

I Informationszentrum
S für
T Standards
O in der
Onkologie

DEUTSCHE
 KREBSGESELLSCHAFT E.V.

Interdisziplinäre S 2 – Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters

Herausgegeben von M. Weller
(Universität Tübingen)

Sprecher der Neuroonkologischen
Arbeitsgemeinschaft (NOA)

im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft



W. Zuckschwerdt Verlag
München · Bern · Wien · New York

Koordination:

Informationszentrum für
Standards in der Onkologie (ISTO)

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Steinlestrasse 6
60596 Frankfurt/Main
Tel: (0 69) 63 00 96 - 0

E – Mail: isto@krebsgesellschaft.de

Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die
Diagnostik und Therapie der
Gliome des Erwachsenenalters

Qualitätssicherung in der Onkologie



W. Zuckschwerdt Verlag München
Wien · New York

Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters

Koordination und Herausgeber:

Informationszentrum für Standards in der Onkologie
(ISTO)

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Steinlestraße 6

60596 Frankfurt

Tel: 069 – 63 00 96 – 0

Email: isto@krebsgesellschaft.de

Autor:

Prof. Dr. M. Weller

(Universität Tübingen)

Sprecher der Neuroonkologischen

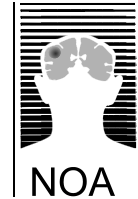
Arbeitsgemeinschaft (NOA)



W. Zuckschwerdt Verlag München
Wien · New York



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) mit ihrer Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA)

Produkthaftung:

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Verlag oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Auslieferung W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission
Verlagsauslieferung
Kreidlerstraße 9
D-70806 Kornwestheim

Österreich:
Maudrich Verlag
Spitalgasse 21a
A-1097 Wien

USA:
Scholium International Inc.
151 Cow Neck Road
Post Washington
11050 New York

Bibliographische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2004 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, 82110 Germering/München.
Printed in Germany by grafik + druck, München

ISSN 0947-2428
ISBN 3-88603-835-1

Inhalt

Vorwort der Deutschen Krebsgesellschaft	VII
Vorwort des Leitlinienkoordinators	IX
Begriffsbestimmung	1
Früherkennung und Prävention	1
Diagnostik	2
Anamneseerhebung	2
Klinische Untersuchung	2
Neuroradiologische Diagnostik	2
Liquordiagnostik	3
EEG	3
Biopsie/Operation	3
Präoperative Behandlung	4
Pathologie	5
Allgemeine Hinweise zur Gliomtherapie	7
Operative Therapie	7
Strahlentherapie	8
Chemotherapie	9
Andere Therapieformen	9
Spezielle Hinweise zur Gliomtherapie	9
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	9
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	11
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	12
Anaplastisches Oligodendrogliom und anaplastisches Oligoastrozytom WHO-Grad III	13
Glioblastom WHO-Grad IV	14
Gliomatosis cerebri	16
Supportive Therapie	17
Hirndruck	17
Thrombose	17
Antikonvulsiva	17
Kortikosteroide	17
Nachsorge, psychosoziale Betreuung, Rehabilitation	18
Nachsorge	18
Psychosoziale Betreuung	18

Rehabilitation.....	18
Palliative Maßnahmen.....	19
Terminalstadium	19
Literatur.....	19
Anhang.....	22
Tabellen.....	22
I: Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome.....	22
II: Chemotherapie.....	22
Algorithmen.....	23
Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf Gliom.....	23
Algorithmus Grad II-Gliome.....	24
Algorithmus Grad III-Gliome.....	25
Algorithmus Grad IV-Gliome.....	26
Konsensusstatements der Leitlinie.....	27
Karnofsky-Aktivitäts-Skala.....	30
Methodenreport.....	31
I. Einführung.....	31
II. Vorbereitung.....	32
III. Konsensusverfahren.....	33
IV. Publikation.....	35
V. Literaturverzeichnis.....	36

Vorwort der Deutschen Krebsgesellschaft

Mit einem umfassenden Qualitätssicherungsprogramm setzt sich die Deutsche Krebsgesellschaft seit Jahren dafür ein, die Versorgung krebskranker Menschen bundesweit zu verbessern. In dem seit 1995 bestehenden Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) werden die dafür notwendigen Maßnahmen koordiniert und durchgeführt. Die Erstellung von Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen spielt dabei eine zentrale Rolle. Denn nur die Entwicklung von neuen Diagnose- und Therapiekonzepten sowie die konsequente Anwendung bewährter Methoden tragen dazu bei, dass sich die Heilungschancen für immer mehr Patienten mit bösartigen Neubildungen erhöhen.

In den vergangenen Jahren haben sich die Anforderungen an die Erstellung von Leitlinien verändert. Zunehmend werden Methoden der Evidenz-basierten Medizin (EBM) genutzt und auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat sich intensiv mit dieser Methodik befasst und die dafür erforderlichen Strukturen und Methoden in Abstimmung mit den relevanten nationalen Partnern unter Berücksichtigung internationaler Vorgaben geschaffen.

Mit der jetzt fertiggestellten Leitlinie wird deutlich, welche wichtige Rolle den Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft bei der Leitlinienentwicklung zukommt: im Hinblick auf ihr klinisch wissenschaftliches Potenzial sowie als Garanten zur Gewährleistung der Interdisziplinarität.

Wir danken insbesondere dem Leitlinienkoordinator *Prof. Dr. M. Weller*, den beteiligten Arbeitsgemeinschaften, der AWMF mit ihren Fachgesellschaften, den Berufsverbänden und nicht zuletzt den Patientenvertretern ganz herzlich für ihr Engagement. Wir hoffen, mit dieser Leitlinie einen Schritt in Richtung einer qualitativen Verbesserung der Versorgung unserer Patienten getan zu haben. Es werden noch viele weitere Schritte nötig sein, um dieses Ziel für alle Bereiche der Onkologie zu erreichen. Die Deutsche Krebsgesellschaft wird sich auch in Zukunft mit ihren Arbeitsgemeinschaften und dem ISTO dafür einsetzen, dass dieser Weg konsequent weiter gegangen wird.

Prof. Dr. K. Höffken
Präsident der
Deutschen Krebsgesellschaft

Vorwort des Leitlinienkoordinators

Auf allen Gebieten der Onkologie setzt sich die Erkenntnis durch, dass Interdisziplinarität ein wesentliches Kennzeichen der Behandlung und Betreuung von Patienten in der Onkologie sein muss und dass ein großer Bedarf an möglichst Evidenz-basierten Orientierungshilfen für die onkologische Praxis besteht. Gerade auf dem schwierigen Gebiet der Neuroonkologie, speziell der Behandlung der Gliome, ist die Interdisziplinarität durch die Kooperation der an der Diagnostik und Behandlung von Gliomen beteiligten Fachdisziplinen in der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) der Deutschen Krebsgesellschaft seit Jahren etabliert. Die jetzt unter der Schirmherrschaft der NOA erarbeitete Leitlinie zu den Gliomen des Erwachsenenalters soll eine solche Orientierungshilfe für in der Klinik tätige Kolleginnen und Kollegen sowie auch für die Arbeit in der Praxis sein. Sie soll aber auch dem zunehmenden Bedürfnis nach konkreter Fachinformation bei Patienten und Angehörigen dienen, die sich innerhalb oder außerhalb von Selbsthilfegruppen zunehmend ihre eigene Sichtweise und eigene Kompetenz auf dem Gebiet der Onkologie erarbeiten.

Die Inzidenz der Gliome ist im Vergleich zu anderen Tumorentitäten gering. Es ist mit etwa 3000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu rechnen. Bei den malignen Gliomen (Glioblastomen) liegt die Fünfjahres-Überlebensrate auch heute noch unter 5%. Gerade deswegen und wegen der enormen psychischen Belastung von Patienten und Angehörigen durch die Angst vor geistiger und körperlicher Behinderung oder der Furcht vor Behandlungen wie der Operation am offenen Schädel muss durch die Vermeidung unnötiger oder gar falscher und die Anwendung geeigneter Behandlungen für die Patienten Lebenszeit und Lebensqualität gewonnen werden.

Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie berücksichtigen, soweit möglich, aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der klinischen Gliomforschung, sofern diese bereits als hinreichend relevant und abgesichert für die klinische Praxis gelten können. Eine solche Empfehlung kann nur eine Momentaufnahme sein, die das beste Wissen zum jetzigen Zeitpunkt darstellt. Die Verfasser der Leitlinie sind für jede Kritik und Vorschläge zur Ergänzung oder Verbesserungen dankbar, zumal die regelmäßige Überarbeitung und Aktualisierung solcher Leitlinien fester Bestandteil ihrer Implementierung ist.

Für die Leitliniengruppe,

und mit herzlichem Dank all denen, die sich an der konstruktiven Arbeit und Diskussion zur Verfassung dieser Leitlinie beteiligt haben

Prof. Dr. M. Weller

Sprecher der NOA

Koordinator der Leitlinie

Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters

Begriffsbestimmung

Die vorliegende Leitlinie zu den Gliomen des Erwachsenenalters befasst sich in Anlehnung an die dritte Auflage der histologischen Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (17) mit Gliomen des WHO-Grads II (diffuse Astrozytome, fibrillär, gemistozytisch, protoplasmatisch, Oligodendrogliome, Oligoastrozytome), Gliomen des WHO-Grads III (anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome, anaplastische Oligoastrozytome), Glioblastomen (WHO-Grad IV) und der Gliomatosis cerebri. Dieser Begriffsbestimmung liegt eine Beschränkung auf die wichtigsten und häufigsten Gliome des Erwachsenenalters zu Grunde. Das pilozytische Astrozytom (WHO-Grad I) ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie, da es überwiegend bei Kindern vorkommt und sich von den anderen Gliomen des Erwachsenenalters histopathologisch, molekulargenetisch und klinisch unterscheidet. Auch Hirnstammgliome sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Früherkennung und Prävention

Die Inzidenz der Gliome beträgt insgesamt nur etwa 6/100000 Einwohner pro Jahr. Einfach zu erhebende Parameter wie z. B. die Bestimmung eines Gliom-assoziierten Proteins im Serum stehen nicht zur Verfügung. Für den Nachweis eines Glioms sind bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erforderlich. Schließlich ist aus kasuistischen Beobachtungen bekannt, dass sich Glioblastome innerhalb weniger Wochen entwickeln können. Aus diesen Gründen spielt die Früherkennung bei Gliomen klinisch derzeit keine Rolle. Lediglich bei seltenen hereditären Syndromen mit Neigung zur Entwicklung von Gliomen (Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot-Syndrom) werden bildgebende Verfahren als Screening-Methode eingesetzt. Ob die Bildgebung auch im weiteren Verlauf ohne klinische Hinweise auf einen Hirntumor wiederholt werden sollte, ist ungewiss.

– **Früherkennung und Prävention besitzen bei Gliomen keinen relevanten Stellenwert.**¹

¹ Die fett gedruckten Textpassagen sind Kernaussagen der Leitlinie, die während des Konsensusverfahrens durch die Teilnehmer abgestimmt worden sind. (Siehe Anhang S. 27.)

- **Bei hereditären Tumorsyndromen sollte eine humangenetische Beratung erfolgen und ggf. eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen werden.**

Diagnostik

Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung ist die Erfassung der ersten durch den Tumor bedingten Symptome und deren weitere Entwicklung wichtig. Die Anamnese kann auch im Vorfeld der diagnostischen Abklärung Risikofaktoren erfassen, die für differenzialdiagnostisch in Frage kommende, nicht tumoröse Raumforderungen Bedeutung haben. Je nach psychopathologischem Status des Patienten kommt der Fremdanamnese größeres Gewicht zu. Klinische Verdachtssymptome für eine intrakranielle Raumforderung sind neu auftretende fokale oder generalisierte zerebrorganische Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome, Persönlichkeitsveränderungen und Zeichen erhöhten Hirndrucks.

Klinische Untersuchung

Die klinisch-internistische Untersuchung erfolgt unter besonderer Berücksichtigung der Differenzialdiagnose primär extrazerebraler, metastasierender Tumoren und wird bei Bedarf konsiliarisch zur Beurteilung der Operationsfähigkeit durchgeführt. Die sorgfältige neurologische Untersuchung dient der Dokumentation der durch den Tumor bereits bei Diagnosestellung verursachten Defizite. Sie ist zur Beurteilung späterer Folgen von Tumorprogression und Therapie (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) von großer Bedeutung. In dieser Hinsicht ist es auch erstrebenswert, in Zukunft häufiger als derzeit üblich eine neuropsychologische Untersuchung zu veranlassen. Als ein Ergebnis der klinisch-neurologischen Untersuchung ist der Karnofsky-Index festzulegen.

