

Unter-/Übertherapie mit Unter-/Überdiagnose – aus der Sicht eines Selbsthilfegruppenleiters

Übertherapie ist eine unnötige Behandlung mit den damit verbundenen Nebenwirkungen aufgrund einer Überdiagnose.

Überdiagnose als Vorstufe zur Übertherapie entsteht, wenn ein nicht behandlungsbedürftiger Krebsbefund als behandlungsbedürftig dargestellt wird.

Aus Unsicherheit wird daher bei der Diagnose in der Regel eine Behandlung empfohlen.

Seit vielen Jahren befassen sich Männer aus der Prostatakrebs-Selbsthilfe damit, wie man unnötige Operationen oder Bestrahlung bei Prostatakrebs als Übertherapie mit allen negativen Begleiterscheinungen durch Nebenwirkungen vermeiden kann aber gleichzeitig die Männer herauszufinden, die zwar die Eingangskriterien für eine aktive Überwachung erfüllen aber wegen der Gefahr eines Progresses während der Aktiven Überwachung trotzdem dafür nicht geeignet sind.

Zur genaueren Unterscheidung dieser beiden Phänomene kann auf wissenschaftlicher Basis die DNA-Zytometrie als anerkannte Leistung der gesetzlichen Krankenkassen, die als Ziffer 19330 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vertreten ist, die gesuchten Antworten liefern.

Seit März 2011 wurde die DNA-Zytometrie zur Bestimmung der Bösartigkeit der Tumorzellen in der [Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren](#) mit Bezug zur S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom mit dem Satz aufgenommen: "DNA-zytometrische Untersuchungen können im Einzelfall als Zusatzuntersuchung bei bestimmten Fragestellungen, z. B. Active Surveillance, neben dem Gleason-Grading durchgeführt werden,"

Diese Untersuchung wird schon seit vielen Jahren bei 17 pathologischen Instituten deutschlandweit ohne zusätzliche Belastung für den Patienten aus dem vorhandenen Gewebe der Biopsie erfolgreich durchgeführt.

Die beiden Studien (PIVOT, Bill Axelson) beziehen sich zum "Watchful Waiting", nicht zur "Aktiven Überwachung". Die Einschlusskriterien für beide Gruppen sind aber verschieden! Die DNA-Zytometrie stärkt die Indikationsstellung zur Aktiven Überwachung und weitet sie sogar noch aus, da hierfür fast alle diejenigen 55% Patienten infrage kommen, deren Prostatakarzinom eine peridiploide DNA-Verteilung aufweisen.

Es ist nicht so, dass "bei Tumoren niedrigen und mittleren Risikos die Operation rein garnichts im Vergleich zur palliativen Behandlung bringt".

Axelson et al. (2005) belegten vielmehr in einer prospektiven Studie an 695 Patienten statistisch signifikant ($p = 0.01$), dass nach einem follow-up von 8.2 Jahren die kumulative Todesrate nach radikaler Prostatektomie gegenüber dem Watchful-Waiting (nicht der Aktiven Überwachung!) 5.3% niedriger war, das Vorkommen von Metastasen um 10.2% ($p = 0.004$) und die lokale Progression um 25.1% ($p < 0.001$).

Ja es ist richtig, dass die Operation als Goldstandard dringend auf den Prüfstand gehört, an Betrachtung der relativ hohen Rezidivquote.

Um die Definition von Einschluss- und Ausschlusskriterien für eine Radikale Prostatektomie geht es auch bei der prognostischen DNA-Zytometrie. z.B. kann die DNA-Zytometrie die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens einer Brachytherapie mit 100%iger Wahrscheinlichkeit vorher sagen, das Nicht-Ansprechen mit 70%iger Wahrscheinlichkeit (Keyes et al., 2012).

Angesichts der wissenschaftlich vielfach **belegten mangelhaften Reproduzierbarkeit** der Ermittlung von Einschlusskriterien zur Active Surveillance, insbesondere des Gleason-Score, müssen diese sehr wohl objektiver, valider und reproduzierbarer werden, eben auch, um mehr Patienten in den Genuss dieser Strategie gelangen zu lassen.

Dass der Tod weder durch eine Operation noch durch eine DNA-Zytometrie verhindert werden kann ist einleuchtend. Ob aber ein harmloser oder ein lebensbedrohlicher Prostatakrebs vorliegt, kann die DNA-Zytometrie signifikant valider vorhersagen als der Gleason-Score (Pretorius et al., 2009) und dies mit über 90% iger Reproduzierbarkeit (Engelhardt, 2012; Gleason-Score: 48%) .

