärbten Krebszellkernen.

und objektiv mit dem Ausmaß zellulärer Aneuploidie die Bösartigkeit von Prostatakrebs misst, macht sie zur optimalen Methode der Malignitätsbestimmung. Sie wird Männern meist bewusst vorenthalten, da die S3-Leitlinie Prostatakarzinom (kurz: S3-LL) sie nicht empfiehlt. Als Kassenleistung wird sie über die EBM-Ziffer 19330 erstattet.²⁸ Da die nicht kostendeckend vergütet wird, können nicht alle Krebszellkerne gemessen werden. **Dafür steht seit kurzem die methodisch identische DNA-Karyometrie als IGeL-Leistung zur Verfügung.**³⁸

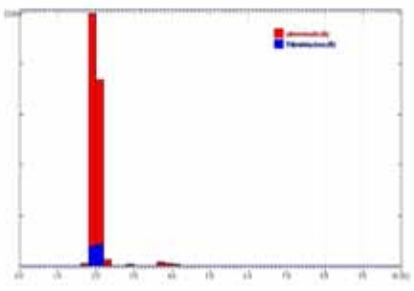
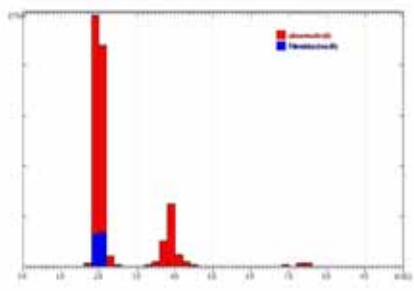
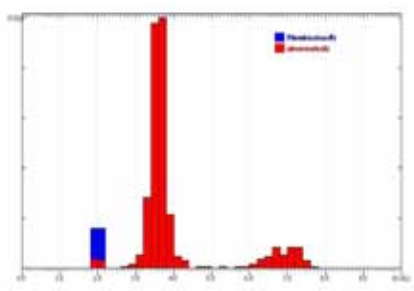
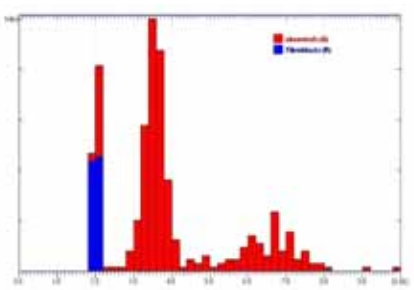
| Typische DNA-Histogramme | Grading / Eigenschaften | Prognose / Therapie |
|---|--|--|
| <p>DNA-Histogramm [c] für 1931-10</p>  | <p>diploides DNA-Muster oder Typ A = DNA-Grad 1</p> <p>Befund-Häufigkeit in 55 % aller Stenzen</p> <p>wächst sehr langsam, nicht invasiv, metastasiert nicht</p> | <p>unbehandelt: +++++</p> <p>Individualisierte <i>Aktive Überwachung</i></p> <p>Monitoring: Kontrolle PSA-VDZ 4 monatlich</p> <p>bei Progress: LDR</p> |
| <p>DNA-Histogramm [c] für 1548-10</p>  | <p>tetraploides DNA-Muster oder Typ B = DNA-Grad 2</p> <p>Befund-Häufigkeit in 26 % aller Stenzen</p> <p>wächst schneller, später auch in Nachbarorgane ein, bildet Metastasen aus</p> | <p>behandelt: +++</p> <p>je nach Alter /T-Stadium: AS – LDR – IMRT</p> <p>cave: DNA-Progress bei Hormon-Entzugstherapie</p> |
| <p>DNA-Histogramm [c] für 10247b-09</p>  | <p>x-ploides DNA-Muster oder Typ C = DNA-Grad 3</p> <p>Befund-Häufigkeit in 10 % aller Stenzen</p> <p>wächst sehr schnell und bildet Mikro-Metastasen aus, wenn er noch winzig klein ist</p> | <p>behandelt (++)</p> <p>ggf. erweiterte IMRT. cave: Hormon/Chemo. bei systemischem Befall Strategie wählen, die Lebenszeit/-qualität hilft zu maximieren, dazu sinnvolle NHV-Therapie, ggf. Psychotherapie</p> |
| <p>DNA-Histogramm [c] für 3554-09</p>  | <p>multiploides DNA-Muster oder Typ D = DNA-Grad 4</p> <p>Befund-Häufigkeit in 9 % aller Stenzen</p> <p>wächst und metastasiert explosionsartig</p> | <p>behandelt (+)</p> <p>ggf. erweiterte IMRT. cave: Hormon/Chemo. bei systemischem Befall Strategie wählen, die Lebenszeit/-qualität hilft zu maximieren, dazu sinnvolle NHV-Therapie, ggf. Psychotherapie</p> |

