

Aktive Überwachung bei Prostatakrebs: Patientenfreundlich und sicher dank DNA-Diagnostik und Epigenetik

Dr. med. Herbert Bliemeister

Aktive Überwachung bei Prostatakrebs: Patientenfreundlich und sicher dank DNA-Diagnostik und Epigenetik

Herbert Bliemeister

Prostatakrebs wächst prozesshaft mit einer enormen Spannweite zwischen gesundheitlich wenig bedenklichen und extrem gefährlichen Wachstumsformen. Bei Diagnose befinden sich 55 % aller Prostatakrebs-Erkrankungen noch im ersten, ungefährlichen Stadium. Betroffene sind hiervon gesundheitlich nie direkt bedroht. Wird bewusst auf eine kurative Therapie verzichtet, solange dieses erste Stadium anhält, nennt man das *Aktive Überwachung*. Dafür gibt die S3-Leitlinie Prostatakarzinom [S3-LL] rigide Einschlusskriterien und traumatisierende Kontrollen vor. Diese Kriterien und Kontrollen sind methodisch mangelhaft. Weder schließen sie alle ungefährlichen Erkrankungen ein, noch alle behandlungsbedürftigen sicher aus. Nur wenige dafür geeignete Neuerkrankte wählen die *Aktive Überwachung*. Die belastenden Kontrollen schrecken ab und Betroffene fürchten die Zeit zu verpassen, in der eine kurative Therapie noch möglich ist. Die Methode der *Aktiven Überwachung* wird für zahllose Neuerkrankte aber genau dann attraktiv, wenn die DNA-Karyometrie, die Urologen mehrheitlich entweder ignorieren oder gar nicht kennen, biologisch sinnvolle Einschlusskriterien objektiviert und eine patientenfreundliche Kontrolle die sichere Überwachung zuverlässig garantiert. Diese wissenschaftlich valide und empirisch bestens bewährte Methode wird hier vorgestellt.

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Sind die Einschluss-Kriterien der S3-LL biologisch sinnvoll und methodisch valide? Mindestens vier Argumente sprechen dagegen:

1. Kein PSA-Wert beweist, ob Prostatakrebs vorliegt, wie gefährlich (Grading) er wächst oder wie groß (T-Stadium) er ist. PSA ist ein Bio-Marker: Viele Männer mit erhöhtem PSA haben keinen Prostatakrebs, während bis zu 20 % aller Erkrankten normale PSA-Werte zeigen.
2. Das Grading von Prostatakrebs als seine dynamische Komponente wird vom Gleason-Grading mit nur ganz geringer Genauigkeit geschätzt.
3. Weder Bildgebung (CT/mpMRT/TRUS) noch Tastbefund sichern die Größe (T-Stadium) von Prostatakrebs, die seine statische Komponente zeigt, zuverlässig. Ein oder auch mehrere große Krebsklone mit einem niedrigem Grading wachsen und metastasieren niemals so explosiv, wie dies ein kleiner Klon mit einem hohen Grading tut.
4. Dass maximal zwei krebshaltige Biopsien als Einschlusskriterien gelten ist eine willkürliche Festlegung ohne wissenschaftliche Absicherung.

5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 und cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stanzien bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzien; • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. 	
Empfehlungsgrad B	b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden.	

Abb. 1: Ausz. aus der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 5.0 vom April 2018)¹

Gleason-Grading

Das prognostisch entscheidende Grading von Prostatakrebs wird in der Praxis mit zwei Methoden diagnostiziert: Gleason-Grading und DNA-Karyometrie. Ersteres, das histologische Gleason-Grading, wird routinemäßig nach der morphologischen Methode des US-amerikanischen Pathologen Donald Gleason aus Minneapolis bestimmt. Dort operierte der Urologe Mellinger in den frühen 1960er Jahren derart viele Fälle von Prostatakrebs, dass er für die Klassifizierung ein Grading-System brauchte. Dieses entwickelte ihm Gleason im Jahr 1962. Als Pathologen nähert sich Gleason dem Thema vom Bild her. Anhand von gefärbten Gewebsschnitten aus Stanzbiopsien oder operativ entferntem Gewebe des Karzinoms wird das Grading bestimmt, indem die beiden häufigsten Veränderungen der Gewebearchitektur im Verhältnis zu gesundem Gewebe der Prostata betrachtet werden. Je stärker das untersuchte Gewebebild von dem einer gesunden Prostata abweicht, desto höher ist der Malignitätsgrad nach Gleason. Die am häufigsten zu beobachtende Gewebeabweichung erhält je nach Schwere der Abweichung einen Wert von 1–5, ebenso die am zweithäufigsten zu beobachtende Gewebeabweichung. Die Summe beider Werte ergibt den Gleason-Score.²