Neuroradiologische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor wird eine CT- oder MRT-Untersuchung ohne und mit Kontrastmittelgabe durchgeführt. Die MRT ist bei Beachtung ihrer Kontraindikationen die Methode der Wahl. Falls das zunächst angewandte bildgebende Verfahren Fragen offen lässt, deren Beantwortung für die Planung des weiteren Procedere relevant ist, müssen weitere bildgebende Verfahren (ggf. CT, MRT, jeweils ohne und mit Kontrastmittel, Angiographie) angewandt werden. Die CT ist z. B. zum Nachweis von Verkalkungen geeignet. Die potenzielle Bedeutung anderer moderner bildgebender Methoden (Single photon emission computed tomography, SPECT; Positronenemissionstomographie, PET; Magnetresonanztomographie, MRT) ist zu berücksichtigen.

spektroskopie, MRS; funktionelle MRT) für die klinische Routine ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Liquordiagnostik

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer entzündlichen Erkrankung einschließlich Hirnabszess, eines primären zerebralen Lymphoms, eines zerebral metastasierenden Tumors oder eines Keimzelltumors oder zum Nachweis einer Liquoraussaat kann die Liquordiagnostik wesentliche Hinweise geben. Nur selten, im Wesentlichen bei Zeichen intrakranieller Drucksteigerung und vor allem infratentoriellen Raumforderungen, ist die Lumbalpunktion kontraindiziert.

EEG

Das EEG dient als Indikator der Krampfbereitschaft und ist bei symptomatischen Anfällen für die weitere Therapieplanung hilfreich.

Biopsie/Operation

Die Erstellung eines spezifischen neuroonkologischen Therapiekonzeptes setzt eine mikroskopische morphologische Diagnostik voraus. Der operative Eingriff ist bei Gliomen meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme. Abwartendes oder palliatives Vorgehen ohne histologische Sicherung der Diagnose ist lediglich indiziert, wenn das Interventionsrisiko gegenüber dem Gewinn durch eine histologische oder zytologische Diagnose als gravierender eingeschätzt wird als das Informationsdefizit durch mangelnde morphologische Sicherung der Diagnose.

Mittels in Lokalanästhesie durchgeführter stereotaktischer Biopsie ist auch bei Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand eine definitive morphologische Diagnose möglich, um eine Grundlage für therapeutische Entscheidungen sowie die Beratung des Patienten oder der Angehörigen – auch im Falle einer infausten Prognose ohne weitere Interventionsmöglichkeiten – herzustellen. Dabei ist die Treffsicherheit der stereotaktischen Biopsie mit Entnahme konsekutiver Biopsiezylinder oder kleiner serieller Proben entlang des gesamten stereotaktischen Zieltrajektes sehr hoch, ebenso wie die diagnostische Zuverlässigkeit im Vergleich zu größeren Resektatstücken. Stereotaktische Biopsien führen in mehr als 90% aller Patienten zu einer sicheren Diagnose. Sie sind mit Morbiditätsraten von 3–4% und Mortalitätsraten unter 1% assoziiert (11, 26).

Wichtig für die Entscheidungsfindung zum geplanten Eingriff sind Art und Ausmaß neurologischer Defizite und die Wahrscheinlichkeit ihrer Besserung durch den Eingriff. Einschränkungen bestehen hier vor allem für offene Operationen. Empfehlungen bezüglich Indikation und Kontraindikation sind besonders schwierig, da die Erhaltung von Funktion und gesunder Struktur neben der Lage des

Tumors weitgehend von der angewandten operativen Technik und der Erfahrung des Operateurs bzw. des Zentrums abhängig ist. Generell gilt, dass zusätzliche neurologische Defizite zu vermeiden sind und dass Werkzeugleistungen erhalten bleiben sollen. Der Allgemeinzustand der Patienten, vor allem Alter und Begleiterkrankungen, kann die Therapiemöglichkeiten ebenfalls begrenzen. Eine allgemeine Altersbegrenzung kann nicht angegeben werden. Diese Gesichtspunkte sollten in die Beurteilung der Operationsindikation eingehen. Schlechter Allgemeinzustand – beurteilt als Karnofsky-Index – und höheres Alter sind vor allem bei höhergradigen Gliomen negative prädiktive Faktoren (7).

Präoperative Behandlung

In der Neuroonkologie ist die präoperative Behandlung vor dem eigentlichen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff von besonderer Bedeutung. Zur Behandlung der peritumoralen raumfordernden Hirnschwellung sowie zur Prophylaxe oder zur Reduktion des durch die operative Manipulation hervorgerufenen postoperativen Hirnödems ist die medikamentöse antiödematöse Behandlung erforderlich. Die Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Fällen eines ausgeprägten Hirnödems durch die zusätzliche Gabe von osmotisch wirksamen Substanzen (Mannitol, Glycerol) unterstützt werden. Das Mittel der Wahl in der Akuttherapie ist Dexamethason, bei ausgeprägtem Hirndruck initial mit einer intravenösen Bolusdosis von 40 mg, danach mit 32 mg oral täglich mit darauffolgender langsamer Reduktion, mittelfristig 6–12 mg am Tag. Wenn aufgrund der bildgebenden Befunde differenzialdiagnostisch ein primäres zerebrales Lymphom wahrscheinlich ist, sollte auf die Gabe von Kortikosteroiden verzichtet werden, weil die lympholytische Aktivität der Kortikosteroide die histopathologische Diagnostik deutlich erschwert. Hier sollten nur osmotisch aktive Substanzen eingesetzt werden. Patienten mit Tumoren, die mit Krampfanfällen symptomatisch wurden, sollten prä- und perioperativ antikonvulsiv behandelt werden. Die meisten Zentren der Neurochirurgie führen diese Antikonvulsiva-Prophylaxe prä- und perioperativ jedoch auch bei Patienten durch, die zuvor keinen Krampfanfall erlitten haben. Konkurrierende Pharmaka, deren Wirksamkeit etwa gleichwertig ist, sind Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Carbamazepin hat den Nachteil, dass intravenöse Verabreichung nicht möglich ist und dass bei rascher Aufdosierung regelmäßig Nebenwirkungen in Form von Schwindel und Übelkeit auftreten. Valproinsäure wird von einigen Zentren wegen vermuteter, klinisch bisher jedoch nicht gesicherter erhöhter Blutungsneigung bei operativen Eingriffen nicht eingesetzt. Solche Blutungen werden aufgrund der Neigung dieser Substanz zur Auslösung von Thrombozytopenien gefürchtet. Phenytoin hat schwerwiegendere Nebenwirkungen bei chronischer Einnahme als Carbamazepin und Valproinsäure und sollte wegen Interaktionen mit dem Metabolismus anderer Pharmaka besonders während der Chemotherapie nicht eingesetzt werden. Clonazepam und andere Benzodiazepine sollten nur kurzfristig eingesetzt werden, etwa in der Aufdosierungsphase von Carbamazepin.

Vor dem Beginn der invasiven Diagnostik und Therapie ist eine ausführliche Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen über Nutzen, Risiken und Behandlungsalternativen vorzunehmen. Dabei ist die Stellung der operativen Behandlung im gesamten Behandlungskonzept zu würdigen: Es sollte zum Ausdruck gebracht werden, dass sich die meisten Aussagen zur weiteren Prognose auf postoperative Zustände beziehen und dass die persönlichen Lebensziele und Wünsche des Patienten einen wesentlichen Faktor in der Entscheidungsfindung darstellen. Die existenzielle Bedrohung durch die Erkrankung erfordert ergänzend zur Anamnese und ausführlichen patientengerechten Information auch das Gespräch über die Ängste und Befürchtungen der Patienten und ihrer Angehörigen.²

- **Diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein Gliom ist die MRT ohne und mit Kontrastmittel.**
- **Nur in sehr seltenen Ausnahmen sollte auf die histologische Diagnose-sicherung verzichtet werden.**

Pathologie

Der operative Eingriff ist bei Gliomen meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme. Auf die therapeutischen Ziele der Operation wird weiter unten eingegangen. Bei entsprechender Konstellation ist zunächst die reine Diagnosesicherung mittels stereotaktischer Serienbiopsie angezeigt (11, 26). Die Diagnostik wird im Falle der stereotaktischen Gewebsentnahme als zytologisches Verfahren mittels Quetsch-Technik und Supravitalfärbung während der Operation durchgeführt. Optimale Ergebnisse sind nur bei einer gemeinsamen Beurteilung der im bildgebenden Verfahren dargestellten Morphologie, der definierten Entnahmestellen und der entsprechenden Präparationen durch den Operateur und den neuropathologischen Diagnostiker zu erwarten (25). Ist eine intraoperative zytologische Diagnostik nicht möglich, muss durch Schnellschnittuntersuchung sichergestellt werden, dass diagnostisch verwertbares Gewebe entnommen wurde, bevor der Eingriff beendet wird.

In jedem Falle sollte eine möglichst ausgiebige, repräsentative Tumorgewebeentnahme angestrebt werden. Das nativ oder fixiert asservierte Gewebe wird neuropathologisch makroskopisch und histologisch beurteilt. Der makroskopischen Beurteilung kommt die Aufgabe zu, repräsentative Teile (Zentrum, Randzone, Reaktion) zu bezeichnen und der histologischen Untersuchung zugänglich zu machen. Die histologische Standarduntersuchung erfolgt in einem ersten Durchgang mit der HE-Färbung am Paraffinschnitt. Danach wird die Diagnose entsprechend den Richtlinien der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems gestellt. Wesentlich ist neben der Artdiagnose die Zuordnung der biologischen Wertigkeit des Tumorgewebes, das *Grading*, zu den Tumorgaden WHO-

² Die kursiven Textpassagen sind Hinweise zur Information der Patientinnen und Patienten.

Grad I–IV (17). Dabei werden Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen als Zeichen zunehmender Anaplasie gewertet. Im Einzelfall sind neurohistologische Spezialfärbungen und insbesondere immunhistochemische Reaktionen notwendig. Folgende Spezialfärbungen sind gebräuchlich: Bindegewebsfärbungen (Elastica-van Gieson, Trichrom-Färbung nach Masson) zur Differenzialdiagnose mesodermaler versus glialer Tumoren und zum Nachweis der Bindegewebsbeteiligung bei höhergradigen Gliomen sowie Silberfaserimprägnation zur gleichen Fragestellung und zur Differenzierung zerebraler Lymphome. Die in der Neuropathologie traditionell angewandte Färbung mit Kresylviolett dient vor allem der Beurteilung des tumorumgebenden Nervengewebes. Zusätzlich zur konventionellen Lichtmikroskopie hat der immunhistochemische Nachweis zell- bzw. gewebsspezifischer Differenzierungsmarker im Einzelfall, insbesondere auch bei der Beurteilung kleiner stereotaktischer Biopsieproben, eine wichtige Bedeutung für die Differenzialdiagnostik erlangt. Häufig eingesetzte immunhistochemische Marker für supratentorielle Gliome sind das saure Gliafaserprotein (GFAP) und das Protein S100. Supratentorielle Gliome sind im Regelfall GFAP- und/oder S100-positiv und negativ für epitheliale (Zytokeratine) und lymphozytäre (CD45, CD20) Marker. Dies erlaubt die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Karzinometastasen und Lymphomen. Auch maligne Melanome, Meningeome, sarkomatöse Tumoren und Keimzelltumoren können immunhistochemisch anhand spezifischer Markerexpressionsprofile von Gliomen unterschieden werden. Innerhalb der Gruppe der supratentoriellen Gliome erlaubt die Immunhistochemie jedoch keine zuverlässige Unterscheidung zwischen astrozytären, oligodendroglialen und oligoastrozytären Tumoren. Die Expression von GFAP ist in astrozytären Gliomen meist stärker ausgeprägt als in den Oligodendrogliomen. Zur Beurteilung der Proliferationsaktivität der Gliome wird häufig die Markierungsrate für das Proliferations-assoziierte nukleäre Antigen Ki-67 mit Hilfe des MIB1-Antikörpers bestimmt. Diese Untersuchung kann z. B. bei der Differenzierung zwischen WHO-Grad II- und WHO-Grad III-Gliomen hilfreiche Zusatzinformationen liefern.