Abb. 2: DNA-Grading & Therapie: In DNA-Histogrammen wird die Häufigkeit des Vorkommens (Ordinate, n) bestimmter Zellkern-DNA-Gehalte (Abszisse, c) grafisch dargestellt und patientenfreundlichen Therapien zugeordnet. Ein besonders bösartiges Prostatakarzinom weist hohe DNA-Gehalte seiner Zellkerne auf.^{17,22} AS = Active Surveillance = Aktive Überwachung

Diagnose von Prostatakrebs

Kein Krebs kennt eine derartige klinische Spannbreite zwischen wenig und höchst gefährlichen Wachstumsformen wie Prostatakrebs, was zytologisch plausibel mit dem Prozess der sich kettenreaktionsförmig selbst beschleunigenden Aneuploidie korreliert. Aneuploide Zellen zeigen charakteristisches Krebs-Wachstum: Sie wachsen schneller als euploide Zellen, dringen in Nachbargewebe ein und bilden Metastasen aus. Aus Gewebeprobe oder Stanzbiopsien werden Krebszellen isoliert und angefärbt. An ihnen misst die DNA-ICM vier Wachstumsformen von Prostatakrebs, die sich im Grading und ihrer Prognose unterscheiden: den diploiden Typ A/DNA-Grad 1, den tetraploiden Typ B/DNA-Grad 2, den x-ploiden Typ C/DNA-Grad 3 und den multiploiden Typ D/DNA-Grad 4. Nach dem Grading wird die Tumorklassifikation durch das Staging komplettiert. Bildgebende Verfahren (CT/MRT) ermitteln die Ausbreitung des Tumors im Körper, welche im TNM-System analog cTx cNx cMx dokumentiert wird. Nach eigener Empirie besitzt der PSA-Wert nicht die diagnostische und prognostische Bedeutung, welche Behandler ihm zuordnen, die ihr Handeln ausschließlich an den Empfehlungen der S3-LL ausrichten.

Gleason-Grading belastet Behandlungserfolg

Für Niedrig-Risiko-Krebse bietet die S3-LL eine *Aktive Überwachung* mit subjektiv hoch belastenden Kontrollen bei rigiden Eingangskriterien an: klinisches Stadium T1/T2, PSA < 10 ng/ml, => 2 => 8 Stenzen tragen in weniger als 50 % ihres Stanzvolumens Krebs, dessen Gleason-Grading 6 beträgt.^{12,39} Von 545 Patienten, die an einer Therapievergleichsstudie in der Gruppe *Aktive Überwachung* teilnahmen, wurden 25 % in den ersten 3 Jahren radikal behandelt und über 50 % innerhalb von 10 Jahren.¹⁵ Bedingt durch die Ungenauigkeit des Gleason-Grading sind bis zu 36 % aller Gleason-6-Prostatakrebs untergradiert: unter *Aktiver Überwachung* erleben sie einen therapiebedürftigen Progress. Bis zu 17 % der Gleason-7-Prostatakrebs sind übergradiert: Diese Erkrankten kommen für *Aktive Überwachung* nicht mehr infrage.^{14,19} Bis zu 12 % aller Männer brechen die *Aktive Überwachung* ab, weil sie einen diagnostisch nicht sicher identifizierbaren Tumorprogress befürchten.³¹ So wird nachvollziehbar, warum nicht nur Urologen *Aktiver Überwachung* mehrheitlich ablehnend gegenüberstehen: Von den 68.000 Neuerkrankten, die 2011 in Prostatakrebszentren behandelt wurden, entschieden sich nur 1.700 Patienten (2,5 %) für die *Aktive Überwachung*.²⁰ Nur Betroffene, die sich dabei sicher fühlen, wählen *Aktive Überwachung*. Voraussetzung dafür ist ein exaktes und objektives Grading, wie es die DNA-ICM garantiert, womit sie die sicherste Grundlage für alle therapeutischen Entscheidungen liefert. Sie bewahrt Betroffene mit bösartigen Krebsen vor Untertherapie, während sie jene Erkrankten sicher identifiziert, die gesundheitlich ungefährdet aktiv überwacht werden können.