Das Problem liegt auf der Hand, bzw. im Auge des Betrachters: Beim Gleason-Score handelt sich um eine sehr subjektive Einschätzung, die nur eine geringe Genauigkeit generieren kann. Zwei Pathologen bewerten dasselbe Präparat nur in etwa der Hälfte der Fälle identisch.³ Im Laufe der Zeit wurde die Methode noch mehrfach modifiziert. 2005 beschloss die *Internationale Gesellschaft der Uro-Pathologen* (ISUP) in Stanzbiopsien keinen Gleason-Score unter 3+3 mehr zu vergeben. Hat ein Patient also einen Gleason-Score von 2, 3, 4 oder 5, so wird er auf einen Score von 6 hochgestuft. Vergeblich hoffen Neuerkrankte seitdem auf einen harmlosen Befund, der natürlich weiterhin vorkommt.

Vereinfacht kann man sagen: Gleason vertauscht Ursache mit Wirkung: DNA-Veränderungen lösen chromosomale Aneuploidie aus, wodurch gesunde Zellen verkrebsen. Das ändert dann die Gewebearchitektur. Dieser Aspekt findet in der DNA-Karyometrie Beachtung.

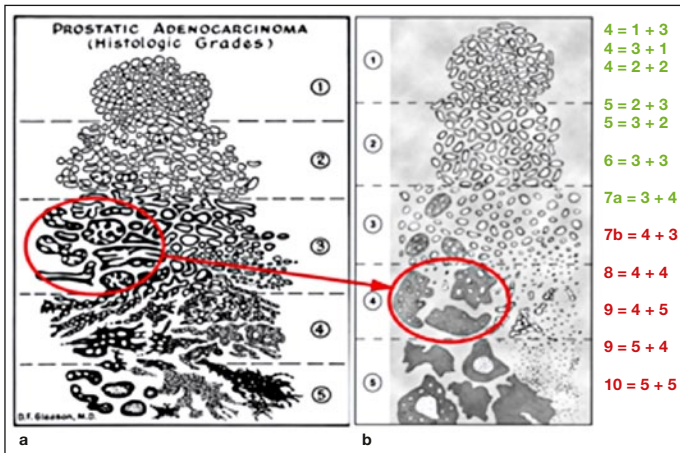


Abb. 2: Schematische Darstellung der Bestimmung des feingeweblichen Malignitätsgrades von Prostatakarzinomen nach Gleason; links: ursprüngliche Fassung nach Gleason und Mellinger (1974)², rechts: modifizierte Fassung nach Epstein et al. (2005)⁴. Einige Gewebemuster werden in der modifizierten Fassung höhergradig eingestuft (siehe rote Markierung: Grad 3 -> Grad 4). So sollte eine bessere Übereinstimmung der Scores von Stanzbiopsie und Prostataktomie-Präparaten erreicht werden. Diese Anpassung führte in der Praxis zu einer Höhergradierung einer Vielzahl von Prostatakarzinomen.⁵ [Grafik nach Böcking et al.]⁶