In der molekularen Pathologie der Gliome steht mit der Bestimmung des Allelverlusts (*loss of heterozygosity*, LOH) auf den Chromosomenabschnitten 1p und 19q ein Marker zur Verfügung, der prognostische Information über den klinischen Verlauf bei Oligodendrogliomen geben könnte. In retrospektiven Analysen (6) war der Verlust genetischen Materials auf 1p und 19q mit hoher Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Chemotherapie (s. u.) assoziiert. Da das Fehlen dieser molekularen Veränderung aber keine hohe Aussagekraft für Nicht-Ansprechen besitzt, sollte ein solcher Befund nicht als Kriterium herangezogen werden, Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen die Chemotherapie vorzuenthalten. Schließlich ist bisher nicht geklärt, ob die positive prädiktive Aussage nur für Ansprechen auf die Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) oder auch für Ansprechen auf andere Chemotherapien und Strahlentherapie und für die Gesamtüberlebenszeit gilt.

- **Histologische Diagnosen sollten sich an der aktuellen WHO-Klassifikation orientieren.**
- **Molekulare Marker sollten (noch) nicht zur Entscheidung über Strahlen- und Chemotherapie herangezogen werden.**

Allgemeine Hinweise zur Gliomtherapie

Operative Therapie

Während stereotaktische Eingriffe ausschließlich diagnostischen Zwecken dienen, werden offene Operationen – in Abhängigkeit vom Alter des Patienten sowie der Artdiagnose und Lokalisation des Tumors – sehr oft auch mit therapeutischer Intention durchgeführt (s.u.). Der stereotaktischen Biopsie wird bei ungünstig lokalisierten Läsionen, bei multiplen Läsionen, die Metastasen entsprechen könnten, bei Läsionen, die neuroradiologisch in erster Linie an ein primäres zerebrales Lymphom denken lassen, und bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber der Operation gegeben. Bei Verdacht auf ein supratentoriales Gliom und Indikation zur offenen Operation sollte möglichst eine Tumoresektion zur Reduktion der Tumormasse, Entlastung des Hirndrucks und zur Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion erfolgen. Bei der offenen Operation und Resektion ist die Berücksichtigung eines für die Funktionserhaltung günstigen Zugangswegs besonders wichtig. Im Interesse der Funktionserhaltung sind mikrochirurgische Operationstechniken erforderlich. In funktionell wichtigen Arealen ist ein Monitoring der jeweiligen Hirnfunktion nützlich. Hier befinden sich einige Verfahren in der Phase der Validierung, z. B. intraoperative Stimulation und Registrierung des Sprachvermögens. Für die intraoperative Tumorkalisation können Neuronavigation, Ultraschalldiagnostik und MRT nützlich sein. In einigen Zentren werden solche Methoden als Standard in der Gliomchirurgie angesehen. Die Prävention neuer neurologischer Defizite hat bei den Gliomen, die nicht kurativ resezierbar sind, höhere Priorität als die Radikalität der Operation. Wesentliche Einschränkung der operativen Therapie ist das biologische Kennzeichen der Gliome, dass die Tumorzellinfiltration im Allgemeinen deutlich über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinausreicht und dass die Radikalität der Operation unter funktionellem Aspekt limitiert ist. Zur Bestimmung und Dokumentation des Ergebnisses der operativen Resektion sowie zum Nachweis möglicher postoperativer Frühkomplikationen ist innerhalb der ersten 72 Stunden ein postoperatives MRT oder CT ohne und mit Kontrastmittel anzustreben. Wenn beide Verfahren gleichermaßen verfügbar sind, ist dem MRT aufgrund seiner größeren Aussagekraft der Vorzug zu geben (1).

- **Die Prävention neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität.**

Strahlentherapie

Die meisten Gliome wachsen primär unifokal. Die lokale Kontrolle des Tumorstwachstums hat deshalb besondere Relevanz. Obwohl Gliome nur eine mäßige bis geringe Strahlenempfindlichkeit besitzen, verlängert die Strahlentherapie, insbesondere bei geringer Resttumormasse, die Überlebenszeit der Patienten bei guter Lebensqualität. Indikation und Durchführung der Strahlentherapie richten sich nach der histologischen Gradierung (WHO-Klassifikation) und nach Prognoseparametern wie Alter, Karnofsky-Index und Radikalität der Operation. Neuere Methoden der fokussierten Strahlentherapie oder Radiochirurgie erlauben eine Dosiseskulation gegenüber konventioneller fraktionierter externer Strahlentherapie. Ein Überlebensvorteil bei Einsatz dieser Methoden wurde bisher nicht belegt. Die Ganzhirnbestrahlung führt bei den Gliomen nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse gegenüber einer lokalen Strahlentherapie (involved field) und ist daher obsolet. Die Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens erhöht die Toleranz höherer Strahlendosen, appliziert auf die Tumorregion. Die Festlegung des Zielvolumens erfolgt anhand der prä- und postoperativen Schnittbilddiagnostik. Insbesondere bei höhergradigen Gliomen ist eine Tumorzellinfiltration über die Randzonen der Signalabnormalität T2-gewichteter MRT-Bilder hinaus nachgewiesen, sodass diese das minimale Zielvolumen definiert. Die Ausdehnung der Hypodensität (Ödemzone) im CT-Bild ist im Allgemeinen geringer, sodass ein zusätzlicher Sicherheitssaum, in der Regel von 2 cm, sinnvoll ist.

Besondere Sorgfalt gilt der exakten und reproduzierbaren Lagerung des Patienten über alle Schritte der Planung und Durchführung der Behandlung (z. B. Gesichtsmasken, Bite-Block). Die erforderliche Bestrahlungsplanung erfordert die Durchführung eines Bestrahlungsplanungs-CT in Behandlungsposition, die CT-gestützte Anpassung der Isodosenverteilung an das Zielvolumen und Übertragung mittels Therapiesimulator. Eine dreidimensionale Dosisanpassung ist anzustreben. Die Dosispezifikation erfolgt entsprechend ICRU (International Commission on Radiological Units) 50/62 unter Angabe der Zielvolumen-umschließenden Isodose und des Dosismaximums. Zur minimalen Dokumentation gehören eine Dosisverteilung in Zentralstrahlenebene, die Simulationsaufnahmen, die Dokumentation der Bestrahlungsposition und die Verifikationsaufnahmen nach Ersteinstellung.

Die Strahlentoleranz des normalen Gehirngewebes hängt u. a. von der Fraktionierung ab. Bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8–2 Gy) wird die TD5/5 (Toleranzdosis 5/5, Nebenwirkungsrisiko 5% innerhalb von 5 Jahren) mit 60 Gy in sechs Wochen veranschlagt. Die Toleranzdosis weiterer strahlenempfindlicher Strukturen wie z. B. der Sehnerven und Augen sowie des Hirnstamms sind dabei zu berücksichtigen. Eine Erhöhung der Einzeldosis, wie sie bei schlechter Prognose zur Verkürzung der Gesamtbestrahlungszeit sinnvoll sein kann, erfordert eine Reduktion der Gesamtdosis.

– **Die Ganzhirnbestrahlung ist in der Therapie umschriebener Gliome obsolet.**

Chemotherapie

Die Chemotherapie besitzt in der Gliomtherapie allgemein einen geringeren Stellenwert als die Strahlentherapie (10). Wichtige Ausnahme sind die oligodendroglialen Tumoren, die deutlich chemosensitiver als die rein astrozytären Tumoren gleichen Malignitätsgrads sind. Die chemotherapeutische Behandlung von Gliomen setzt ein normales Blutbild, eine normale Leber- und Nierenfunktion sowie das Fehlen schwer wiegender pulmonaler und kardialer Erkrankungen voraus. Unter der Chemotherapie sind regelmäßige, in der Regel wöchentliche Blutbildkontrollen erforderlich. Vor allem nach Anwendung von Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien kommen, die je nach Behandlungsprotokoll eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Therapieschemas nötig machen. Die Chemotherapie maligner Gliome des WHO-Grads III/IV sollte in der Regel vor allem jüngeren Patienten und Patienten mit einem Karnofsky-Index von mindestens 70 angeboten werden (7).

Andere Therapieformen

Neuere Ansätze der Gliomtherapie, einschließlich Migrationshemmung, Invasionshemmung, Angiogenesehemmung, Suizidgenherapie und Immuntherapie sollten nur im Rahmen einer experimentell-klinischen Prüfung zum Einsatz kommen. Es mehren sich die Beobachtungen, dass das Boswelliensäuren-enhaltende Präparat H15 bei einigen Gliompatienten eine antiödematöse Wirkung entfaltet; eine antitumoröse Wirkung ist jedoch nicht belegt.

Die Aufklärung über die Strahlentherapie ist in Deutschland weitgehend standardisiert. Bei der Strahlentherapie des Zentralnervensystems ist auf akute und späte Nebenwirkungen einzugehen und auch auf mögliche Potenzierung der Therapiefolgen durch gleichzeitig oder später verabreichte Chemotherapie hinzuweisen. Die Aufklärung über Wirkungen und Nebenwirkungen der Chemotherapie muss substanzspezifisch erfolgen. Sie sollte allgemeine Hinweise zu Übelkeit und Myelosuppression enthalten sowie substanzspezifische Toxizität wie Lungenschädigung (Nitrosoharnstoffe) und Polyneuropathie (Vincristin) erläutern. Die Aufklärung sollte realistisch über die Zielsetzung der Therapie bei den einzelnen Tumorentitäten informieren und dies in Relation zum Spontanverlauf der Erkrankung setzen.

Spezielle Hinweise zur Gliomtherapie

Diffuses Astrozytom WHO-Grad II

Diese Tumoren stellen sich in den bildgebenden Verfahren (CT, MRT) als mehr oder weniger umschriebene fokale Signal- (MRT) oder Dichte- (CT) Änderung meist

ohne – in ca. 20% der Fälle in der MRT auch mit – Kontrastmittelaufnahme dar, deren zunächst diskrete Raumforderung mit der Zeit zunimmt. Ein perifokales Ödem ist selten abgrenzbar. Die Therapie der niedriggradigen diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) ist über die letzten Jahrzehnte kontrovers diskutiert worden. Kontroverse Fragen betreffen vor allem die Radikalität des neurochirurgischen Vorgehens und den Zeitpunkt der Strahlentherapie. Große Serien einschließlich der beiden EORTC-Studien 22844 (15) und 22845 (16) haben die Hypothesen widerlegt, dass frühe neurochirurgische Eingriffe oder frühe Strahlentherapie eine maligne Progression zum anaplastischen Astrozytom oder Glioblastom begünstigen.

Neuroradiologisch nachgewiesene Läsionen, die mit einem diffusen Astrozytom (WHO-Grad II) vereinbar sind, sollten zumindest durch stereotaktische Biopsie histologisch abgeklärt werden. Jeder neurochirurgische Eingriff bei diesen Tumoren sollte unter der Vorgabe erfolgen, dass die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite wichtiger ist als die Radikalität des operativen Eingriffs. Sofern dies beachtet wird, kann der Versuch der weitgehenden Resektion dieser Tumoren befürwortet werden. Als kurativ sollte ein solches Vorgehen aber nicht betrachtet werden. Je nach Lokalisation und Zeitintervall nach einem vorhergehenden Eingriff können auch wiederholte Resektionen eines diffusen Astrozytoms sinnvoll sein.

Retrospektive Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit WHO-Grad II-Astrozytomen nach inkompletter Resektion von der Strahlentherapie vermutlich hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle, nicht jedoch hinsichtlich des Fünf- und Zehnjahresüberlebens profitieren (2). Die EORTC-Studie 22845 hat bezüglich der Überlebenszeit keinen Vorteil der sofortigen Strahlentherapie postoperativ oder nach Sicherung der Diagnose durch stereotaktische Biopsie gegenüber einem zuwartenden Verhalten gezeigt (16). Auch in dieser Studie bestätigte sich jedoch, dass die Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle verbessert. In Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen werden Dosen zwischen 45 Gy und 54 Gy empfohlen. Aufgrund der längeren Überlebenszeiten bei den niedriggradigen Gliomen im Vergleich zu Glioblastomen muss die Toleranz des normalen Gehirngewebes bei der Dosisfraktionierung strikt beachtet werden. Da das prä-strahlentherapeutische Resttumorvolumen ein prognostischer Faktor für die lokale Tumorkontrolle ist, ist der Versuch der operativen Zytoreduktion vor der Strahlentherapie sinnvoll. Bei relativ umschriebenen Tumoren ohne Zeichen der Raumforderung ist bei tiefem Sitz auch die interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie) ein etabliertes Therapieverfahren.