Patientenfreundliche Therapie von Prostatakrebs

Nicht modernste Technik und nicht der Wunsch des Erkrankten, sondern allein das DNA-Muster entscheidet, welche Behandlung das Ziel der maximalen Tumorkontrolle bei optimalem Erhalt der Lebensqualität erreicht. Tumorbilologisch passende, patientenfreundliche Therapie von Prostatakrebs lässt sich aus dieser Sicht allenfalls im Ausnahmefall operativ begründen. 55 % aller Prostatakrebs zeigen bei Diagnose ein diploides DNA-Muster, was gesundheitlich

gefahrlos vorläufigen Therapieverzicht erlaubt. Erkrankte mit dieser DNA-Konstellation sind die Zielgruppe für die *Individualisierte Aktive Überwachung* (Abb. 2). Wie zytogenetisch stabil sich dies DNA-Muster verhält, belegt der authentische Fallbericht.

Fallbericht 1

Herr D. (*1950) hatte wegen seiner PSA-Dynamik (1995 : 35 ng/ml) einen *hohen Verschleiß an Urologen* (über zehn). Alle wollten ihn durch massivsten Druck zur Radikal-OP zwingen. Im Juni 2013 musste sich Herr D. nach einem Harnverhalt transurethral reseziieren lassen. Das Grading des operativ gewonnenen Gewebes wird histologisch als Adenokarzinom pT1b Gleason (4 + 3) 7 beschrieben, und zeigt zytometrisch ein diploides DNA-Verteilungsmuster mit erhöhter Proliferationsrate von 7 %. Bei einem PSA von 280 ng/ml wird ein fortgeschrittenes, multipel metastasiertes Prostatakarzinom vermutet und die *Staging Diagnostik* [CT/MRT] durchgeführt. Sie dokumentiert eine große Raumforderung in der Prostata (cT3) bei intakter Kapsel ohne hämatogene, lymphogene, ossäre oder Organmetastasen. Das diploide DNA-Grading erklärt, warum jahrelang nur der PSA-Wert und die Größe (T-Stadium) dieses Tumors zunahm und er weder in Nachbarorganen einwuchs noch in Knochen oder Organe metastasierte. Neuerkrankten unter 50 Jahren wird innerhalb des laufenden Jahres die LDR empfohlen (= Low Dose Radiotherapie [Brachytherapie]: bestrahlt von innen mit Jod 125-Seeds).²⁶ Ihre hohe Lebenserwartung macht den Tumorprogress irgendwann später wahrscheinlich. Darum werden sie kurativ behandelt, solange das sicher möglich ist.

Weil selbst zytogenetisch stabile DNA-Muster entarten, werden sie kontinuierlich überwacht. Regelmäßige viermonatige Kontrolle der PSA-Verdoppelungszeit reicht dazu aus.²¹ Eine PSA-VDZ unter 36 Monaten begründet die Indikation zur Einleitung einer kurativen LDR, deren ionisierende Strahlen die Krebszellen vernichten.

Hormon-Entzugstherapie

Pharmakologische Kastration blockiert Hormonrezeptoren an der Oberfläche von Prostatakrebszellen, indem sie ihnen wachstumsförderndes Testosteron entzieht. Beim diploiden Prostatakrebs, der auch unbehandelt unbedrohlich bleibt, belastet sie durch Nebenwirkungen. Prostatakrebs wachsen mischdifferenziert: Neben hormonabhängig wachsenden ungefährlicheren Krebszellen kommen gefährlichere mit höherer Störung ihres DNA-Musters vor. Da diese kaum noch Hormonrezeptoren tragen, blockiert Hormonentzug ihr Wachstum auch nicht. Indirekt erfahren sie sogar einen Wachstumsvorteil, weil benachbarte hormonsensible, ungefährlichere Krebszellen durch den Testosteron-Entzug absterben.^{13,23-25} Folglich führt Hormon-Entzug bei tetraploiden Krebszellen zum zytogenetischen Progress, der sie bösartiger macht. X-ploide und multiploide Krebse reagieren kaum noch auf Hormonentzug, denn ihr höher gestörtes DNA-Muster prägt kaum noch Hormonrezeptoren aus.