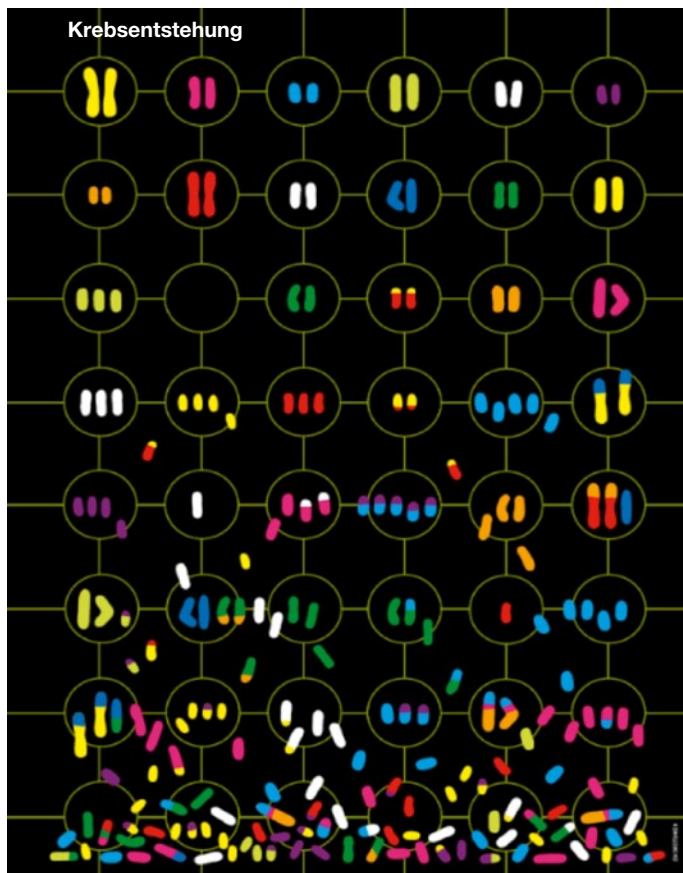


Abb. 3: Schematische Darstellung chromosomaler Aneuploidie und deren Zunahme mit der Zeit durch zytogenetische Tumorprogression. In den zwei obersten Zeilen ist ein Teil eines normalen, diploiden Chromosomensatzes dargestellt, ab der dritten ein Aneuploider. Mit der Zeit (in der Grafik: nach unten) nimmt das chromosomale Chaos, die Verschiedenheit der DNA-Gehalte der Krebszellen und damit der Grad ihrer Bösartigkeit, zu.⁷ [Grafik nach Böcking et al.]⁶

DNA-Karyometrie

Die zytologische DNA-Karyometrie misst die Ursache des biologischen Prozesses, den wir Krebs nennen, und kann so dabei helfen, den individuellen Krankheitsverlauf zu prognostizieren. Es handelt sich um eine aussagekräftige Methode zur Bestimmung der Malignität und Aggressivität von Tumoren der Prostata.⁶

Die Veränderung von Erbgut, das als DNA-Doppelstrang in den Chromosomen der Zellkerne gespeichert ist und sämtliche Zellfunktionen steuert, löst Krebserkrankungen aus. Eine starke Zunahme der DNA-Menge pro Zellkern weist dabei auf ein aggressives Prostatakarzinom hin (Abb. 3). Die Änderung des Gehalts an DNA im Zellkern modifiziert die Zellsteuerung: gesunde, euploide Zellen verkrebsen infolge einer Kettenreaktion zu aneuploiden Zellen. Die Zunahme der DNA-Gehalte in den Zellkernen verursacht karzinomartige Gewebe-Veränderungen. Diesen biologischen Prozess misst die DNA-Karyometrie: Sind im betroffenen Gewebe alle Krebszellen identifiziert, so werden sie isoliert, gepoolt und mittels der sogenannten Feulgen-Färbung eingefärbt, bevor digital gemessen wird, welche Menge an Farbpartikeln die DNA gespeichert hat. Das Ergebnis objektiviert mit der Information über den DNA-Gehalt sämtlicher Krebszellen das individuelle Grading.

Im Gegensatz zum Gleason-Score misst die DNA-Karyometrie die Gefährlichkeit von Prostatakrebszellen objektiv, was Patienten und ihren Ärzten dabei hilft, eine fundierte Therapieentscheidung auf wissenschaftlicher Basis zu treffen.

Aktive Überwachung von Prostatakrebs durch DNA-Karyometrie
 Prostatakrebs mit dem DNA-Malignitätsgrad 1 (DNA-MG 1) wachsen gesundheitlich unbedrohlich. Unter *Aktiver Überwachung* wird eine kurative Therapie erst dann nötig, sobald das Grading zunimmt. Allein mit diesem Grading bleibt Prostatakrebs eine lokale und damit heilbare Erkrankung. Mit dem DNA-Malignitätsgrad 2 (DNA-MG 2) liegt bereits eine systemische Erkrankung vor, da sie bereits frühzeitig Mikro-Metastasen ausbildet. Die Gleason-Methode erkennt dies nicht, die Bildgebung zeigt dies nicht. Werden solche Prostatakrebs fälschlich als lokal begrenzt begriffen und ebenso behandelt, folgen später Rezidive.

