

Diplomarbeit

**Vaskuläre Komplikationen bei
Neuroonkologischen Patient*innen**

**Retrospektive Analyse von Patient*innendaten der
Neuroonkologischen Ambulanz der Universitätsklinik
für Neurologie Graz seit 2016**

eingereicht von

Mirko Lochmann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

**Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ Tadeja Urbanic Purkart
Assoz. Prof. PD DDr. Thomas Gattringer**

Graz, 28.09.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 28.09.2025

Mirko Lochmann eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meine Dankbarkeit für die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit ausdrücken. Univ. FÄ Dr.in Tadeja Urbanic Purkart leistet mit ihrer Expertise auf dem Gebiet der Neuro-Onkologie Großartiges und wird mir sowohl fachlich als auch menschlich als Vorbild in Erinnerung bleiben. Sie hat die Arbeit initiiert und mich während des gesamten Prozesses mit außergewöhnlicher Verlässlichkeit begleitet.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Assoz. Prof. PD DDr. Thomas Gattringer, der sich trotz seiner zahlreichen klinischen und akademischen Tätigkeiten stets Zeit für mich genommen hat. Seine Professionalität wie auch seine Menschlichkeit haben mich nachhaltig inspiriert.

Ein großes Dankeschön geht an Doris Gorka-vom Hof für ihre Hilfe im Rahmen der Datenerhebung und die gelegentliche Nervennahrung. Auch Michaela Schweiger danke ich sehr für die zuverlässige Hilfe in allen administrativen Belangen.

Darüber hinaus möchte ich meinen Freunden, insbesondere der Eltomito-WG, danken. Sie haben meine Zeit in Graz zu einer unvergesslichen Lebensphase gemacht.

Ein besonderer Dank gilt meinen Großeltern Rosi und Norbert, die mir während des gesamten Studiums Rückhalt und Sicherheit gegeben haben.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir das Studium in dieser Form überhaupt erst ermöglicht haben. Für ihre bedingungslose Unterstützung - in jeder Hinsicht - bin ich unendlich dankbar.

Zusammenfassung

Einleitung: Patient*innen mit hochgradigen Gliomen (HGG) weisen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) und zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Komplexe pathophysiologische Ursachen sind nicht abschließend geklärt. Frühere Studien berichteten über Inzidenzen von bis zu 32,2 % für VTE sowie bis zu 1,8% für ischämische Schlaganfälle bei Gliompatient*innen, wobei heterogene Einschlusskriterien und Definitionsunterschiede die Vergleichbarkeit einschränken. Ziel dieser Arbeit ist es, in einer klar definierten Kohorte die Häufigkeit sowie potenzielle Einflussfaktoren vaskulärer Komplikationen zu analysieren.

Methoden: Daten von 337 Patient*innen mit histopathologisch gesichertem IDH-Wildtyp Glioblastom (GBM), die an der neuroonkologischen Ambulanz des LKH Universitätsklinikums Graz betreut wurden, wurden ausgewertet. Relevante demografische und klinische Informationen, einschließlich Angaben zu Therapieverläufen und vaskulären Komplikationen, wurden manuell aus dem Dokumentationssystem openMedocs extrahiert. Die erhobenen Daten wurden im Anschluss einer statistischen Analyse unterzogen.

Resultate: Insgesamt wurden in 25,2 % der Fälle (n=85) vaskuläre Ereignisse identifiziert, insgesamt 62 VTE (18,4 %), 14 ischämische Schlaganfälle (4,2%), 12 intrazerebrale Blutungen (ICH, 3,6%), 3 zerebrale Sinusvenenthrombosen (CSVT, 0,6%) und 2 Myokardinfarkte (0,6%). 31,8 % aller Events ereigneten sich im ersten postoperativen Monat, 74,1 % innerhalb der ersten sechs Monate. 22,4 % der Events traten während einer laufenden Radiochemotherapie oder adjuvanten Chemotherapie auf. 12,9 % der Ereignisse verliefen letal. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den Subgruppen mit und ohne Event. Keine der untersuchten Einflussfaktoren zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von vaskulären Ereignissen.