Dass Hormonentzug Prostatakrebs abtötet, begründen Urologen gern am PSA-Rückgang. Diese Folgerung ist falsch! Ein passager abfallender PSA schließt einen kosmetischen Effekt nicht aus. Vernichtet sind besser differenzierte, gering gefährliche Krebszellen; bösartigere Krebszellen ohne Hormonrezeptoren können übrig geblieben sein. In palliativer Situation profitieren Patienten zeitlich begrenzt vom Hormonentzug, weil er die im mischdifferenzierten Prostatakrebs immer auch vorhandenen, hormonabhängig wachsenden, ungefährlicheren Krebszellen eliminiert. Dadurch schrumpft

die Tumormasse derart, dass Erkrankte temporär erhebliche Erleichterung erleben können. Da Prostatakrebszellen relativ rasch hormontaub werden, wirkt die Hormon-Entzugstherapie zeitlich eng begrenzt. Deshalb sollte sie ganz gezielt erst bei Beschwerden eingesetzt werden. Wird sie, wie so häufig, bereits bei asymptomatischem PSA-Anstieg gegeben, steht ihre maximale Wirksamkeit dann, wenn sie klinisch dringend benötigt wird, nicht mehr zur Verfügung. Radiotherapeuten bestehen oft auf einer simultanen Hormon-Entzugstherapie bei der IMRT hoch aggressiver Prostatakrebs. Aus zytogenetischer Sicht bleibt das unverständlich, da diese kaum noch Hormonrezeptoren tragen. Radiotherapeuten, die resonant mit der S3-LL handeln, bleiben für die beschriebenen Gesetzmäßigkeiten taub. Sobald Patienten ihren Hormonentzug mit Hinweis auf die Studie *Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?* verweigern,²⁷ setzen sie sich gegen diese Anordnung ihrer Ärzte argumentativ problemlos durch.

IMRT – Intensitätsmodulierte Radiotherapie

26 % aller Prostatakrebs zeigen bei Diagnose ein tetraploides DNA-Muster. Da sie invasiv wachsen und metastasieren können, wird *Aktive Überwachung* nur bei polymorbiden Patienten über 75 Jahren mit lokal begrenztem, kleinvolumigen Krebs toleriert. Sonst sind kleine Krebse einer LDR und großvolumige Krebse der IMRT unter kurativer Zielsetzung zuzuführen. Ihre ionisierende Strahlung vernichtet die Krebszellen durch komplexe DNA-Schädigungen.

Etwa 10 % aller Prostatakrebs zeigen bei Diagnose ein x-ploides DNA-Muster. Sie wachsen rasch und bilden frühzeitig, selbst bei kleinstem T-Stadium, Mikro-Metastasen aus. Deshalb sind sie unverzüglich mit erweiterter IMRT zu bestrahlen. Vom simultanen Hormonentzug profitieren so Erkrankte nicht. Wie eigendynamisch und unkalkulierbar diese Krebse wachsen, beschreibt Fallbericht 2. Auch er verdeutlicht, dass allein die Tumorbiologie die Prognose begründet – nicht die Therapie.

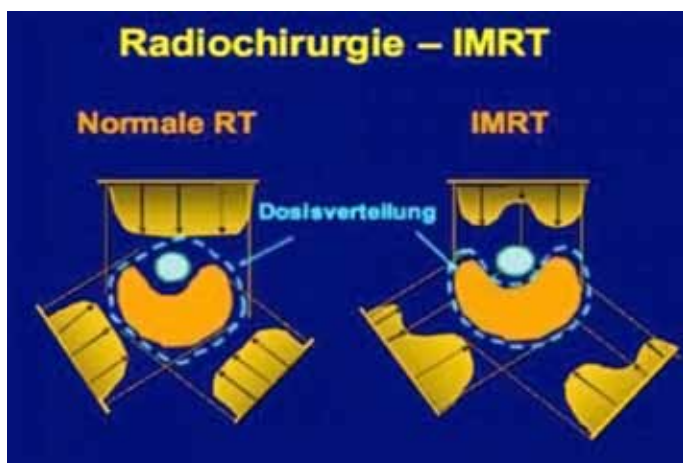


Abb. 3: Die IMRT bestrahlt von außen: Sie fokussiert eine krebsernennende Energiedosis in der Prostata und schont Nachbarorgane nachhaltig, indem sie die Energiedosen in den einzelnen Bestrahlungsfeldern mit Lamellenkolimatoren steuerungstechnisch modifiziert. Die erweiterte IMRT bestrahlt bei sehr bösartigen Krebsen zugleich auch Lymphabflusswege und Samenblasen. Nebenwirkungen: deutliche Miktionsbeschwerden, teils blutige Durchfälle, die max. 2–3 Monate nach IMRT abklingen. Die max. Energiedosis von 74/80 Gy wird fraktioniert eingestrahlt, was etwa 4–5 Wochen dauert. Kassenleistung.