Die Feststellung, dass nicht zu viele, sondern viel zu wenige Männer trotz Erfüllung der Eingangskriterien aktiv überwacht werden ist richtig und wird durch die aktuellen Zahlen belegt. Als Gründe dafür wird die Angst vor Progress und die damit verbundene psychische Belastung auf beiden Seiten genannt.

Vor dem Hintergrund der 2005 erfolgten Höhergradierung des Gleason-Scores von ursprünglich 6 nach 7 (7a) und Verzicht der Angaben im pathologischen Befund der niedrigen Summen von Gleason 2 – 5, sind entscheidende Hinweise für die Unterscheidung von harmlosen und tatsächlich behandlungsbedürftigen Prostatakrebsen verloren gegangen.

Hierdurch sollte eine deutlich verbesserte Übereinstimmung des Gleason Scores in Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat erreicht, aber konnte danach nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Allen Studien gemeinsam ist die Beobachtung einer Aufgradierung durch das modifizierte Gleason-System (Dr. med. G. Kristiansen, 2009). Aus Gleason in der Summe 2 – 5 wurde Gleason-Score 6 und dem ehemaligen Gleason 6 wurde 7 (7a). Damit sind die Eingangskriterien für die Überwachungsstrategie der ehemaligen Gleason-Gradierung verändert.

Da 55% der Stanzbiopsien aus der Prostata DNA-peridiploid und damit prognostisch besonders günstig sind (Tils, 2012), würde die prognostische DNA-Zytometrie zu einer Ausweitung der Indikationsstellung Active Surveillance führen, nicht zu ihrer Einschränkung.

Die Publikationen zur prognostischen Validität der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom belegen in Peer Reviewed Journals statistisch signifikant eine Korrelation mit sog. "patientenrelevante Endpunkten", wie dem Vorkommen von Metastasen und Kapsel-überschreitendem Wachstum, der Rezidiv-freien Überlebenszeit und der Tumor-spezifischen Sterblichkeit (A. Böcking, [Systematische Literaturrecherche zur diagnostischen und prognostischen Relevanz der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom](#), 2011).

Wir sind auch der Meinung man sollte die Männer zur „Aktiven Überwachung“ mit Unterstützung der DNA-Zytometrie als Kassenleistung zur Vorhersage eines klinisch gutartigen Verlaufs bei Niedrigrisikopatienten mit Mikrokarzinomen der Prostata ermutigen, statt ihnen Angst vor Tumorprogress und Tod zu machen und eine unnötige Therapie durch Operation oder Bestrahlung sicherheitshalber vorzuschlagen.

Zum anderen hat Überwachungsstrategie ohne Verlust von Lebensqualität das Potenzial, dem Gesundheitssystem und damit auch den Patienten, viele Millionen Euro pro Jahr an vermeidbaren Therapiekosten zu ersparen.

Haben die exzellenten Ergebnisse der Überwachung (ohne DNA-Zytometrie) nicht schon längst Beweiskraft erreicht? Ist der Fortschritt nicht schon gewiß? Wer diese Fragen verneint, der versucht, sich zusätzlich diagnostisch zu Erleichterung und Akzeptanz mit der DNA-Zytometrie abzusichern. Wenn dadurch in Zukunft mehr Männer und Ihre behandelnden Urologen die Zahlen der Überwachungsstrategie wesentlich erhöhen können ist unser Ziel erreicht.

Zu keinem Zeitpunkt wird eine 100prozentige Fehlerfreiheit als eine vom Arzt verlangte Sicherheit gefordert. Es geht auch in der Medizin immer nur um größtmögliche Wahrscheinlichkeiten. Genau das wollen wir mit dem Einsatz der DNA-Zytometrie im Bereich der Routine-Diagnostik und Prognostik für das harmlose Prostatakarziom erreichen.

Weitere Hintergrundinformationen zur DNA-Zytometrie sind per Internet abrufbar unter:
www.prostata-shg.de/link/i

Bestimmung der Aggressivität oder das Chaos in den Chromosomen von Peter Duesberg unter: http://prostata-shg-bretten.de/Email_Anhang/2007%20Chaos%20Chromosomen%20P.Duesberg%20spw%2010.07%201.pdf

Grafik zur Höhergradierung des Gleason-Score 2005:
<http://www.pathopotsdam.de/index.php/diagnostik/prostatakarzinom/modifiziertes-gleason-grading>

Josef Dietz

Landesverband Baden-Württemberg, Arbeitskreis Niedrigrisiko Prostatakarzinom im Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe

Bretten, 10.09.2012