Diskussion: Die beobachteten Inzidenzen liegen im Bereich retrospektiver Vergleichsstudien. Die Häufung von Ereignissen in der postoperativen Phase und unter Radiochemotherapie bestätigt bekannte Risikoperioden. Vaskuläre Komplikationen können einen relevanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf hinsichtlich Therapieabbrüchen und Letalität haben. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit weiterer prospektiver Studien zur Risikostratifizierung und gezielten Prophylaxe vaskulärer Ereignisse bei dieser Hochrisikogruppe.

Abstract

Introduction: Patients with high-grade gliomas (HGG) are at increased risk for venous thromboembolism (VTE) and cerebrovascular events. The complex pathophysiological mechanisms underlying these complications remain incompletely understood. Previous studies have reported VTE incidences of up to 32.2% and ischemic stroke rates of up to 1.8% in glioma patients; however, heterogeneous inclusion criteria and inconsistent definitions limit comparability. The aim of this study was to analyze the incidence and potential risk factors of vascular complications in a well-defined patient cohort.

Methods: Data from 337 patients with histopathologically confirmed IDH-wildtype glioblastoma, treated at the neuro-oncological outpatient clinic of the University Hospital Graz, were analyzed. Relevant demographic and clinical information, including treatment details and vascular complications, was manually extracted from the clinical documentation system openMedocs. The collected data was subsequently subjected to statistical analysis.

Results: Vascular events were identified in 25.2% of patients (n=85), including 62 VTEs (18.4%), 14 ischemic strokes (4.2%), 12 intracerebral hemorrhages (ICH; 3.6%), 3 cerebral sinus venous thromboses (CSVT; 0.6%), and 2 myocardial infarctions (0.6%). A total of 31.8% of all events occurred within the first postoperative month, and 74.1% within the first six months. Moreover, 22.4% of the events occurred during ongoing radiochemotherapy or adjuvant chemotherapy. In 12.9% of cases, the vascular event was fatal. Overall survival did not differ significantly between subgroups with and without vascular events. None of the analyzed risk factors showed a statistically significant association with the occurrence of vascular complications.

Discussion: The observed incidence rates are consistent with those reported in retrospective comparison studies. The clustering of events in the postoperative period and during radiochemotherapy confirms known high-risk phases. Vascular complications may significantly impact the clinical course by contributing to treatment interruptions and increased mortality. These findings highlight the need for prospective studies to improve risk stratification and develop targeted prophylactic strategies for this high-risk patient population.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Zusammenfassung	2
Abstract	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung	10
2 Grundlagen	12
2.1 Gliome	12
2.1.1 Definition	12
2.1.2 Epidemiologie	12
2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	14
2.1.4 Molekulare Pathogenese von diffusen Gliomen	15
2.1.5 Klinische Präsentation und initiale Beurteilung	18
2.1.6 Diagnostik	19
2.1.7 Klassifikation	20
2.1.8 Therapie	23
2.1.9 Prognose	30
2.2 Vaskuläre Folgeerkrankungen bei Gliomen	32
2.2.1 Tiefe Venenthrombose und Pulmonalarterienembolie	32
2.2.2 Ischämischer Schlaganfall	37
2.2.3 Intrakranielle Blutung (ICH)	40
2.2.4 Zerebrale Sinusvenenthrombose	41
3 Material und Methoden	42
3.1 Studiendesign und Datenerhebung	42
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	42
3.1.2 Datenerhebung	43
3.1.3 Datendokumentation	46
3.2 Ethikvotum	46
3.3 Statistische Analyse	46
4 Ergebnisse	47
4.1 Eigenschaften der Kohorte	47
4.1.1 Demografie, Risikofaktoren und weitere Merkmale	48
4.1.2 Gesamtüberleben	51
4.2 Rate vaskulärer Events	52
4.3 Subgruppenanalysen	52
4.3.1 Events nach neurochirurgischer Intervention	53
4.3.2 Events während Radiochemotherapie/adjuvanter Chemotherapie	55
4.3.3 Events nach Progress	55
4.3.4 Überleben und Outcome nach vaskulärem Event	55
4.3.5 Einflussfaktoren auf vaskuläre Events	57
5 Diskussion	59
5.1 Interpretation der Ergebnisse	59
5.1.1 Limitationen	65
5.2 Schlussfolgerungen	65
Literaturverzeichnis	67