Chemotherapie ist in der Primärtherapie der diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) nicht indiziert. Im Rezidiv nach Strahlentherapie ist der Versuch einer Chemotherapie gerechtfertigt und insbesondere dann sinnvoll, wenn radiologisch Hinweise auf eine Malignisierung vorliegen. Kontrollierte Studien fehlen. Zum Einsatz kam hier vor allem das PCV-Schema. Häufig ist im Rezidiv eine Reoperation sinnvoll. Wenn sich dann histologisch ein anaplastisches Gliom oder Glioblastom zeigt, wird unter Berücksichtigung der bereits erfolgten Therapie gemäß den nachfolgenden Ausführungen für diese Tumorentitäten behandelt. Aus diesen Überlegungen ergeben sich die folgenden Therapieempfehlungen (s. Anhang, Tabelle I):

- **Tumorverdächtige Läsionen sollten einer histologischen Diagnosesicherung zugeführt werden.**
- **Biopsisch/operativ gesicherte diffuse Astrozytome, die klinisch bis auf zerebralogische Anfälle asymptomatisch sind, werden beobachtet (wait-and-see), insbesondere bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre).**
- **Klinisch symptomatische, radiologisch zirkumskripte Läsionen an operativ gut zugänglicher Stelle sollten mikrochirurgisch reseziert werden.**
- **Klinisch symptomatische oder progrediente Läsionen werden bestrahlt, wenn chirurgische Optionen mit einem hohen Risiko neurologischer Morbidität verbunden sind.**
- **Im Rezidiv sollten die Reoperation erwogen und in der Regel (falls noch nicht erfolgt) die Strahlentherapie angeschlossen werden.**
- **Im Rezidiv nach Strahlentherapie soll auf individueller Basis die Indikation zur Chemotherapie geprüft werden.**

Die Nachsorge sollte zumindest in den ersten Jahren klinisch-neurologische Untersuchung und zerebrale Bildgebung (MRT) in sechsmonatigen Abständen beinhalten.

Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II

Diese beiden Tumorentitäten werden hier gemeinsam behandelt, weil vermutlich nicht die astrozytäre Komponente, sondern das Vorliegen eines oligodendroglialen Tumors allein im Vergleich zu den rein astrozytären Tumoren des gleichen Malignitätsgrads die bessere Prognose bedingt (5).

- **Oligoastrozytome des WHO-Grads II werden analog zu den Strategien bei Oligodendrogliomen des WHO-Grads II behandelt.**

Wesentliches Unterscheidungsmerkmal der oligodendroglialen Tumoren, in Abgrenzung von den Astrozytomen, ist der Nachweis von Verkalkungen in der CT bei 70–90% der Patienten. Grundsätzlich gelten für die Therapie ähnliche Überlegungen wie bei den diffusen Grad II-Astrozytomen mit den folgenden Abweichungen:

- **Da oligodendrogliale Tumoren häufig auf Strahlentherapie und Chemotherapie gut ansprechen, ist radikales chirurgisches Vorgehen in der Primärtherapie weniger indiziert als bei den diffusen, rein astrozytären Grad II-Gliomen.**

Diese theoretisch sinnvolle Strategie wird jedoch bisher dadurch eingeschränkt, dass die Diagnose eines oligodendroglialen Tumors in der Schnellschnittdiagnostik kaum gelingt, sodass der Operateur sich bei der Erstopoperation im Wesentlichen auf Charakteristika der Bildgebung stützen muss.

- **Sollte eine adjuvante (über operative Maßnahmen hinausgehende) Therapie nach den o. g. Leitlinien indiziert sein, wird bei jüngeren Patienten der Chemotherapie (am ehesten PCV-Schema) meist der Vorzug gegeben. Alternativ und insbesondere bei älteren Patienten kann die Strahlentherapie als erste adjuvante Maßnahme erfolgen.**

Die Nachsorge sollte zumindest in den ersten Jahren klinisch-neurologische Untersuchung und zerebrale Bildgebung in sechsmonatigen Abständen beinhalten.

Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III

Anaplastische Astrozytome erscheinen in der CT mit inhomogener Dichte bzw. in der MRT (T2) als hyperintense raumfordernde Prozesse mit deutlicher Dichte- bzw. Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe. Im Gegensatz zu Grad II-Tumoren ist meist ein perifokales Ödem vom soliden Tumor abgrenzbar. Im Angiogramm können pathologische Gefäße nachweisbar sein. Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Biopsie oder Resektion und nachfolgend die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy, 1,8–2-Gy-Fraktionen). In historischen randomisierten Studien kam es etwa zu einer Verdoppelung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Operation. Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie begleitend und nach der Strahlentherapie, als Bestandteil der Primärtherapie, ist nicht belegt. Eine Metaanalyse (8) kam zu dem Schluss, dass sich ein Überlebensvorteil der kombiniert behandelten Patienten gegenüber alleiniger Strahlentherapie 6–18 Monate nach Diagnose belegen lässt. Demgegenüber ließ sich in der MRC-Studie zur (modifizierten) PCV-Chemotherapie in der Primärtherapie zusätzlich zur Strahlentherapie keine Wirksamkeit belegen (21). Gegen die Verallgemeinerung der Ergebnisse dieser Studie bestehen jedoch Bedenken. Außerhalb kontrollierter Studien wird die adjuvante Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie vor allem bei jüngeren Patienten (ca. < 40–50 Jahre) mit günstigen prognostischen Faktoren eingesetzt. Wichtigste günstige prognostische Faktoren sind junges Alter und hoher Karnofsky-Index sowie der histologische Nachweis einer oligodendroglialen Komponente (siehe nächster Abschnitt). Die Optimierung der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome ist Gegenstand der NOA-04-Studie.

Im Rezidivfall sollte zunächst die Indikation zu einer erneuten Operation geprüft werden. Für einzelne Patienten mit umschriebenen Läsionen kommt auch eine erneute, am ehesten hypofraktionierte (z. B. 4×5 Gy) Strahlentherapie in Frage, z. B. bei zum Primärtumor distantem Rezidiv oder bei Patienten mit Kontraindikationen für die Chemotherapie.

Für das Rezidiv nach Strahlentherapie ist die Wirksamkeit der Chemotherapie belegt. Etwa gleichwertige Regimes dürften die Nitrosoharnstoff-Monotherapie, die PCV-Chemotherapie (5, 19), die Kombination aus ACNU und Teniposid (VM26) (23) (hinreichende Daten zur Rezidivtherapie fehlen) und Temozolomid (30) sein. Eine Metaanalyse verschiedener Phase II-Rezidivstudien ergab ein mittleres progressionsfreies Intervall von 13 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten von 31% (30). Demgegenüber wurden mit Temozolomid ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 23 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten von 46% erzielt (31). In dieser Studie hatten 14 der 111 Patienten ein anaplastisches Oligoastrozytom.

Bei Wirksamkeit (komplette oder partielle Remission, Krankheitsstabilität) kann die Chemotherapie nach vier Zyklen Nitrosoharnstoff-haltiger Therapie bzw. acht Zyklen Temozolomid unterbrochen werden. Manche Zentren führen diese Behandlung jedoch bis zur Progression oder zur protrahierten Myelosuppression durch.

Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT- oder CT-Kontrollen in viermonatlichen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden.

Die NOA führt zur Optimierung der Therapie der anaplastischen Gliome, einschließlich der anaplastischen Astrozytome, die NOA-04-Studie der sequenziellen Radiochemotherapie, nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid, durch (Studienprotokoll: <http://www.neuroonkologie.de>).

- **Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Resektion oder Biopsie gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion.**
- **Chemotherapie ist wirksam, aber der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie ist ungewiss (Primärtherapie oder Rezidivtherapie).**

Anaplastisches Oligodendrogliom und anaplastisches Oligoastrozytom WHO-Grad III

Diese beiden Tumoren werden hier wie oben für die WHO-Grad II-Tumoren ausgeführt gemeinsam behandelt, weil vermutlich nicht die astrozytäre Komponente, sondern das Vorliegen einer oligodendroglialen Tumorkomponente allein im Vergleich zu den rein astrozytären Tumoren des gleichen Malignitätsgrads die bessere Prognose bedingt (5).

- **Anaplastische Oligoastrozytome des WHO-Grads III werden analog zu den Strategien bei anaplastischen Oligodendrogliomen des WHO-Grads III behandelt.**

Obwohl sich auf dem Gebiet der Oligodendrogliome molekulare Marker mit prognostischer Bedeutung abzeichnen (6), ist es verfrüht, Patienten mit prognostisch ungünstiger Konstellation dieser Marker eine gesichert wirksame Chemotherapie (PCV) aufgrund dieses Befunds vorzuenthalten. Die Optimierung der Primärtherapie anaplastischer oligodendroglialer Tumoren ist Gegenstand der NOA-04-Studie, die Strahlentherapie und Chemotherapie in der Primärtherapie vergleicht, sowie der EORTC-Studie 26951, die alleinige Strahlentherapie mit Strahlentherapie und nachfolgender PCV-Chemotherapie vergleicht. Grundsätzlich gelten ähnliche Überlegungen wie bei den anaplastischen Astrozytomen des WHO-Grads III (s. Anhang, Tabelle I) mit den folgenden Abweichungen:

- **Da oligodendrogliale Tumoren in der Regel radio- und chemosensitiv sind, ist radikales chirurgisches Vorgehen weniger indiziert als bei den rein astrozytären WHO-Grad III-Gliomen.**
- **Als erste adjuvante Therapie wird vor allem bei jüngeren Patienten zunehmend der Chemotherapie, meist nach dem PCV-Schema, der Vorzug gegenüber der Strahlentherapie gegeben.**

Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT- oder CT-Kontrollen in viermonatlichen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden. Die NOA führt zur Optimierung der Therapie der anaplastischen Gliome, einschließlich der anaplastischen Oligodendrogliome und Oligoastrozytome, die NOA-04-Studie der sequenziellen Radiochemotherapie, nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid, durch (Studienprotokoll: <http://www.neuroonkologie.de>).

Glioblastom WHO-Grad IV

Glioblastome erscheinen in den bildgebenden Verfahren (CT, MRT) in der Regel als kontrastmittelaufnehmende raumfordernde Prozesse von inhomogener Struktur als Folge regressiver Veränderungen oft mit ausgedehntem perifokalen Ödem. Im Angiogramm findet sich eine pathologische Vaskularisierung, häufig mit früher venöser Drainage. Die Bedeutung der neurochirurgischen operativen Radikalität für die Prognose beim Glioblastom gehört zu den fortdauernden Kontroversen der chirurgischen Neuroonkologie. Adäquate Studien zum Nachweis des therapeutischen Nutzens der maximalen Zytoreduktion bei malignen Gliomen fehlen (22). Die meisten Studien, einschließlich der NOA-01-Studie (23) (s. u.), identifizierten das Ausmaß der Resektion als positiven Prädiktor für die Überlebenszeit (13). In diesen Studien wurde jedoch nicht das Ausmaß der Resektion durch das Protokoll festgelegt oder das chirurgische Vorgehen randomisiert untersucht, sondern das Ausmaß der Resektion als unabhängige Variable erfasst. Somit wird der Vorteil der makroskopischen Komplettresektion in solchen Studien von einigen Experten

durch Patientenselektion erklärt und bleibt umstritten. Demgegenüber ergaben sich für die Patientenkollektive der offenen Resektion und der stereotaktischen Biopsie bei gleicher Strategie der postoperativen Strahlentherapie an der Universität Freiburg keine signifikanten Unterschiede (18). Die große Mehrheit innerhalb der Neurochirurgie, aber auch viele Vertreter von Strahlentherapie und Neurologie befürworten den Versuch einer makroskopischen Komplettresektion auch beim Glioblastom.

Die Strahlentherapie in Dosierungen von 54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy (1,8–2-Gy-Fraktionen) ist die Standardtherapie des Glioblastoms. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch diese Therapie beträgt etwa sechs Monate. Eine Dosisescalation über 60 Gy hinaus hat keine Überlebensvorteile gebracht. Zur Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit kann eine akzelerierte Strahlentherapie erfolgen, z. B. 30–45 Gy in 3-Gy-Fraktionen. Diese palliative Strategie kann bei älteren Patienten und Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren sinnvoll sein (4).