Fallbericht 2

Bei Herrn T. (*1949) wird bei suspektem Tastbefund und einem PSA von 5,9 ng/ml mittels mrt-navigierter Biopsie ein Adenokarzinom pT1c gesichert, dessen Grading histologisch mit Gleason (4+4) 8 beschrieben wird, und das zytometrisch ein x-ploides DNA-Verteilungsmuster zeigt. Das Staging-MRT dokumentiert die lokal begrenzte Erkrankung, sodass die erweiterte IMRT ohne simultanen Hormonentzug unter kurativer Zielsetzung mit 75,6 Gy erfolgt. Die Bestrahlung wird problemlos toleriert, anschließend steigt der PSA kontinuierlich an. Das wird zunächst als PSA-Bounce interpretiert, doch weist wenige Monate später das Pet/CT eine ausgedehnte lymphogene Metastasierung nach, vom kleinen Becken bis an beide Nierenstiele reichend. Zu dem Zeitpunkt ist der PSA auf 82 ng/ml angestiegen. Das DNA-Grading erklärt diesen schicksalhaften Verlauf. Der Fallbericht belegt, dass die Prognose von der Dynamik des Krebses (seinem Grading) ausgeht und nicht von seiner Statik (der Größe, dem T-Stadium). Wäre dieser Mann primär radikal operiert worden, hätte das den tragischen Verlauf nicht verhindert. Zur infausten Prognose hätte er aber noch die Folgen der radikalen Operation zu ertragen. Genau das will patientenfreundliche Therapie verhindern: Sie behandelt möglichst schonend, um unversehrte Körperlichkeit zu erhalten.

9 % aller Prostatakrebs zeigen bei Diagnose ein multi-ploides DNA-Muster. Sie wachsen und metastasieren explosionsartig. Sie sollten unverzüglich mit erweiterter IMRT behandelt werden, um ihre Metastasierung zu verhindern. Vom simultanen Hormonentzug profitieren Betroffene nicht. Generell gilt die Therapie von Prostatakrebs als primär chirurgisches Problem, weshalb Kliniken verstärkt mit technischen Innovationen (daVinci-Roboter, laparoskopische Techniken, fokale Therapien) um Patienten konkurrieren. Verständlicherweise fragen Betroffene oft: *Wenn der Krebs nach der Bestrahlung zurückkommt, kann dann noch operiert werden? Wäre es da nicht besser, primär zu operieren, um anschließend noch bestrahlen zu können?* Diese Frage beweist, wie tief der irrationale Glaube an die kurative Wirksamkeit primär chirurgischer Behandlung wurzelt. Darum werden in Deutschland fünfmal so viele Prostatakrebs operiert wie bestrahlt. Dabei belegt der Methodenvergleich, dass die Erfolgchancen der kombinierten Strahlentherapie höher liegen als die radikaler operativer Verfahren.⁴⁰ Das DNA-Muster zeigt die Therapie, welche kurativ wirken kann, soweit Grading und Staging das zulassen. Wird schicksalhaft doch nur palliativ behandelt, dürfen belastende Behandlungsfolgen die Lebensqualität nicht zusätzlich einschränken. Auch aus dieser Sicht lassen sich operative Therapien allenfalls ausnahmsweise begründen.

Nachsorge

Die Prämisse, dass *frühzeitige Entdeckung die Heilungschancen erhöht*, dominiert wie schon beim PSA-Screening auch das *Nachsorge-Screening*. Aus der Angst vor Beginn der Therapie wird nach der Behandlung die Angst vor dem Rezidiv, mit dem bis zu 50 % aller unter kurativer Zielsetzung Behandelten rechnen müssen.³⁷ Wer ganzheitlich behandelt, wird seinen Patienten dabei helfen, Rezidiv-Ängste zu lösen. Wer dazu die Behandlung anhand der individuellen Tumorbiologie so sorgfältig vorbereitet wie hier beschrieben, tut alles, um ein Rezidiv zu vermeiden. Patientenfreundliche Behandlung charakterisiert nicht primär eine Therapieform, sondern die vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung selber. In dieser geborgen, verlieren sich Betroffene nicht so leicht in Rezidiv-Ängsten. Da jedes rigide Nachsorge-Screening primär Angst induziert, wird mit Behandelten einvernehmlich der individuelle Modus abgestimmt, welcher angstfrei toleriert wird.

Patientenfreundliche Therapie bei fortgeschrittenem Prostatakrebs

Bei Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Prostatakrebsse tragen ein höher gestörtes DNA-Muster. Sie sind ausschließlich palliativ behandelbar, keine verfügbare Therapie verhindert ihre infauste Prognose. Jede Behandlungsstrategie muss das respektieren. Wer als Behandlungsziel optimale Lebensdauer bei maximaler Lebensqualität fordert, steht aggressiven systemischen Therapien sehr zurückhaltend gegenüber. Individuell klug kombinierte naturheilkundliche und schulmedizinische Verfahren helfen, ergänzt durch seelische Unterstützung, diesem patientenfreundlichen Behandlungsziel gerecht zu werden. Ähnliches Vorgehen bewährt sich bei klinischen Rezidiven.