Abkürzungsverzeichnis

2HG	2-Hydroxyglutarat
ABTR	Austrian Brain Tumor Registry
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked-gen
AVERT	Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (Studie)
BMI	Body-Mass-Index
CASSINI	Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer (Studie)
CATNON	Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (Studie)
CATS	Vienna Cancer and Thrombosis Study
CDKN2A/B	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B
CBTRUS	Central Brain Tumour Registry of the United States
CeTeG/NOA-09	Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (Studie)
CLOT	Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (Studie)
CSVT	Zerebrale Sinusvenenthrombose
CT	Computertomografie
CTV	Clinical Target Volume
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DAMP	Damage-Associated Molecular Patterns
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DWI	Diffusion Weighted Imaging, Diffusionsgewichtete Bildgebung
EANO	European Association of Neuro-Oncology
EEG	Elektroenzephalographie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOR	Extent of resection
ESMO	European Society for Medical Oncology

FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GBM	Glioblastom
GTR	Gross total resection, Komplette Resektion
GTV	Gross Tumor Volume
HGG	High-Grade Glioma, Hochgradige Gliome
HIF-1	Hypoxie-induzierter Faktor 1
ICH	Intrazerebrale Blutung
ICP	Intracranial Pressure, Intrakranieller Druck
IDH	Isocitratdehydrogenase
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft m.b.H
KPS	Karnofsky Performance Status, Karnofsky-Index
LGG	Low-Grade Glioma, Niedriggradige Gliome
LKH	Landeskrankenhaus
LMWH	Low Molecular Weight Heparin, Niedermolekulares Heparin
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
Max.	Maximum
MGMT	O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
Min.	Minimum
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NANO	Neurological Assessment in Neuro-Oncology
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PAE	Pulmonalarterienembolie
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha
PET	Positronenemissionstomografi
PFS	Progression free survival, Progressionsfreies Überleben
PKB–AKT	Proteinkinase B–AKT
PRODIGE	Randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma (Studie)
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog Gen
PTV	Planning Target Volume

RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SELECT-D	Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism (Studie)
STR	Subtotal resection, Subtotale Resektion
TAM	Tumorassoziierte Makrophagen
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TERT	Telomerase reverse transcriptase Gen
TF	Tissue Factor, Gewebefaktor, Faktor III
TP53	Tumorsuppressorgen 53
TVT	Tiefe Venenthrombose
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHF	Vorhofflimmern
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung aller primären Hirntumoren (29)	13
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung von Gliomen (29).....	14
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus zur Klassifikation diffuser Gliome bei Erwachsenen (82).....	22
Abbildung 4: Klinischer Behandlungspfad für IDH-Wildtyp GBM, ZNS-WHO-Grad 4 nach EANO (72).....	29
Abbildung 5: Flow-Diagramm zur Selektion der Patient*innenkohorte	48
Abbildung 6: Verteilung des KPS beim Erstgespräch in der neuroonkologischen Ambulanz nach der ersten Operation.....	50
Abbildung 7: Gesamtüberleben der gesamten Kohorte kategorisiert in Jahren ...	51
Abbildung 8: Zeitlicher Abstand der Events zur ersten Operation	54
Abbildung 9: Zeitlicher Abstand der Events zur ersten Operation im ersten Jahr postoperativ.....	54
Abbildung 10: Gesamtüberleben der Subgruppen mit (rot) und ohne Event (blau)	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Parameter zur Beschreibung der Studienkohorte Teil 1	43
Tabelle 2: Erhobene Parameter zur Beschreibung der Studienkohorte Teil 2	44
Tabelle 3: Deskriptive Statistik zu Demographie, Tumorpathologie, Resektionsstatus, kardiovaskulären Risikofaktoren und Dauermedikation ...	50
Tabelle 4: Deskriptive Statistik zum Gesamtüberleben der gesamten Kohorte	51
Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu vaskulären Events innerhalb der Kohorte	52
Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu Events innerhalb der Subgruppen	53
Tabelle 7: Deskriptive Statistik zum Überleben innerhalb der Subgruppe mit Events	57
Tabelle 8: Untersuchte Einflussfaktoren auf vaskuläre Ereignisse	59