In der Primärtherapie ist der Wert der Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie nicht gesichert. Metaanalytisch ergibt sich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch die Chemotherapie um zwei bis drei Monate (8, 10). Außerhalb klinischer Studien sollte die Chemotherapie v. a. jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden. Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Nitrosoharnstoff-basierten Therapien in der Primärtherapie des Glioblastoms wurden bisher nicht nachgewiesen. Die NOA-01-Studie, die für die Subgruppe der Glioblastome ein hohes medianes Überleben von über 16 Monaten erzielte, belegt nicht den Wert der Chemotherapie in der Primärtherapie, weil die beiden Kombinationen ACNU/VM26 und ACNU/Ara-C verglichen und kein alleiniger Strahlentherapiearm mitgeführt wurde (23). Andererseits rechtfertigten die guten Ergebnisse der NOA-01-Studie den Einsatz der dort verwandten Protokolle der Chemotherapie auch außerhalb kontrollierter Studien. Die Kombinationsbehandlungen der NOA-01-Studie werden der Monotherapie mit ACNU in den meisten Zentren bevorzugt, weil die Kombination von BCNU und VM26 der alleinigen BCNU-Therapie in der der NOA-01-Studie vorausgehenden Deutsch-Österreichischen Gliomstudie (DÖG) bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren überlegen war. Auf die negative MRC-Studie für das modifizierte PCV-Regime in der Primärtherapie des Glioblastoms wurde bereits hingewiesen (21). Die Wirksamkeit von Temozolomid in der Primärtherapie des Glioblastoms wurde in der EORTC-Studie 26981/22981 geprüft, deren Ergebnis noch nicht vorliegt.

Im Rezidiv ist der Wert der Chemotherapie besser belegt. Eine Metaanalyse verschiedener Phase II-Rezidivstudien ergab ein mittleres progressionsfreies Intervall von neun Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten von 15% (30). Demgegenüber wurden mit Temozolomid ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa elf Wochen und ein progressionsfreies Überleben von 21% erzielt (32). Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Temozolomid und einem Nitrosoharnstoff-haltigen Protokoll in der Rezidivtherapie des Glioblastoms wurde bisher nicht belegt. Entsprechende Studien fehlen. Die interstitielle

Chemotherapie mit BCNU (Gliadel®) hat in einer randomisierten Studie nur einen marginalen Effekt gezeigt und kann nicht als Rezidivtherapie außerhalb klinischer Studien empfohlen werden.

Bei Wirksamkeit (komplette oder partielle Remission, Krankheitsstabilität) kann die Chemotherapie nach vier bis sechs Zyklen Nitrosoharnstoff-haltiger Therapie bzw. acht bis 12 Zyklen Temozolomid unterbrochen werden. Einzelne Zentren befürworten jedoch die Fortführung der Chemotherapie bis zur Tumorprogression, sofern keine relevante Myelosuppression auftritt. Für einzelne Patienten mit umschriebenen Läsionen kommt in der Rezidivsituation eine zweite Strahlentherapie in Frage, am ehesten in Form einer stereotaktischen hypofraktionierten Strahlentherapie (z. B. 4×5 Gy) (28). Für Therapiestrategien wie Hemmung von Migration, Invasion und Angiogeneese liegen keine positiven Studien vor, sodass solche Strategien nur im Rahmen kontrollierter Studien zum Einsatz kommen sollten. Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT- oder CT-Kontrollen in dreimonatlichen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden.

- **Standardtherapie des Glioblastoms sind Resektion oder Biopsie gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion.**
- **Chemotherapie ist wirksam, aber der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie ist ungewiss (Primärtherapie oder Rezidivtherapie).**

Gliomatosis cerebri

Die Gliomatosis cerebri entspricht dem diffusen Wachstum neoplastischer Astrozyten in mehr als zwei Gehirnlappen und erhält in der WHO-Klassifikation den Malignitätsgrad III. In CT und MRT ähnelt der Befund einem diffus infiltrierenden niedergradigen (II) Astrozytom (s. o.) mit fokaler Dichte- bzw. Signalzunahme nach intravenöser Kontrastmittelgabe im späteren Verlauf. Der Krankheitsverlauf variiert stark, das mediane Überleben liegt bei etwa einem Jahr. Operative Maßnahmen beschränken sich meist auf die Biopsie. Die Strahlentherapie hat vermutlich einen palliativen Effekt, muss aber große Zielvolumina miteinbeziehen, u. U. das gesamte Gehirn sowie betroffenen Hirnstamm und Rückenmark. Alternativ kann der Versuch der primären Chemotherapie z. B. nach dem PCV-Protokoll unternommen werden (12). Vor allem jüngere, asymptomatische Patienten können zunächst beobachtet werden. Die NOA bereitet eine einarmige Studie zu diesem Krankheitsbild vor, in der primär mit CCNU und Procarbazin behandelt wird und bei Rezidiv oder Progression die Strahlentherapie erfolgt (<http://www.neuroonkologie.de>).

Supportive Therapie

Hirndruck

Bei primär erhöhtem Hirndruck mit Einklemmungsgefahr als Manifestation eines Gliomeleidens sind Sofortmaßnahmen der Hirndrucktherapie angezeigt. Diese bestehen in der Gabe hoher Dosen von Kortikosteroiden und ggf. Osmotherapeutika sowie selten Intubation und Hyperventilation. Ob solche Maßnahmen bei bekannter Gliomerkrankung im Verlauf nach bereits erfolgter spezifischer Tumorthherapie indiziert sind, hängt von der individuellen Konstellation und von der weiteren Verfügbarkeit sinnvoller tumorspezifischer Therapiekonzepte über die Krisenintervention hinaus ab.

Thrombose

Bei Patienten mit Gliomen besteht postoperativ eine erhöhte Thromboemboliegefahr, die höher einzuschätzen ist als das postoperative Risiko bei anderen Erkrankungen (20). Wahrscheinlich liegt eine Veränderung spezifischer Gerinnungseigenschaften im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms vor. Die Gefahr intrazerebraler Blutungen bei antikoagulierten Gliompatienten ist gering, sodass sich die Therapie tiefer Beinvenenthrombosen bei Gliompatienten nicht prinzipiell von der Therapie bei anderen Patienten unterscheidet. Vermutlich ist die Behandlung mit niedermolekularen fraktionierten Heparinen als besser steuerbare Therapie eine Alternative zur Antikoagulation mit Marcumar (27).

Antikonvulsiva

Der Einsatz von Antikonvulsiva nach der Biopsie oder Operation eines supratentoriellen Glioms wird national und international unterschiedlich gehandhabt, sodass hier nur grobe Direktiven skizziert werden können (9). Tritt postoperativ kein Krampfanfall auf, so ist der Versuch des Ausschleichens der antikonvulsiven Medikation spätestens nach drei Monaten zu empfehlen. Fortlaufende Krampfanfälle machen in der Regel eine dauerhafte Antikonvulsivatherapie erforderlich. Bei postoperativer Anfallsfreiheit kann das Autofahren frühestens ein Jahr nach der Operation wieder gestattet werden (s. auch: Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit. Heft M 115. Bergisch-Gladbach 2000).

Kortikosteroide

Wegen der erheblichen Nebenwirkungen bei chronischer Behandlung mit Kortikosteroiden ist die Indikation zu einer Fortführung der Kortikosteroidtherapie im

weiteren Verlauf immer wieder kritisch zu prüfen. Bei Beseitigung der Raumforderung und Rückbildung des Hirnödems ist ein Ausschleichen der Steroide innerhalb der ersten Wochen nach Operation anzustreben. Im Rahmen einer sich eventuell anschließenden Strahlentherapie wird die Kortikosteroidtherapie, falls erforderlich, in niedrigerer Dosierung wiederaufgenommen.

Aufgrund der hohen Thromboseinzidenz bei Gliompatienten sollten allen Patienten die klinischen Kennzeichen der tiefen Beinvenenthrombose erläutert werden. Patienten und Angehörige sollten zudem auf die Möglichkeiten und den Umgang mit fokalen und generalisierten Krampfanfällen hingewiesen werden.

Nachsorge, psychosoziale Betreuung, Rehabilitation

Nachsorge

Die weiteren klinischen Nachkontrollen hängen vom Malignitätsgrad und von der gewählten postoperativen Therapie ab und sollten interdisziplinär festgelegt werden (s.o.).

Psychosoziale Betreuung

Die Häufigkeit psychosozialer Belastung und Störungen, die sich nicht auf die Patienten beschränken, sondern auch nahe Angehörige regelhaft miteinbeziehen, erfordert die psychosoziale und ggf. neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik aller Patienten bei Diagnosestellung sowie bei Veränderung im Verlauf (14). Bei Feststellung behandlungsbedürftiger psychischer Komorbidität ist eine qualifizierte und angemessene psychotherapeutische und ggf. medikamentöse Behandlung indiziert (29). Die psychosoziale Diagnostik und Unterstützung von Patienten und Angehörigen ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung aller Patienten.

Rehabilitation

Während und vor allem nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie eines Glioms ist die Indikation zu einer Rehabilitation zu prüfen. Art und Ausmaß der Rehabilitationsmaßnahmen hängen nicht nur vom neurologischen Zustand, sondern auch von Alter und der Lebenssituation des Patienten und dem zu erwartenden biologischen Verhalten des Tumors ab. Je nach Rehabilitationsbedürftigkeit kommt eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Rehabilitation im Anschluss an die Primärbehandlung in Frage. Dabei stehen zunächst Rehabilitationsmaßnahmen im Vordergrund, die auf die Verbesserung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite abzielen (24). Die besondere Situation des Patienten

als »Hirn«- und »Tumor«-Kranker muss im Mittelpunkt der Rehabilitationsbemühungen stehen.

Palliative Maßnahmen

Terminalstadium

In fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung sind spezifische antineoplastische Maßnahmen nicht mehr angezeigt. Stattdessen ist eine kompetente palliativmedizinische Betreuung erforderlich. Grundlegend sind dabei der Einsatz von Antiemetika, Kortikosteroiden und Antikonvulsiva, gegebenenfalls ist eine Flüssigkeitssubstitution erforderlich. Vor allem in der Endphase der Erkrankung, insbesondere bei zunehmendem Hirndruck, ist die Gabe von Opiaten (regelmäßig und in ausreichender Dosierung) indiziert, begleitend kann auch der Einsatz von Sedativa (3) notwendig werden. Die Linderung von Schmerzen und anderen Symptomen hat in dieser Situation Vorrang vor den möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente. Gleichwertig neben den Maßnahmen der Symptomkontrolle steht die intensive psychosoziale Unterstützung sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen. Dazu gehören die Organisation der häuslichen Versorgung, die Hilfsmittelversorgung, das Einbinden palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte, Pflegedienste und Hospizhelfer falls erforderlich, und gegebenenfalls die Einweisung auf eine Palliativstation oder in ein stationäres Hospiz.

Literatur

- 1 Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45–61
- 2 Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, Wara W, Macdonald D, Stitt L, Cairncross JG (1999) Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 923–929
- 3 Bausewein C, Borasio G, Dudel C, Niemeier E, Straube A, Voltz R, Walther EU, Wehle F (2001) Palliativmedizinische Maßnahmen. In: Tumorzentrum München; Reulen HJ, Kreth FW (eds) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Zuckschwerdt, München Wien New York, pp 164–182
- 4 Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero J, Hines F, Traish D, Ashley S (1999) Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 287–292
- 5 Cairncross JG, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Wainman N, Eisenhauer E, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (1994) Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 12: 2013–2021
- 6 Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473–1479

- 7 DeAngelis LM, Burger PC, Green SB, Cairncross JG (1998) Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol* 44: 691–695.
- 8 Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585–2597
- 9 Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54: 1886–1893
- 10 Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011–1018
- 11 Hall WA (1998) The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 82: 1749–1755
- 12 Herrlinger U, Felsberg J, Küker W, Bornemann A, Plasswilm L, Knobbe CB, Strik H, Wick W, Meyermann R, Dichgans J, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M (2002) Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 52: 390–399
- 13 Hess KR (1999) Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neuro-Oncol* 42: 227–231
- 14 Hütter BO (1998) Krankheitsverarbeitung, Bewältigung neuroonkologischer Erkrankungen. In: Schlegel U, Westphal M (eds) *Neuroonkologie – Diagnostischer und therapeutischer Leitfaden*. Thieme Stuttgart, pp 408–420
- 15 Karim ABMF, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EHJM, Thomas DGT, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, Van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, Van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, Van Glabbeke M (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 549–556
- 16 Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316–324
- 17 Kleihues P, Cavenee WK (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System*. IARC Press, Lyon
- 18 Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B, Ostertag CB (1999) The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86: 2117–2123
- 19 Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, Wilson CB (1990) Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 321–324
- 20 Marras LC, Geerts WH, Perry JR (2000) The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 89: 640–646
- 21 Medical Research Council Brain Tumor Working Party (2001) Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 19: 509–518
- 22 Metcalfe SE, Grant R (2002) Biopsy versus resection for malignant glioma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4
- 23 Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neuro-Oncology Working Group (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 *versus* ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 21: 3276–3284
- 24 Paulig M, Fries W, Harlass M, Koenig E, Kühne M, Prosiegel M, Scheidtmann K, Schönberger B, Wuttge-Hannig K-H (2001) Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren. *Tumorzentrum*

- München; Reulen H-J, Kreth W (eds) *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. Zuckschwerdt, München Wien New York, pp 155–163
- 25 Ranjan A, Rajshekar V, Joseph T, Chandy MJ, Chandi SM (1993) Nondiagnostic CT-guided stereotactic biopsies in a series of 407 cases: influence of CT morphology and operator experience. *J Neurosurg* 79: 839–844
 - 26 Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC (1998) Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol* 49: 640–649
 - 27 Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M (2002) Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 249: 1409–1412
 - 28 Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE, Brada M (1997) Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 393–398
 - 29 Weitzner MA (1999) Psychosocial and neuropsychiatric aspects of patients with primary brain tumors. *Cancer Invest* 17: 285–297
 - 30 Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK (1999) Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17: 2572–2578
 - 31 Yung WKA, Prados MD, Yaga-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA, for the Temodal Brain Tumor Group (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17: 2762–2771
 - 32 Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillipps P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588–593

Anhang

Tabellen

Tabelle I. Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome^a.