Typische DNA-Histogramme	Grading / Eigenschaften	Prognose / Therapie
	DNA-MG 1 Befund-Häufigkeit in 55 % aller Stenzen wächst sehr langsam, nicht invasiv, metastasiert nicht	unbehandelt : +++++ Aktive Überwachung Monitoring: Kontrolle PSA-VDZ 4 monatlich bei Progress: low-dose-Radiotherapie / Brachytherapie

Abb. 4: DNA-MG 1. In DNA-Histogrammen wird die Häufigkeit des Vorkommens bestimmter Zellkern-DNA-Gehalte grafisch dargestellt und patientenfreundlichen Therapien zugeordnet. Ein besonders bösartiges Prostatakarzinom weist hohe DNA-Gehalte seiner Zellkerne auf.

Patientenfreundliches Monitoring der Aktiven Überwachung

Die viermonatliche logarithmische Berechnung der PSAVZ (PSA-Verdopplungszeit) misst exakt, wie rasch PSA-produzierende Zellen wachsen.⁸ So kann genau festgelegt werden, wann eine kurative Therapie nötig sein wird. Während 1 g gesunde Prostatazellen täglich 0,3 ng/ml PSA produzieren, generieren 1 g Krebszellen bis zu 12 × so viel PSA. Steigt der PSA-Wert schnell, da der Krebs rasch wächst, nimmt die PSAVZ ab. Das bestätigt auch die S3-LL, die bei einer PSAVZ unter 36 Monaten empfiehlt, die *Aktive Überwachung* zugunsten kurativer Behandlung zu beenden. Die Berechnung der PSAVZ bewährt sich auch, um bei suspekter PSA-Dynamik die Indikation zur Biopsie zu begründen, falls der Befund des mpMRT den Betroffenen nicht überzeugt.

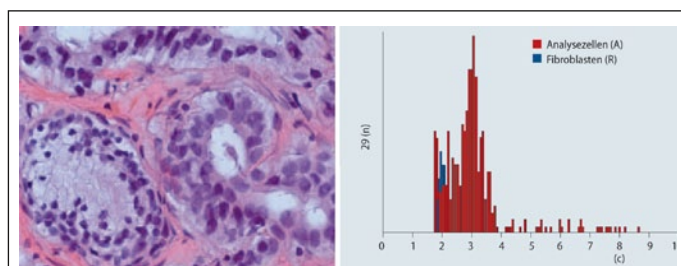


Abb. 5: Gleason 6 (3+3) ist in 36 % aller Fälle untergradiert

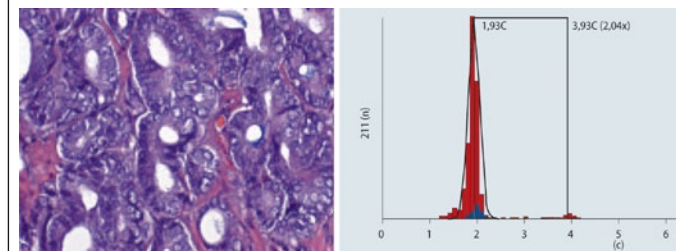


Abb. 6: Gleason 7 (4+3) ist in 17 % aller Fälle übergradiert

Anforderungen an die DNA-Karyometrie

- In der Masse neu gefundener Prostatakrebs sind genau jene objektiv zu identifizieren, die gesundheitlich so unbedrohlich wachsen, dass eine kurative Therapie gefahrlos ausgesetzt werden kann, solange dieses Stadium anhält. 55 % aller Neuerkrankten zeigen einen DNA-MG 1.
- Mittels der DNA-Karyometrie sollen geeignete Prostatakrebs patientenfreundlich und zuverlässig kontrolliert werden, bis der zytogenetische Progress signalisiert, dass kurativ behandelt werden muss.
- Fazit: Die DNA-Karyometrie erkennt mit 93 % Sicherheit das Ausbleiben von Metastasen. Das qualifiziert sie als einzig sichere Methode für *Aktive Überwachung*. Patientenfreundliche viermonatliche Kontrolle der PSA-Verdopplungszeit erfasst ein Fortschreiten der Erkrankung derart frühzeitig und genau, dass eine kurative Therapie immer noch Heilung ermöglicht.