1 Einleitung

Onkologische Patient*innen haben aufgrund verschiedener Risikofaktoren und Pathomechanismen ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Erkrankungen (1). Hirneigene Tumore, v.a. hochgradige Gliome (HGG), gehören zu den Krebsarten mit dem höchsten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), d.h. tiefe Venenthrombosen (TVT) und Pulmonalarterienembolien (PAE) (2, 3). Die Angaben zu Inzidenzen von VTE bei Patient*innen mit Gliomen unterscheiden sich teils erheblich, befinden sich jedoch im Bereich von etwa 15-20% (4-8). Ebenso erleiden Patient*innen mit aktiven Krebserkrankungen häufiger zerebrovaskuläre Ereignisse (9, 10). Auch für Patient*innen mit Gliomen ist das Risiko für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle erhöht (11, 12). Die Mehrheit der vaskulären Ereignisse bei Gliompatient*innen treten in der Phase nach neurochirurgischen Operationen auf, das Risiko bleibt aber auch im Verlauf der Erkrankung erhöht (13-16). Zum Einfluss von VTE auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS) von Gliompatient*innen liegen widersprüchliche Daten vor (14, 17, 18). Jedoch sind thromboembolische Ereignisse einer der häufigsten Gründe für Wiederaufnahme in eine Klinik nach Operation (19). Schlaganfälle bei Gliompatient*innen führen häufig zu einer Verschlechterung des Karnofsky Performance Status (KPS), d.h. zu eingeschränkter Aktivität durch neurologische Defizite, was sich prognostisch negativ auf Morbidität und Mortalität dieser ohnehin gefährdeten Patient*innengruppe auswirkt (11, 15). Klinisch ergeben sich für das Management von vaskulären Folgeerkrankungen bei Gliompatient*innen einige Herausforderungen. Einerseits wird Antikoagulation benötigt, um VTE adäquat zu behandeln, andererseits ist dadurch das Risiko für intrazerebrale Blutungen (ICH) erhöht (6, 20, 21). Eine zunehmend wichtige Rolle nehmen hierbei direkte orale Antikoagulantien (DOAK) ein, die Vorteile bezüglich Applikation und Monitoring bieten, deren Einsatz bei Gliompatient*innen bisher aber nur eingeschränkt untersucht ist (22-24). Auch bezüglich Anwendung von intravenöser Lysetherapie und Sekundärprophylaxe bei Schlaganfall ist die Datenlage für Gliompatient*innen eingeschränkt (25, 26).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeiten und Risikofaktoren vaskulärer Folgeerkrankungen bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem HGG zu identifizieren, die an der Neuroonkologischen Ambulanz des LKH Universitätsklinikum Graz betreut werden.

Die **Kernfrage** ist wie hoch die Rate an VTE und ischämischen bzw. hämorrhagischem Schlaganfall in einer großen Patient*innenkohorte (360 Patient*innen) und in verschiedenen Subgruppen (nach neurochirurgischer Intervention, während/nach Radiochemotherapie, bei Tumorprogress) ist. Dafür werden Daten ab 2016 erhoben, da seit der 4. WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) aus 2016 einheitliche molekularpathologische integrative Diagnostik angewandt werden. Die Ergebnisse haben Bedeutung für die Therapieplanung und das Langzeitmanagement von Patient*innen mit HGG und können für die Erarbeitung prospektiver Fragestellungen genutzt werden.

2 Grundlagen

2.1 Gliome

2.1.1 Definition

Hirntumoren bilden eine heterogene Gruppe von Neoplasien des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich hinsichtlich Herkunft, biologischem Verhalten und Prognose stark unterscheiden. Sie entstehen entweder primär aus Zellen des Gehirns und Rückenmarks oder sekundär als Metastasen anderer solider Tumoren. Sekundäre Hirntumoren sind insgesamt deutlich häufiger und treten etwa zehnmal so oft auf wie primäre Hirntumoren. Primäre ZNS-Tumoren stellen jedoch trotz ihrer geringeren Häufigkeit eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar, da sie häufig tief im Hirnparenchym lokalisiert sind und durch ihre Lage selbst bei langsamem Wachstum schwerwiegende neurologische Symptome verursachen können (27).

Unter den primären Hirntumoren machen die Gliome den größten Anteil aus. Diese Tumoren leiten sich von Zellen ab, die morphologische oder molekulare Eigenschaften normaler Gliazellen, wie Astrozyten, Oligodendrozyten oder Ependymzellen, aufweisen. Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems ordnet Gliome nach histologischen und molekulargenetischen Kriterien verschiedenen Subtypen und Malignitätsgraden zu. Dazu zählen unter anderem Astrozytome, Oligodendrogliome und Glioblastome, die sich sowohl in ihrem biologischen Verhalten als auch in ihrer Prognose erheblich unterscheiden (28).