	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie	Resektion und Strahlentherapie (oder Chemotherapie)
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (und/oder ^b Chemotherapie)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie ^b oder kombinierte Behandlung ^c	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Glioblastom WHO-Grad IV	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (und Chemotherapie ^d)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie

^aSiehe auch Erläuterungen im Text;

^bFragestellung der NOA-04-Studie;

^cFragestellung der EORTC-Studie 26951;

^dFragestellung der EORTC-Studie 26981/22981.

Tabelle II. Chemotherapie-Protokolle.

Protokoll	Dosierung
PCV	Procarbazin 60 mg/m ² p.o. D8–D21 CCNU 110 mg/m ² p.o. D1 Vincristin 1,4 mg/m ² i.v. D8+D29 × (6–)8 Wochen
ACNU (Nimustin)/ VM26 (Teniposid)	ACNU 90 mg/m ² i.v. D1 VM26 60 mg/m ² i.v. D1–D3 × 6 Wochen
Temozolomid	Temozolomid 150–200 mg/m ² p.o. × 4 Wochen

Algorithmen

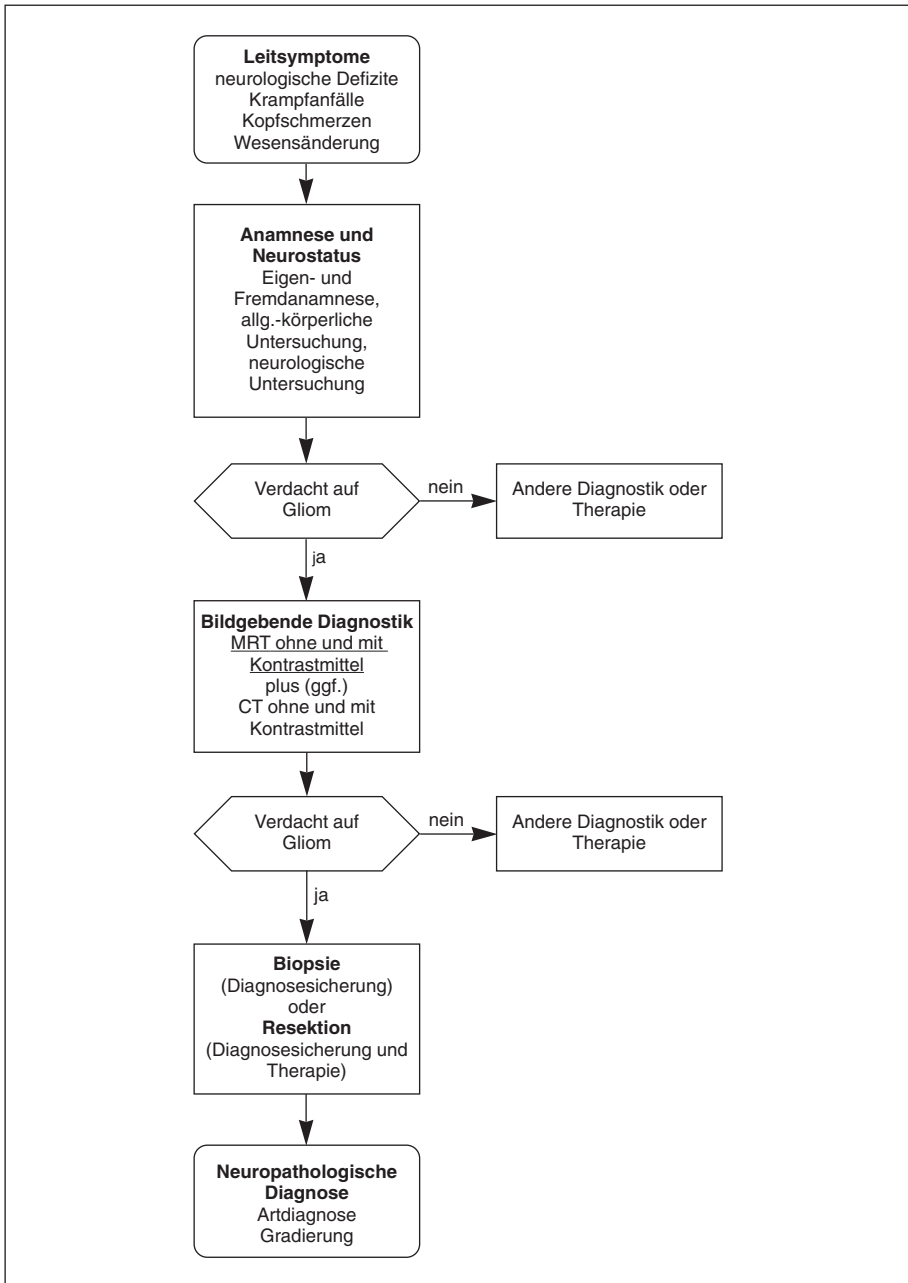


Abbildung 1. Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf Gliom.

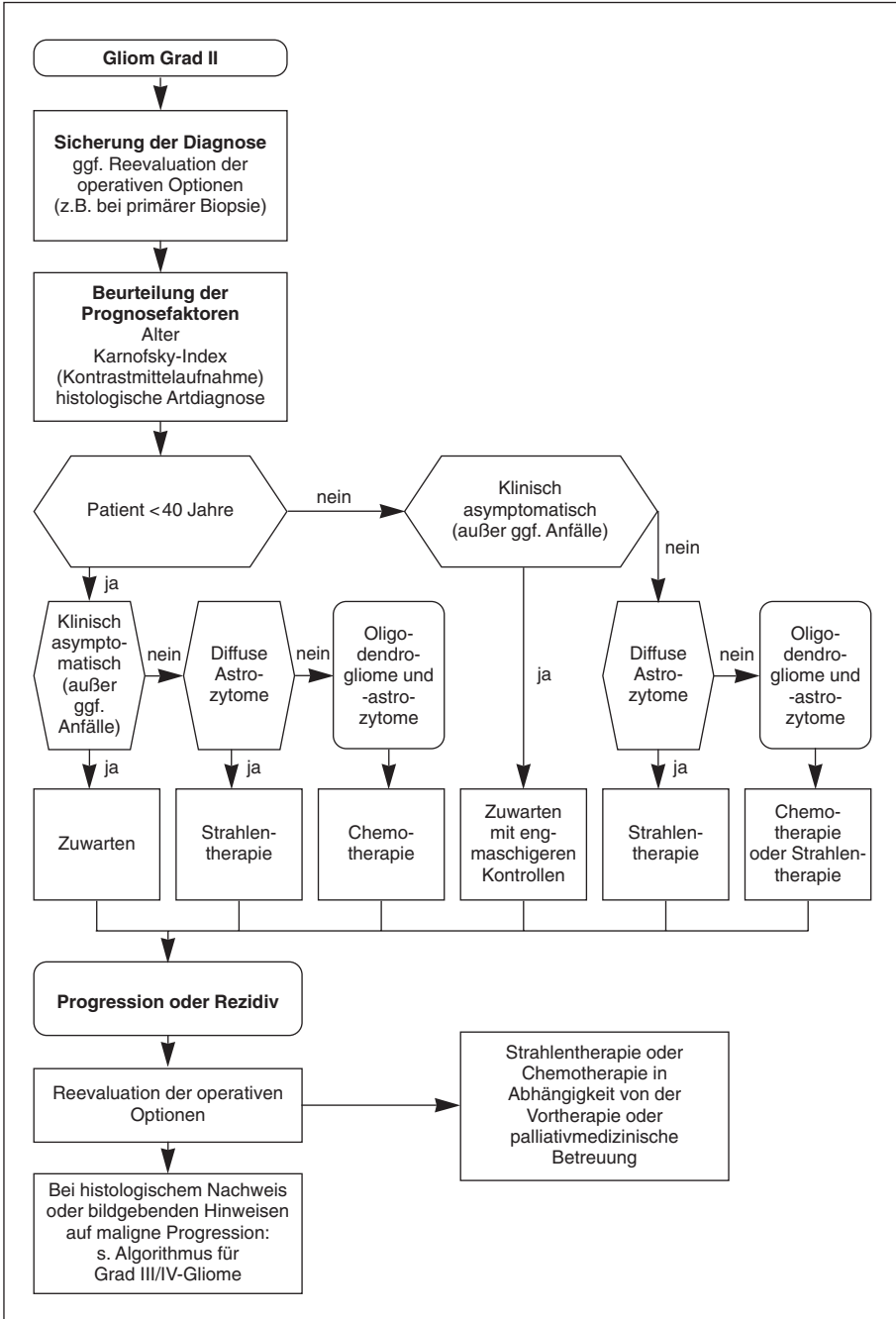


Abbildung 2. Algorithmus Grad II-Gliome.

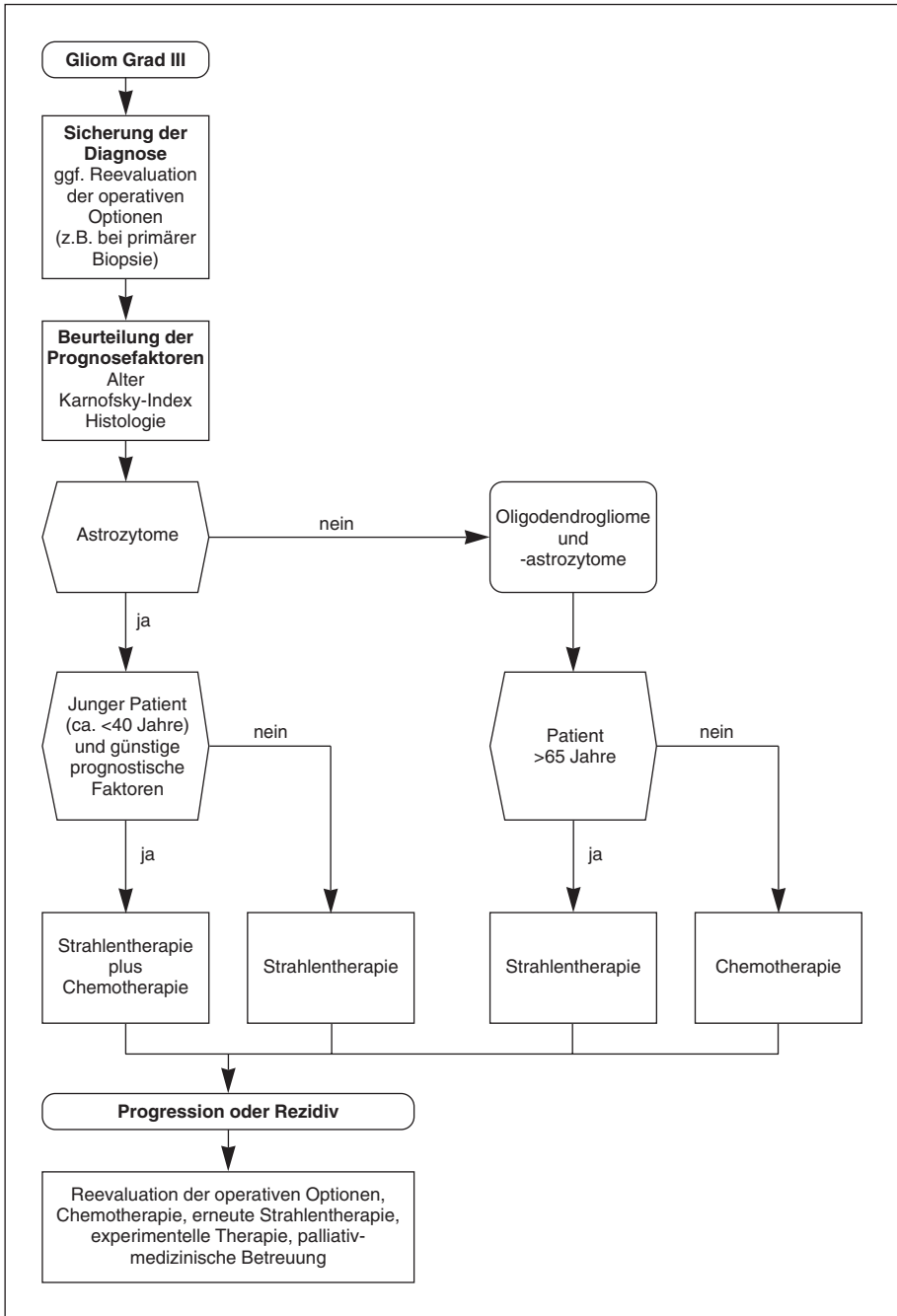


Abbildung 3. Algorithmus Grad III-Gliome.