Rückschau

45 Jahre extensive Diagnostik und intensive Therapie von Prostatakrebs belegen vor allem eines: die fatale Fehlhaltung beteiligter medizinischer Institutionen, behandelnder Ärzte und involvierter Medien. Ärztliche und mediale Panikmache sowie aggressive Therapien belasten Patienten und ihre Angehörigen und versetzen sie kollektiv in Angst. Über 45 Jahre klinische Erfahrung sollten reichen, um anzuerkennen, was ist und was ohnehin jeder weiß: Für sehr bösartige Krebse fehlen kurative Therapien! An Prostatakrebs sterben 3 % aller deutschen Männer, meist wächst er langsam. Bekennen Ärzte sich aktiv zu ihrer genuinen Verpflichtung, primär nicht zu schaden, können sie unheilbar Erkrankten wirksam dabei helfen, möglichst lange mit so einem Krebs zu leben. Ihnen Lebensqualität und Würde zu stabilisieren, ist humaner, als ihnen leitlinienkonform toxische Therapien aufzuzwingen, die ihr Leben eventuell wochenweise verlängern, dafür aber häufig höllische Nebenwirkungen bereit halten. Patientenfreundliche Medizin ist nicht alternativ, sie ist alternativlos.

Beschäftigt mit dieser Übersicht erreicht mich eine E-Mail, die ich gekürzt hier wiedergeben möchte: *[...] Ich bin 54 Jahre, sportlich und lebensbejahend [...] und alles in mir hat der vorgeschlagenen Therapie widersprochen [...] aber überall war nur von Angst und Risiko zu hören und zu lesen [...] Ich hatte mich heute morgen schon entschieden, lieber kürzer, so es mir gegeben wird, zu leben als mit all den Nebenwirkungen und massiven Einschränkungen, ohne die Gewissheit, dass eine Heilung eintreten wird [...].*

Im Deutschen Ärzteblatt 41 fordert Prof. Dr. jur. Jochen Taupitz vom *Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim* Ärzte auf: *[...] auch von einer ärztlichen Leitlinie muss ein Arzt abweichen, wenn er erkennen kann, dass sie veraltet oder sonst fehlerhaft ist. Es gehört zur Fachkunde eines Arztes, dass er Informationen, aus welchen Quellen sie auch immer stammen, eigenständig bewertet. Je gefährlicher ein Irrtum ist, umso kritischer muss die Entscheidungsgrundlage hinterfragt werden. Der Arzt darf ihnen nicht blindlings vertrauen [...].*²⁹

Weil die S3-LL die DNA-ICM ignoriert, wird sie Männern nicht nur bewusst vorenthalten, sondern systematisch schlechtgeredet. Selbst der Wissenschaft verpflichtete Professoren der Urologie favorisieren das ungenaue Gleason-Grading und lehnen die objektive DNA-ICM als *eine Art Voodoo* ab. Der Wissenschaft oder dem Wohl Betroffener dienen sie damit sicher nicht. Diese Übersicht soll helfen, die DNA-ICM als wissenschaftlich valide Grundlage patientenfreundlicher Therapie unter Patienten und Therapeuten bekannter zu machen.

Ausblick

Innovative medikamentöse Therapie bei hormontaubem Prostatakrebs: Die Pharmaindustrie bietet seit Dezember 2012 einen hochpreisigen Inhibitor der Androgen-Biosynthese an. Als Indikation gilt: *zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgen-Entzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.*³⁰ Klar formuliert heißt das: Beschwerdefreien Kranken wird ein überbeuertes Medikament mit dramatischen Nebenwirkungen empfohlen, damit sie länger beschwerdefrei bleiben.³⁶

Innovative fokale Therapieformen von Niedrig-Risiko-Krebs:

Das Prostatakarzinom wächst mischdifferenziert und multifokal: Unterschiedlich bösartige Krebsherde liegen über das gesamte Organ verstreut.¹³ Das PSA-Screening findet zunehmend mehr organbegrenzt wachsende Niedrig-Risiko-Krebse. Weil geschätzt 30 % dieser Krebse übertherapiert werden, sollen fokale Therapien helfen, die Lücke zwischen ihrer Über- bzw. Untertherapie zu schließen.¹⁴ Da sie keine Kassenleistungen sind, müssen sie für Selbstzahler attraktiv sein, um sich als Alternative zur erstattungsfähigen *Aktiven Überwachung* und zur LDR zu etablieren. Nur Therapien, die sich zugleich als innovativ, kurativ und gut verträglich präsentieren, positionieren sich in diesem dynamisch wachsenden Segment des Gesundheitsmarktes erfolgreich.