Besondere klinische Relevanz besitzen die diffusen Gliome, die durch ein infiltratives Wachstum charakterisiert sind und die häufigsten malignen primären Hirntumoren bei Erwachsenen darstellen. Sie treten überwiegend in den zerebralen Hemisphären auf und sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden (29).

2.1.2 Epidemiologie

Basierend auf Daten der Central Brain Tumour Registry of the United States (CBTRUS), beträgt die altersbereinigte jährliche Inzidenz für primäre Hirntumoren

und Tumoren des Nervensystems in den USA ca. 25/100.000. Ungefähr 30% der Tumoren sind maligne. Die Häufigkeitsverteilungen variieren je nach Altersgruppe. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind primäre Hirntumoren häufiger als Metastasen, darunter am häufigsten niedriggradige Gliome (Low-Grade Gliome, LGG). Bei Erwachsenen älter als 30-40 Jahre sind Metastasen häufiger als primäre Hirntumoren.

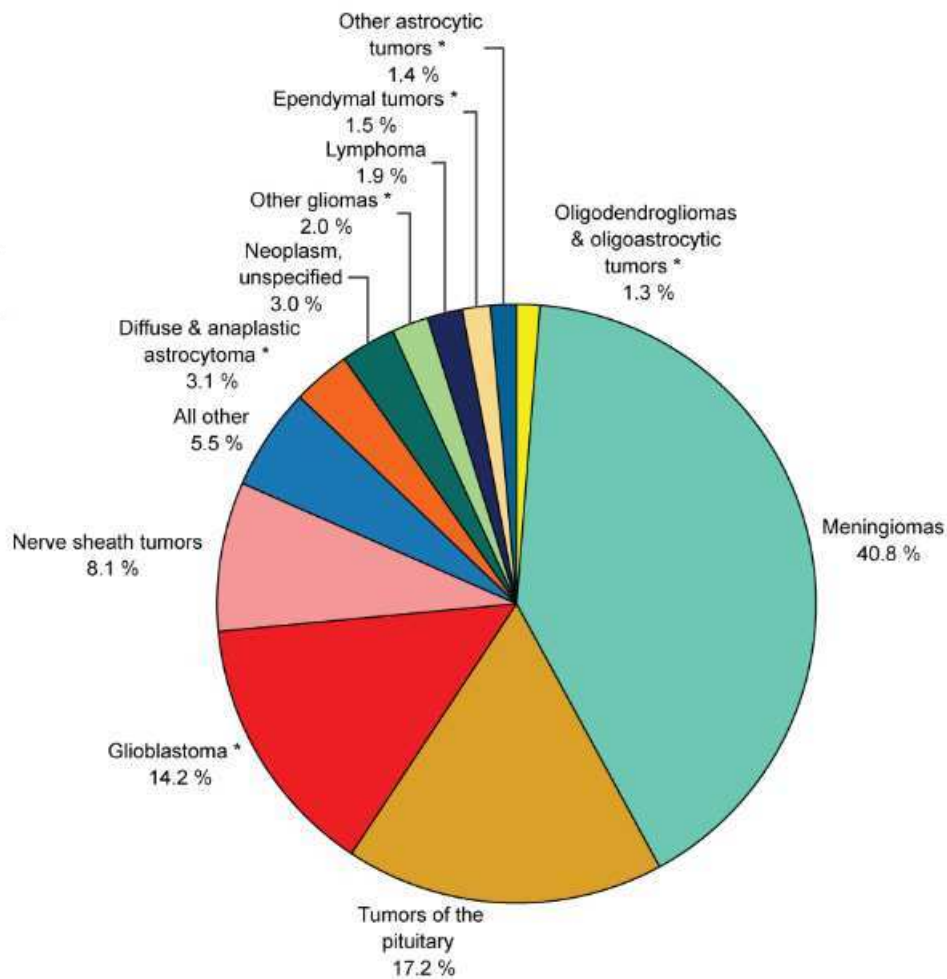


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung aller primären Hirntumoren (29)

Die jährliche Inzidenz für Gliome beträgt weltweit ungefähr 6/100.000 Personen pro Jahr. Männer sind 1,6-mal häufiger betroffen als Frauen. Das Glioblastom ist der häufigste Tumor in der Gruppe der Gliome und der häufigste maligne primäre Hirntumor bei Erwachsenen. Glioblastome machen etwa 14% aller primären Hirntumoren und 50% aller malignen Hirntumoren aus. Das mediane Alter bei Diagnosestellung von Glioblastomen liegt bei 64 Jahren. Die meisten Gliome treten

supratentoriell auf (frontal, temporal, parietal, occipital), wohingegen nur ein kleiner Teil in anderen Teilen des ZNS vorkommt (29).