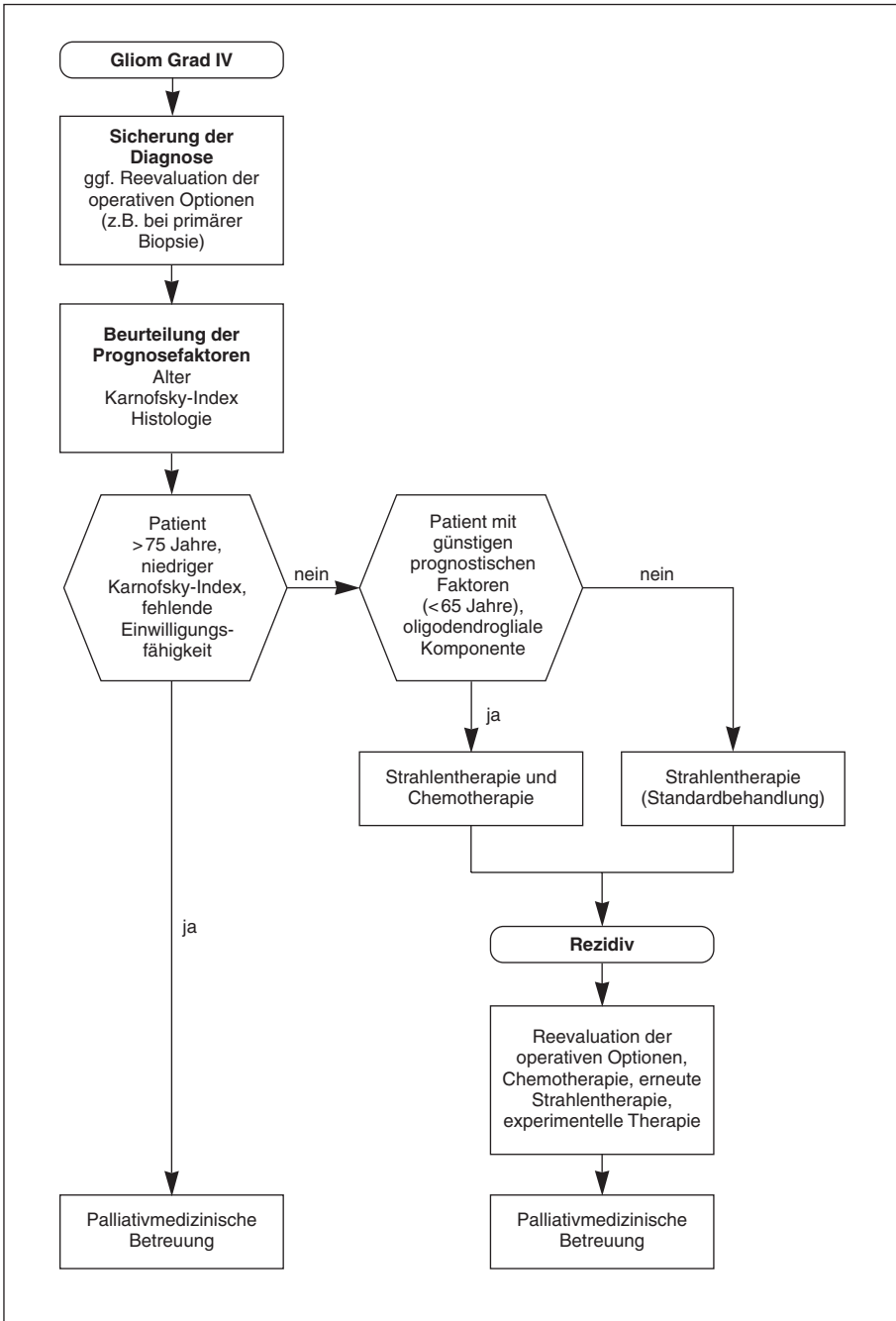


Abbildung 4. Algorithmus Grad IV-Gliome.

Konsensusstatements der Leitlinie

(Fett gedruckte Statements: Kernaussagen der Leitlinie;
Normal gedruckte Statements: Textpassagen der Leitlinie)

Kapitel	Statement	Seite
Begriffsbestimmung	Hirnstammgliome sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.	1
Früherkennung und Prävention	Früherkennung und Prävention besitzen bei Gliomen keinen relevanten Stellenwert.	1
	Bei hereditären Tumorsyndromen sollte eine humangenetische Beratung erfolgen und ggf. eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen werden.	2
Diagnostik	Diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein Gliom ist die MRT ohne und mit Kontrastmittel.	5
	Nur in sehr seltenen Ausnahmen sollte auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet werden.	5
	Abwartendes oder palliatives Vorgehen ohne histologische Sicherung der Diagnose ist lediglich indiziert, wenn das Interventionsrisiko gegenüber dem Gewinn durch eine histologische oder zytologische Diagnose als gravierender eingeschätzt wird als das Informationsdefizit durch mangelnde morphologische Sicherung der Diagnose.	3
	Mittels in Lokalanästhesie durchgeführter stereotaktischer Biopsie ist auch bei Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand eine definitive morphologische Diagnose möglich, um eine Grundlage für therapeutische Entscheidungen sowie die Beratung des Patienten oder der Angehörigen – auch im Falle einer infausten Prognose ohne weitere Interventionsmöglichkeiten – herzustellen.	3
	Vor dem Beginn der invasiven Diagnostik und Therapie ist eine ausführliche Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen über Nutzen, Risiken und Behandlungsalternativen vorzunehmen. Dabei ist die Stellung der operativen Behandlung im gesamten Behandlungskonzept zu würdigen: Es sollte zum Ausdruck gebracht werden, dass sich die meisten Aussagen zur weiteren Prognose auf postoperative Zustände beziehen und dass die persönlichen Lebensziele und Wünsche des Patienten einen wesentlichen Faktor in der Entscheidungsfindung darstellen.	5
	Die existenzielle Bedrohung durch die Erkrankung erfordert ergänzend zur Anamnese und ausführlichen patientengerechten Information auch das Gespräch über die Ängste und Befürchtungen der Patienten und ihrer Angehörigen.	5
Pathologie	Histologische Diagnosen sollten sich an der aktuellen WHO-Klassifikation orientieren.	7
	Molekulare Marker sollten (noch) nicht zur Entscheidung über Strahlen- und Chemotherapie herangezogen werden.	7

Kapitel	Statement	Seite
Operative Therapie	Die Prävention neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität.	7
Strahlentherapie	Die Ganzhirnbestrahlung ist in der Therapie umschriebener Gliome obsolet.	8
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Tumorverdächtige Läsionen sollten einer histologischen Diagnosesicherung zugeführt werden.	11
	Biopsisch/operativ gesicherte diffuse Astrozytome, die klinisch bis auf zerebralogische Anfälle asymptomatisch sind, werden beobachtet (wait-and-see), insbesondere bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre).	11
	Klinisch symptomatische, radiologisch zirkumskripte Läsionen an operativ gut zugänglicher Stelle sollten mikrochirurgisch reseziert werden.	11
	Klinisch symptomatische oder progrediente Läsionen werden bestrahlt, wenn chirurgische Optionen mit einem hohen Risiko neurologischer Morbidität verbunden sind.	11
	Im Rezidiv sollte die Reoperation erwogen und in der Regel (falls noch nicht erfolgt) die Strahlentherapie angeschlossen werden.	11
	Im Rezidiv nach Strahlentherapie soll auf individueller Basis die Indikation zur Chemotherapie geprüft werden.	11
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	Oligoastrozytome des WHO-Grads II werden analog zu den Strategien bei Oligodendrogliomen des WHO-Grads II behandelt.	11
	Da oligodendrogliale Tumoren häufig auf Strahlentherapie und Chemotherapie gut ansprechen, ist radikales chirurgisches Vorgehen in der Primärtherapie weniger indiziert als bei den diffusen, rein astrozytären Grad II-Gliomen.	11
	Sollte eine adjuvante (über operative Maßnahmen hinausgehende) Therapie nach den o. g. Leitlinien indiziert sein, ist bei jüngeren Patienten der Chemotherapie (am ehesten PCV-Schema) der Vorzug zu geben. Alternativ und insbesondere bei älteren Patienten kann die Strahlentherapie als erste adjuvante Maßnahme erfolgen.	12
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Resektion oder Biopsie gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion.	13
	Chemotherapie ist wirksam, aber der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie ist ungewiss (Primärtherapie oder Rezidivtherapie).	13

Kapitel	Statement	Seite
	Anaplastische Astrozytome erscheinen in der CT mit inhomogener Dichte bzw. in der MRT (T2) als hyperintense raumfordernde Prozesse mit deutlicher Dichte- bzw. Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe.	12
Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III	Anaplastische Oligoastrozytome des WHO-Grads III werden analog zu den Strategien bei anaplastischen Oligodendrogliomen des WHO-Grads III behandelt.	13
	Da oligodendrogliale Tumoren in der Regel radio- und chemosensitiv sind, ist radikales chirurgisches Vorgehen weniger indiziert als bei den rein astrozytären WHO-Grad III-Gliomen.	14
	Als erste adjuvante Therapie wird vor allem bei jüngeren Patienten zunehmend der Chemotherapie, meist nach dem PCV-Schema, der Vorzug gegenüber der Strahlentherapie gegeben.	14
	Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT- oder CT-Kontrollen in viermonatlichen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden.	14
Glioblastom WHO-Grad IV	Standardtherapie des Glioblastoms sind Resektion oder Biopsie gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion.	16
	Chemotherapie ist wirksam, aber der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie ist ungewiss (Primärtherapie oder Rezidivtherapie).	16
	Eine Dosisescalation über 60 Gy hinaus hat keine Überlebensvorteile gebracht.	15
Supportive Therapie	Im Rahmen einer sich eventuell anschließenden Strahlentherapie wird die Kortikosteroidtherapie, falls erforderlich, in niedrigerer Dosierung wiederaufgenommen.	18
Nachsorge, psychosoziale Betreuung, Rehabilitation	Die Häufigkeit psychosozialer Belastung und Störungen, die sich nicht auf die Patienten beschränken, sondern auch nahe Angehörige regelhaft miteinbeziehen, erfordert die psychosoziale und ggf. neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik aller Patienten bei Diagnosestellung sowie bei Veränderung im Verlauf.	18
	Bei Feststellung behandlungsbedürftiger psychischer Komorbidität ist eine qualifizierte und angemessene psychotherapeutische und ggf. medikamentöse Behandlung indiziert.	18
	Die psychosoziale Diagnostik und Unterstützung von Patienten und Angehörigen ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung aller Patienten.	18