Fatale Folgen des Gleason-Grading:

tragische Untertherapie oder sinnlose Überbehandlung

Bis zu 36 % der als Gleason 6 (3+3) eingeschätzten Prostatakrebs sind untergradiert und wachsen während *Aktiver Überwachung* behandlungsbedürftig weiter (Abb. 5). Egal, welche lokale Therapie bei solchen Prostatakrebsen erfolgt: Da sie bereits vor der Diagnose Mikro-Metastasen ausbilden können, müssen Behandelte immer mit einem Rezidiv rechnen. Bis zu 17 % der als Gleason 7 eingestuft Prostatakrebs sind dagegen übergradiert. Das heißt, sie werden zur *Aktiven Überwachung* nicht mehr zugelassen und in der Folge sinnlos überbehandelt (Abb. 6). Alle Betroffenen, die für ihre Erkrankung *Aktive Überwachung* wählen, sollten mit ganzheitlichen Maßnahmen dazu beizutragen, dies Stadium dauerhaft optimal zu stabilisieren. Falls es unter *Aktiver Überwachung* behandlungsbedürftig wird, empfiehlt der Autor die kurative, nur minimal belastende LDR-Brachytherapie als innere Bestrahlung mit kleinsten, PC-gesteuert implantierten Stiften (Seeds).⁹

Prostatakrebs und der Umgang mit der Angst

Ogleich die DNA-Karyometrie das Stadium objektiviert, was gesundheitlich ungefährlich bleibt, da es nie krebsartig wächst, wird es dennoch *Prostatakrebs* genannt. Diese Diagnose löst einen Schock mit nachhaltigen Ängsten aus, die Angehörige, Ärzte und Medien meistens noch verstärken.

Über seinen autonomen Umgang mit der Diagnose Prostatakrebs berichtet Timm Ohrt auf dem Patienten-Kongress 2018 der *Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e.V.* (GfBK), das Video ist als Youtube-Link hinterlegt.¹⁰

Neuerkrankte, die *Aktive Überwachung* wählen, werden damit nicht automatisch angstfrei. Die Unvereinbarkeit von Bewusstsein und Empfindung macht es so schwer, zwischen objektivem Bedrohungs-Potenzial der Erkrankung und subjektiver Bedrohungs-Angst durch die Diagnose zu differenzieren. Anhaltende Ängste reduzieren die Lebensqualität und paralysieren das Immunsystem. Betroffene profitieren von *Aktiver Überwachung* nur dann, wenn sie lernen, ihre Ängste nachhaltig zu lösen. Dazu müssen sie sich beständig bewusst werden, dass die Diagnose sie gar nicht bedroht. An dieser Herausforderung seelisch zu wachsen sollte zentrales Ziel deeskalierender therapeutischer Unterstützung sein. Die Epigenetik (*epi* = über/der Genetik) erklärt Erkrankten, wie ihr eigenes Verhalten ihre Gesundheit steuert. Ändern sie krankmachendes Verhalten, bleiben sie nicht länger Opfer unbewusst erzeugter Umstände, sondern bestimmen bewusst die Bedingungen ihres Lebens.

Was verursacht den krebsauslösenden Prozess?

Epigenetische Impulse, toxische Reize und/oder fehlerhafte Zellteilung machen aus gesunden euploiden, genetisch stabilen Zellen, deren doppelter Chromosomen-Satz normales Wachstum garantiert, genetisch gestörte, instabile aneuploide Zellen, die krebsartig wachsen: schneller, invasiv, metastasierend. Genetische Fehlsteuerung löst Krebs aus. Alle haben wir gelernt, dass Gene die biologischen Prozesse autonom steuern. Doch die Epigenetik, wie sie der amerikanische Zellbiologe Bruce Lipton in den 1970er Jahren entdeckte, erkennt und erklärt wissenschaftlich valide, wie wir unsere Gene selber steuern. Bruce Lipton sagt: „Die Menschen sollten einsehen, dass ihre Gedanken prägender sind als ihre Gene, da die Umwelt, die durch unsere Gedanken beeinflusst wird, unsere Gene kontrolliert.“ Gedanken, als die Sprache des Gehirns, lösen, genau wie die sinnliche Wahrnehmung der Umwelt, Gefühle aus, die Sprache des Körpers sind. Kodiert als chemische und/oder hormonelle Impulse leitet das Blut sie direkt zu den Genen in unseren 50 Billionen Zellen weiter, damit die darauf genetisch resonant reagieren können.