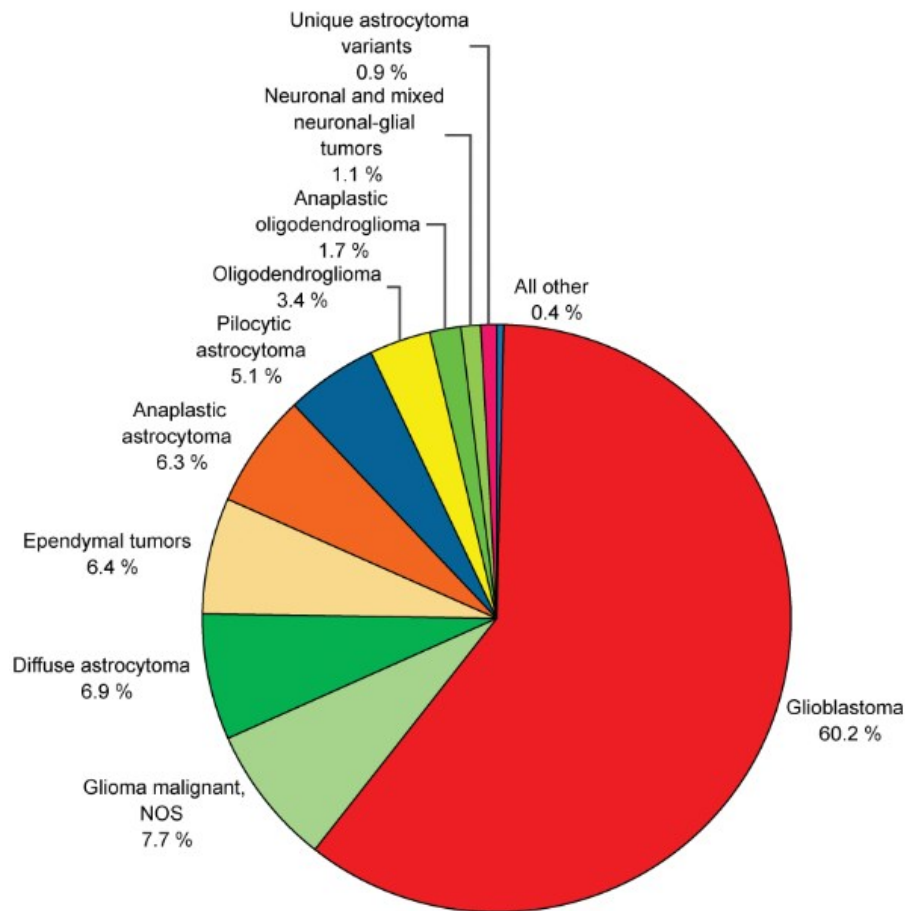


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung von Gliomen (29)

2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die meisten primären Hirntumore treten sporadisch auf. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, z.B. nach Strahlentherapie im Bereich des Hirnschädels, gilt als der einzige gesicherte Risikofaktor für die Entstehung von primären Hirntumoren (30, 31). Eine Kohortenstudie, die das Risiko für die Entstehung von Hirntumoren durch Computertomografien (CT) im Kindes- und Jugendalter untersuchte, zeigte eine signifikante lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen Strahlendosis durch die Untersuchungen und dem späteren Auftreten von Hirntumoren, insbesondere Gliomen (32). Darüber hinaus sind mehrere seltene familiäre Tumorsyndrome mit dem Auftreten von Gliomen

assoziiert, darunter unter anderem das Li-Fraumeni-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ 1 (NF1)(33, 34). Etwa 5–10 % der Gliompatient*innen weisen eine positive Familienanamnese auf. Verwandte ersten Grades haben ein erhöhtes Risiko, selbst primäre Hirntumoren zu entwickeln, wobei dieses Risiko insbesondere dann ausgeprägter ist, wenn die Indexpatient*innen in jüngeren Jahren erkranken (35).