Fokale Therapie mit HIFU, dem hoch fokussierten Ultraschall:

Mittels Bildgebung (multiparametrisches MRT) wird der Tumorherd mit dem größten Volumen und dem höchsten Grading in der Prostata identifiziert.³⁵ Nur er hat das Potential zur Metastasierung, postuliert die Indextumorhypothese.^{32,33} Weiter postuliert sie, dass wenig bösartige Krebsherde mit Gleason-Grading (3 + 3) 6 und kleinvolumige (< 0,5 ml) Herde die Prognose der Erkrankung nicht relevant beeinflussen.³⁴ Diesen „Indextumorherd“ behandelt die fokale Therapie organerhaltend, nebenwirkungsfrei und angeblich kurativ mit hoch intensivierten, fokussierten Ultraschallwellen, die Krebsgewebe durch mechanische und thermische Schädigung zerstören.¹⁴

Kryotherapie: Primär mit Stickstoff, dann mit Argongas, ist die Kryotherapie als Behandlung von Prostatakrebs in Deutschland seit den 1960er- und 1970er-Jahren bekannt. Hierzulande ohne klinische Bedeutung wird sie in den USA häufig angewendet.

NanoKnife®: Die irreversiblen Elektroporation (IRE) ist seit 2007 als Verfahren zur Gewebsabtragung bekannt: Wiederholte Stromimpulse zerstören die Zellmembranen, wodurch Ionen unkontrolliert in die Zelle einströmen, was diese untergehen lässt. Das NanoKnife®-System ist derzeit als einzige fokale Therapie für klinische Anwendungen zugelassen.

Vaskuläre Photodynamische Therapie (VTP): Sauerstoffradikale töten Prostatakrebs-tragendes Gewebe ab. Dazu werden Laserfasern perineal in der Prostata eingebracht und MRT-navigiert zielgenau positioniert. Intravenös wird danach eine photoaktive Substanz (Papeliporfin/TOOKAD® Soluble) appliziert, welche über Aktivierung der Laserfasern mit 753 nm, einer Energieapplikation von 150 mW/cm sowie einer Lichtenergieapplikation von 200 J/cm Sauerstoffradikale zum Gewebsuntergang freisetzt. Dysurische Nebenwirkungen werden bei der VTP als häufig und belastend beschrieben.

Alle lokalen Therapien begründen ihre Indikation mit dem Gleason-Grading. Dessen Ungenauigkeit belastet die prätherapeutische Diagnostik und posttherapeutische Kontrolle methodisch. Offen bleibt dazu, ob und wie Nachsorge gestaltet und zwischen Residualtumor und Rezidiv differenziert wird. Fokale Therapien markieren den jüngsten Versuch, diagnostisch bedingte Defizite bei der Behandlung von Prostatakrebs therapeutisch lösen zu wollen. Dabei liegt die Lösung längst vor. Sie besteht in der konsequenten Anwendung der diagnostisch und prognostisch validen DNA-ICM.

Autor:
Dr. med. Herbert Bliemeister. Ganzheitliche Urologie
www.prostatakrebsonline.eu

Ergänzendes Bildmaterial erhalten Sie in der Wissenschaftsredaktion des Forum Medizin Verlags, E-Mail: medwiss@forum-medin.de