Kapitel	Statement	Seite
Palliative Maßnahmen	Vor allem in der Endphase der Erkrankung, insbesondere bei zunehmendem Hirndruck, ist die Gabe von Opiaten (regelmäßig und in ausreichender Dosierung) indiziert, begleitend kann auch der Einsatz von Sedativa notwendig werden. Die Linderung von Schmerzen und anderen Symptomen hat in dieser Situation Vorrang vor den möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente.	19
	Gleichwertig neben den Maßnahmen der Symptomkontrolle steht die intensive psychosoziale Unterstützung sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen. Dazu gehören die Organisation der häuslichen Versorgung, die Hilfsmittelversorgung, das Einbinden palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte, Pflegedienste und Hospizhelfer, falls erforderlich, und gegebenenfalls die Einweisung auf eine Palliativstation oder in ein stationäres Hospiz.	19

Karnofsky-Aktivitäts-Skala

A	Fähig zu normaler Aktivität und Arbeit, keine besondere Pflege notwendig.	100%	Normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen sichtbar
		90%	Fähig zu normaler Aktivität, keine Symptome oder Zeichen der Krankheit
		80%	Normale Aktivität unter Anstrengung, einige Krankheitszeichen oder -symptome
B	Arbeitsunfähig, fähig zu Hause zu leben und für die meisten persönlichen Dinge zu sorgen, unterschiedlich viel Hilfe ist notwendig.	70%	Sorgt für sich selbst, unfähig zu normaler Aktivität oder zu aktiver Arbeit
		60%	Braucht gelegentlich Hilfe, ist aber fähig, für die meisten seiner Angelegenheiten selbst zu sorgen
		50%	Braucht beträchtliche Hilfe und oft medizinische Pflege
C	Unfähig für sich selbst zu sorgen. Benötigt entweder Fürsorge oder Krankenhauspflege. Die Krankheit kann schnell fortschreiten!	40%	Braucht besondere Pflege und Hilfe
		30%	Stark behindert! Krankenhausaufnahme ist indiziert, noch keine Lebensgefahr!
		20%	Krankenhausaufnahme notwendig, sehr krank, aktive unterstützende Therapie notwendig
		10%	Sterbend

Methodenreport zur Stufe 2-Leitlinie »Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters«

D. Schulenberg (Stellv. Koordinator ISTO)

Maren Abu Hani (ISTO)

Ina Kopp (AWMF)

I. Einführung

Das **Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO)** der **Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)** erstellt und aktualisiert seit 1996 Leitlinien zu Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Palliation onkologischer Erkrankungen. Bisher sind über 50 Leitlinien entwickelt worden (1). Diese Leitlinien werden von der AWMF größtenteils als Stufe 1-Leitlinien eingeordnet (2).

Das Stufenschema der AWMF sieht wie folgt aus:

- Stufe 1: durch eine Expertengruppe im informellen Konsens entwickelt
- Stufe 2: durch eine interdisziplinäre Expertengruppe mit formaler Konsensusfindung (nominaler Gruppenprozess, Delphimethode, formale Konsensuskonferenz) entwickelt
- Stufe 3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung (Formale Konsensusfindung (s.o.), systematische Recherche und Bewertung der Literatur (EBM), Klinische Algorithmen, Outcome-Analyse, Entscheidungsanalyse)

Die Leitlinien als Instrument des Qualitätsmanagements in der Medizin sind wichtige Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten und werden auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die kontinuierliche Verbesserung der methodischen Qualität von Leitlinien ist daher ein wichtiges Ziel. Deshalb wurde im Herbst 2002 von der Kommission Qualitätssicherung beschlossen, die Leitlinie »Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters« der **Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) der DKG** als eine der ersten Leitlinien auf Stufe 2-Niveau zu erstellen. *Prof. Dr. Michael Weller*, Sprecher der NOA, wurde als **Leitlinienkoordinator** benannt.

Das ISTO übernahm die Projekt-Koordination.

Als methodische Unterstützung wurde *Frau Dr. Ina Kopp* (**Clearingstelle Leitlinien der AWMF, Marburg**) gewonnen. Mit ihr zusammen wurde das in der »Anleitung zur Erstellung interdisziplinärer Leitlinien im Konsensusverfahren (Stufe 2)« der DKG festgelegte Vorgehen konkretisiert und umgesetzt (3).

II. Vorbereitung

Planungstreffen

Am 25.10.02 fand ein Treffen zur Planung des »Weiteren Vorgehens bei der Entwicklung der S 2-Leitlinien »Zervixkarzinom« und »Gliome des Erwachsenenalters« im ISTO in Frankfurt statt. Eingeladen dazu waren *Frau Dr. I. Kopp* und die beiden Leitlinienkoordinatoren *Prof. Dr. M.W. Beckmann* und *Prof. Dr. M. Weller*. Dabei wurden das methodische Vorgehen, der Leitlinienaufbau, Zusammensetzung der Leitliniengruppe besprochen.

Leitliniengruppe

Bei der Bildung der Leitliniengruppe war es wichtig, repräsentative Vertreter aller Fachgruppen und Betroffenen aufzunehmen. Dazu wurden die für das Leitlinienthema relevanten Arbeitsgemeinschaften der DKG, Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppen und andere Gruppen durch das ISTO angeschrieben. Diese sollten offizielle Vertreter für die Erstellung der Leitlinie benennen. Dabei wurden Vorschläge vom Leitlinienkoordinator gemacht. Den Gruppen stand es frei diese anzunehmen oder alternative Personen zu benennen.

Die Leitliniengruppe wurde damit wie folgt zusammengesetzt:

Gruppe	Vertreter
Abteilung Experimentelle Krebsforschung – Abteilung Pathologie (AEK-P)	Prof. Dr. G. Reifenberger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Frau Dr. M. Keller
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	PD Dr. R.-D. Kortmann
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	Dr. G.-D. Braun
Arbeitskreis Supportivmaßnahmen (ASO)	Frau Dr. M. Steingräber
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. J.-C. Tonn
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. M. Weller
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)	Prof. Dr. G. Reifenberger
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)	Frau PD Dr. M. Warmuth-Metz
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. H. Ewald
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DG Pathologie)	Prof. Dr. G. Reifenberger
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	PD Dr. R.-D. Kortmann
Deutsche Hirntumorhilfe e.V.	Dr. W. Herdering
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. W.J. Huk
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Herr R. Bäumer
Neuro-onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)	Prof. Dr. M. Weller

Leitlinienentwurf

Nach den beim Planungstreffen erarbeiteten Vorgaben wurden vom Leitlinienkoordinator *Prof. Dr. M. Weller* eine erste Fließtextversion und 23 Kernaussagen (Schlüssel-Statements) als Vorlage zum Abstimmungsprozess im formalen Konsensusverfahren formuliert. Die Kernaussagen repräsentieren in erster Linie die wesentlichen Entscheidungspunkte im logischen Fluss des Versorgungsprozesses, die durch die formale Erstellung klinischer Algorithmen identifiziert wurden, aber auch Maßnahmen, die als obsolet angesehen werden sowie Stellungnahmen zur Patientenaufklärung.

Dieser erster Leitlinien-Entwurf (Fließtext, Statements und Algorithmen) wurde an die Leitliniengruppe versandt. Den Mitgliedern wurde fünf Wochen Zeit gegeben, Änderungs- und Ergänzungsvorschläge an den Leitlinienkoordinator *Prof. Dr. M. Weller* zu senden. Die eingegangenen Vorschläge wurden von *Prof. Dr. M. Weller* im Änderungsmodus in die Leitlinie eingearbeitet und in Kopie beim ISTO gespeichert. Dieser zweite Entwurf diente als Grundlage für das Konsensusverfahren und wurde der Leitliniengruppe zehn Tage vor der Sitzung zugesendet.

Literatursammlung

Die Literatur, die im Leitlinienentwurf genannt und/oder während des Konsensusverfahrens aufgeführt oder diskutiert wird, muss der gesamten Leitliniengruppe bekannt sein.

Daher wurde die Leitliniengruppe gebeten, zusammen mit den Änderungsvorschlägen auch zusätzliche relevante Literatur aus dem jeweiligen Fachgebiet anzugeben. Auch die von den Rednern in den Kurzvorträgen während der Sitzung erwähnte Literatur sollte vorab beim ISTO angegeben werden.

Eine Zusammenstellung der Abstracts wurde der Leitliniengruppe zusammen mit dem zweiten Leitlinienentwurf und der Tagesordnung vor der Sitzung zugesendet.

III. Konsensusverfahren

Sitzung am 31.03.03

Das Konsensusverfahren fand am 31.03.03 in Frankfurt statt. Als Verfahren wurde der nominale Gruppenprozess nach Delbecq (4) gewählt, der von *Frau Dr. I. Kopp* moderiert wurde. Teilnehmer der Sitzung waren:

Herr Rolf Bäumer	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Dr. Hermann Ewald	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Dr. Wilhelm Herdering	Deutsche Hirntumorhilfe e.V.
Prof. Dr. Walter J. Huk	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Frau Dr. Monika Keller	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
PD Dr. Rolf-Dieter Kortmann	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Prof. Dr. Guido Reifenberger	Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN); Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DG Pathologie); Abteilung Experimentelle Krebsforschung – Abteilung Pathologie (AEK-P)
Frau Dr. Maria Steingraber	Arbeitskreis Supportivmaßnahmen (ASO)
Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Frau PD Dr. Monika Warmuth-Metz	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Prof. Dr. Michael Weller	Leitlinienkoordinator; Neuro-onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA); Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

M. Abu Hani und *D. Schulenberg* waren als Gastgeber beobachtend und protokollierend anwesend.

Grundlage der Sitzung war der vor der Sitzung versendete Leitlinienentwurf und die darin enthaltenen 23 Statements.

Nominaler Gruppenprozess

Der nominale Gruppenprozess wurde nach den o. g. Regeln durchgeführt:

- Einführung: – zum geplanten Vorgehen beim nominalen Gruppenprozess durch den Moderator
 - in die Inhalte der Leitlinie durch sechs Kurzvorträge von Teilnehmern der Sitzung mit anschließender Diskussion
 - stille Generierung von Ideen durch die Teilnehmer
 - Registrierung der Ideen im Einzel-Umlaufverfahren per Beamerprojektion
 - Reihendiskussion zur Klarstellung
 - Abstimmung über alle Statements (alte und neugenerierte) durch die Teilnehmer
- Die Statements, die in dieser Abstimmung mehr als 50% der Stimmen erhielten, wurden in der Leitlinie belassen bzw. neu aufgenommen. Statements mit weniger als 50% wurden nicht aufgenommen bzw. gestrichen.

Abschließende Konsentierung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe (modifiziertes Delphiverfahren (4))

Änderungen und Ergänzungen der Leitlinie auf Grund der Abstimmungsergebnisse des nominalen Gruppenprozesses wurden vom Leitlinienkoordinator *Prof. Dr. M. Weller* vorgenommen. Diese überarbeitete Version wurde allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zugesandt mit der Bitte um kritische Beurteilung des Gesamttexts, konkrete Stellungnahme zu den Änderungen und Begründung durch Literaturverweis. Gemäß der Rückmeldungen wurde der Text erneut überarbeitet und ausgesandt; diese Version wurde von allen Teilnehmern der Leitliniengruppe ohne weitere Kommentare angenommen.

Externe Begutachtung

Nach Konsentierung durch die Leitliniengruppe wurde der Leitlinienentwurf der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zur Begutachtung vorgelegt. Änderungswünsche der Gutachter wurden vom Leitlinienkoordinator kenntlich eingearbeitet und nochmals mit der gesamten Leitliniengruppe im Aussendungsverfahren konsentiert.

IV. Publikation

Die Freigabe zur Publikation erfolgte nach Verabschiedung der Leitlinie durch den Vorstand der Deutschen Krebsgesellschaft.

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die DKG hat für diese S 2-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenkonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die eine Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten.

Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Ende 2005 gültig.

Eine Überprüfung, Aktualisierung und Bekanntmachung wird halbjährlich vom ISTO in Zusammenarbeit mit dem Leitlinienkoordinator durchgeführt. Zwei Jahre nach Publikation wird eine Überarbeitung der Leitlinie durch ein formales Konsensusverfahren vom ISTO koordiniert.

V. Literaturverzeichnis

- 1 Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. 3. Auflage. Junginger Th (ed), Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- 2 Lorenz W, Ollenschläger G (2001) Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. CD-Version © ÄZQ, Köln; AWMF, Düsseldorf; Urban & Fischer, Niederlassung Jena
- 3 Schmitt-Reißer B, Abu-Hani M, Junginger Th, Kopp I, Lorenz W (2002) Anleitung zur Erstellung interdisziplinärer Leitlinien der Stufe 2. DKG Frankfurt am Main
- 4 Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Scott foresman and Company, Glenview, IL, pp 1–174