2.1.4 Molekulare Pathogenese von diffusen Gliomen

Es wird angenommen, dass HGG von neuralen Progenitorzellen ausgehen. Molekulargenetische Analysen an Gewebeproben von Isocitratdehydrogenase (IDH)-Wildtyp Glioblastomen, physiologischem Hirngewebe sowie entsprechenden Mausmodellen deuten darauf hin, dass neurale Stammzellen der subventrikulären Zone womöglich die Driver-Mutationen für die Entstehung von astrozytären Tumoren enthalten (36). HGG enthalten zudem Tumorstammzellen, die für Tumorwachstum und Rezidive verantwortlich gemacht werden (37). Spezifische genetische Mutationen sowie epigenetische Veränderungen korrelieren mit definierten Subtypen von Gliomen und haben Einfluss auf deren biologisches Verhalten. Folglich nehmen molekulare Marker in der aktuellen WHO-Klassifikation eine zentrale Rolle bei der Typisierung und dem Tumorgrading ein (28).

2.1.4.1 Entstehung von IDH-mutierten Gliomen

Mutationen des IDH1-Gens wurden erstmals 2008 bei jungen Patient*innen mit Glioblastomen durch Genomsequenzierung beschrieben (38). IDH-Mutationen führen zur Bildung des Onkometaboliten D-2-Hydroxyglutarat (2HG) (39), der mehrere relevante Prozesse beeinflusst. 2HG induziert den Hypoxie-induzierten Faktor 1 (HIF-1) und fördert Angiogenese (40). Außerdem verursacht 2HG epigenetische Veränderungen (41), die zur Aktivierung von Onkogenen wie dem Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA) führen (42). Zusätzlich wirkt 2HG parakrin, indem es vom Tumor in die Umgebung abgegeben und von T-Zellen aufgenommen wird. Dort hemmt es über Störungen eines nukleären Transkriptionswegs und der Polyamin-Biosynthese die T-Zell-Aktivierung und schwächt so die lokale Immunantwort. (43). Im Mausmodell zeigt sich, dass eine IDH-Mutation in Stammzellen der subventrikulären Zone zwar Merkmale einer frühen Gliomentwicklung auslösen kann, allein jedoch nicht für die vollständige Tumorentstehung ausreicht (44). Kombiniert mit Mutationen im ATRX- (alpha-

thalassemia/mental retardation syndrome X-linked-gen) oder TP53-Gen kann sie jedoch zur Entstehung von IDH-mutierten Astrozytomen führen (45). Bei fast allen ZNS-WHO-Grad 2/3 Astrozytomen ist das ATRX-Gen mutiert (46), welches physiologischerweise das Chromatin an Telomeren reguliert. Eine Mutation führt folglich zur Destabilisierung der Telomere und begünstigt so Onkogenese (47). Ebenso sind bei den meisten Astrozytomen TP53-Mutationen nachweisbar, die durch genetische Instabilität Tumorprogression fördern. (46). Mutationen des Tumorsuppressorgens CDKN2A (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A) verschlechtern die Prognose IDH-mutierter Gliome (48). Deshalb führt eine homozygote Deletion bei IDH-mutierten Astrozytomen zur Klassifikation als ZNS-WHO-Grad 4 (28).

Die 1p/19q Codeletion ist in Kombination mit der IDH-Mutation definierend für Oligodendrogliome (28). Sie entsteht durch eine unbalancierte Translokation zwischen Chromosomen 1 und 19 (49, 50), bleibt häufig während der Tumorprogression bestehen und gilt damit als frühes Ereignis der Tumorentstehung (51). Auf den verlorenen Chromosomenarmen liegen vermutlich Tumorsuppressorgene (52). Fast alle IDH-mutierten, 1p/19q-kodeletierten Oligodendrogliome weisen zudem TERT-Promotor-Mutationen (Telomerase Reverse Transcriptase) auf, die zu vermindertem Abbau von Telomeren bei der Replikation führen, während ATRX-Mutationen hier selten auftreten (53).