Vor 2.500 Jahren sagte Hippokrates, Krankheiten kämen nie aus heiterem Himmel, sie entstünden aus täglichen Sünden wider die Natur. Heute sagt die Epigenetik dasselbe: Wie wir die Umwelt wahrnehmen, prägt die inneren Bilder und Gedanken, aus denen Gefühle entstehen, die Hormone aktivieren, welche die Chemie des Blutes entsprechend verändern. Über Protein-Schalter auf ihrer Zellmembran lesen alle fünfzig Billionen Zellen diese chemischen Informationen, um darauf genetisch resonant zu antworten. So steuert die Wahrnehmung der äußeren Welt unsere innere genetische Wirklichkeit.

Epigenetik ermöglicht ebenso effektive Prophylaxe von Krebs wie dessen Metaphylaxe

Erkrankte selbst können durch eine sinnvolle Änderungen ihrer Lebensweise einen Großteil der destruktiven Ursachen, die ein Krebswachstum begünstigen, positiv transformieren (etwa die Aspekte Ernährung und Lebensstil sowie die wichtigen mentalen Komponenten im Sinne der Epigenetik, siehe Tabelle). Wie mächtig Menschen sind, die an ihre eigene Kraft glauben, zeigen zigtausende Fälle von Selbstheilungen. Solange Krebs nicht auch als Symptom krankmachender Einstellungen, Gedanken und Lebensführung begriffen wird, bleibt er unheilbar, da evidenzbasierte Medizin seine ursächlichen inneren Bedingungen niemals von außen beseitigen kann.

Individuelle Möglichkeiten der Veränderung, um krebsauslösende Prozesse positiv zu transformieren

- autonom werden und der eigenen Intuition folgen,
- Verantwortung für seine Gesundheit übernehmen,
- nährstoffreiche, unbelastete Lebensmittel essen,
- Antioxidantien und Mikronährstoffe nehmen,
- gewichtige Gründe für das Leben entwickeln,
- unterdrückte Ängste und Gefühle loslassen,
- soziale Hilfeleistungen geben und nehmen,
- lebensbejahende Emotionen verstärken,
- die spirituelle Verbindung vertiefen.

Autor:

Dr. med. Herbert Bliemeister, Ganzheitliche Urologie

E-Mail: praxis.bliemeister@gmx.de

www.prostatakrebsonline.eu

Quellenangaben

- 1 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0. 2018 online verfügbar: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom
- 2 Gleason DF, Mellinger GT: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *Journal of Urology* 1974; 111
- 3 Burchardt M, Engers R et al.: Interobserver reproducibility of Gleason-grading: Evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *Journal of Clinical Cancer Research and Clinical Oncology* 2008; 134
- 4 Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L et al.: Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplement* 2005; 216
- 5 Kristiansen G: Was bedeutet der neue Gleason Score für die Kliniker? *Pathologie* 2009 (Suppl 2): 146
- 6 Böcking A, Börgermann C, Dietz J: Bestimmung der Bösartigkeit von Prostatakarzinomen durch DNA-Zytometrie. *Klinikbroschüre* Version 1.0, 2012. Online: www.krankenhaus-dueren.de/images/Kliniken/Urologie/Broschuere_DNA-Zytometrie.pdf
- 7 Duesberg P: Das Chaos in den Chromosomen. *Spektrum der Wissenschaft* 2007; 10
- 8 Formel zur Berechnung des PSAVZ: Engelhard M: Kinetiken des Prostata Spezifischen Antigens als Indikationsstellung zur Prostatastanziopsie. [Med.Diss.] Düsseldorf: Universität Düsseldorf 2013
- 9 siehe hierzu: <https://www.prostatakrebs-brachytherapie.de/brachytherapie/>
- 10 Timm Ohrt, Initiator und Leiter verschiedener Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen und Betroffener, berichtet über seinen autonomen Umgang mit der Diagnose Prostatakrebs: www.youtube.com/watch?v=XQe4_QS2A0o

Videoaufzeichnung

Diese Publikation basiert auf einem Vortrag, der auf dem Patienten-Arzt-Forum der Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e.V. (GfBK) am 19. 5.19 in Heidelberg gehalten wurde und als Video hier angeboten wird: <https://avrecord.de/AVRecord/katalog/kongresse.php?shorty?v=BKA19>