Literatur

- 1 Engelhard M: Kinetiken des Prostata Spezifischen Antigens als Indikationsstellung zur Prostatastanziopsie. [Med. Diss.] Düsseldorf: Universität Düsseldorf; 2013
- 2 Tils M: Häufigkeit von DNA-Ploidiemustern in Stanziopsien vom Prostatakarzinom. [Med. Diss.] Düsseldorf: Universität Düsseldorf; 2013
- 3 Robert Koch Institut; online verfügbar: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html
- 4 arznei-telegramm 2009; 40: 33
- 5 Chou R, Crosswell JM, Dana T et al.: Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011
- 6 Andriole GL, Grubb RL, Buys SS et al.: Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer-Screening Trial. N Engl J Med 2009; NEJMoa 0810696
- 7 Schroeder FH, Hugosson J, Roobool MJ et al.: Screening and Prostate Mortality in a Randomized European Study. N Engl J Med 2009; NEJMoa 0810084
- 8 Stamey TA, Caldwell N et al.: The prostate specific antigen area in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last twenty years? J Urol 2004; 172 (4 Pt 1):1297-1301
- 9 Cooperberg MR et al. (2008): High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. World J Urol 26(3):211–218
- 10 Cooperberg MR et al (2007): Contemporary trends in low-risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol 178(3Pt):14–19
- 11 Heidenreich A et al. (2014): EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent-update 2013. EurUrol65(1):124–137
- 12 Prostatakrebs S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; 2. Auflage, Juni 2015
- 13 Ahmed HU et al (2015): Focal ablation targeted to the index lesion in Multifocal Localised prostate cancer: a prospective development study. EurUrol 68(6):927–936
- 14 Apfelbeck M, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C (2016): Fokale Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland. Urologe 2016 (55): 584–592
- 15 Hamdy FC, Donovan JL et al.: 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 09/2016
- 16 Cooperberg MR, Broering JM et al.: Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol 2007; 178(3 Pt 2): 14–19
- 17 Böcking A, Dietz J: Prognostische DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. Dtsch. Zeitschr. Onkologie 2013; 45; 144-151
- 18 Duesberg P (2007): Das Chaos in den Chromosomen. Spektrum d. Wissenschaft, Oktober 2007
- 19 Burchardt M, Engers R et al.: Interobserver reproducibility of Gleasongrading: Evaluation using prostate cancer tissue microarrays. J Clin Cancer Res Clin Oncol 2008; 134: 1071–1078
- 20 Jahresbericht DKG: Prostata 2013 [Auditjahr 2012/Kennzahlenjahr 2011]
- 21 Arlen P, Bianco F et al. (2008): Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 179, 2181-5; discussion 2185-6
- 22 Böcking A (2008): Prostatakrebs Diagnose und Prognose. online verfügbar: www.gek.de
- 23 Tribukait B: Tumor biology in diagnostic cytology. DNA cytometry in carcinomas of the bladder and prostate. Recent Results Cancer Res 1993; Vol 133: 23–31
- 24 Tribukait B: Nuclear deoxyribonucleic acid determination in patients with prostate carcinomas: Clinical research and application. European Urology 1993; 23(2): 64–76
- 25 Böcking A et al.: DNA Grading of Malignancy and Tumor Regression in Prostatic Carcinoma under Hormone Therapy. Appl Path 1985; 3: 206–214
- 26 Stübinger SH, Wilhelm E et al. (2008): Brachytherapie des Prostatakarzinoms. Urologe 2008.47: 284-290
- 27 Briä E, Cuppone F et al.: Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3446-56
- 28 Die EBM Ziffer 19330, mit der die prognostische DNA-Zytometrie für GKV-Patienten abgerechnet wird, hat den folgenden Wortlaut: Zytologische Untersuchung eines Materials mit DNA-Bestimmung Obligator Leistungsinhalt: Densitometrische DNA-Bestimmung an mindestens 100 Zellkernen nach Spezialfärbung und Auswertung und Dokumentation. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 2017/1, erstellt am 22.12.2016
- 29 Taupitz J: Informationstechnologien: Haftungsschutz oder Haftungsfalle? Dtsch Ärztebl vom 15.10.2010; 107(41): 1972ff
- 30 Fachinformation ZYTIGA® 250 mg Tabletten Janssen-Cilag International NV
- 31 Klotz L (2013): Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. EurUrol 64(1):37–39
- 32 Liu Wet et al. (2009): Copy number analysis indicates Monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. NatMed15(5): 559–565
- 33 Haffner MC et al (2013): Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. J Clin Invest 123(11):4918–4922
- 34 Ahmed HU et al. (2012): Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? LancetOncol 13(11): e509–e517
- 35 Siddiqui MM et al. (2013): Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol 64(5): 713–719
- 36 Barmer Report 2017: online www.rp-online.de/leben/gesundheit/news/barmer-report-2017-kosten-fuer-krebsmedikamente-sind-sehr-hoch-aid-1.6898772
- 37 Weißbach L, Sedlmayer F: Einschätzung des PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms. Journal für Urologie und Urogynäkologie 2004: 11
- 38 Böcking A et al. (2015): Computerunterstützte Erkennung von Krebszellen mittels DNA-Karyometrie. Zeitschrift für interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Sonderdruck aus Heft 5/2015
- 39 Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Kurzversion 3.0 – 2. Aktualisierung – September 2014 AWMF-Register-Nummer 043/0220L
- 40 Grimm P et al. (2011): Prostate Cancer Center Seattle, Latest update 7/2/11; Prostate Cancer Results Study. www.Prostatecancerc.com