2.1.4.2 Entstehung von IDH-Wildtyp Glioblastomen

Laut der aktuellen WHO-Klassifikation weisen Glioblastome per Definition keine IDH-Mutation auf, besitzen also einen IDH-Wildtyp-Status (28). Häufige genomische Veränderungen beim IDH-Wildtyp Glioblastom sind ein Kopienzahlgewinn auf Chromosom 7 kombiniert mit einem Kopienzahlverlust auf Chromosom 10 (+7/-10), TERT-Promotor-Mutation, PTEN-Mutation (phosphatase and tensin homolog gen), homozygote Deletion von CDKN2A/B, TP53-Mutation und NF1-Mutation. Zudem sind die Amplifikation und Überexpression von mehreren Protoonkogenen, die für Tyrosinkinase-Rezeptoren (EGFR, PDGFRA, MET [mesenchymal-epithelial transition factor]) oder Zellzyklusregulatoren (CDK4 und 6 [cyclin-dependent kinase 4 und 6], MDM2 und 4 (mouse double minute 2 und 6 homolog)) codieren, häufig. Insgesamt resultieren diese molekularen

Veränderungen in tumorfördernden Signalkaskaden, darunter die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und die Proteinkinase B–AKT (PKB–AKT), oder führen zu einer Aktivierung von TERT oder einer Inaktivierung von ATRX (54). Bei bis zu etwa der Hälfte aller IDH-Wildtyp Glioblastome treten genetische Alterationen des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) auf. Die häufigste Variante ist EGFRvIII, bei der die Exons 2-7 deletiert sind. Dadurch fehlt dem Rezeptor die ligandenbindende Domäne und ist konstitutiv aktiv. Die Expression von EGFRvIII fördert offenbar Zellproliferation, Angiogenese sowie Tumorinvasion (55). Die EGFR-Amplifikation stellt neben der TERT-Mutation und +7/-10 einen der wichtigsten diagnostischen molekularen Marker für das IDH-Wildtyp Glioblastom ZNS-WHO Grad 4 dar (28)

HGG weisen dysfunktionale Signalwege der Blutgerinnung und Fibrinolyse auf, wodurch vermehrt Thrombosierung innerhalb des Tumors begünstigt wird (56). Die resultierenden Gefäßverschlüsse führen zu Mikronekrosen und lokaler Hypoxie. Diese gelten als entscheidender Auslöser für die nachfolgende Angiogenese, welche ein zentrales histopathologisches Merkmal des Glioblastoms darstellt (57). Über die Hypoxie-induzierten Faktoren 1 und 2 (HIF1/2) werden verschiedene Transkriptionswege aktiviert, die eine zelluläre Adaption an die hypoxischen Bedingungen ermöglichen (58). Ein zentrales Zielgen dieser Signalkaskaden ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Dieser wird von Tumorzellen gebildet und die zugehörigen Rezeptoren auf endothelialen Zellen exprimiert. VEGF führt zu Neovaskularisation in den hypoxischen Zonen um die nekrotischen Areale und trägt damit zur ausgeprägten Vaskularisierung des Tumors bei, durch welche die charakteristischen ringförmigen Kontrastmittelanreicherungen in der Bildgebung schnell wachsender Glioblastome entstehen. Neben VEGF sind weitere proangiogene Signalwege wie der Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) und dessen Rezeptor beim Glioblastom hochreguliert (59). Darüber hinaus führt VEGF zu einer gestörten Blut-Hirn-Schranke durch Ablösung von Perizyten, Abbau der Basalmembran und resultierender Gefäßleckage (60). Schließlich wird angenommen, dass Tumorzellen aufgrund der Hypoxie von den thrombosierten Gefäßen nach peripher migrieren. Dies könnte die histopathologisch nachweisbaren, charakteristischen Pseudopallisaden erklären (57, 61).

Das Mikroumfeld von Gliomen ist komplex und umfasst sowohl Zellen des ZNS als auch verschiedene Immunzellen (62, 63). Untersuchungen des Cancer Genome Atlas (TCGA) implizieren, dass das Mikroumfeld diffuser Gliome insbesondere durch Zellen mit immunsuppressivem Phänotyp geprägt ist und Gliome daher als immunologisch „kalte“ Tumoren eingeordnet werden (64). Die Nekrose innerhalb des Tumors führt zur Freisetzung von Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs), die sterile Entzündungsreaktionen auslösen und die Rekrutierung tumorassoziierter Makrophagen (TAMs) fördern. Mit Beginn der Nekrose bilden TAMs einen Großteil der Zellen innerhalb der Tumormasse und tragen durch ihre immunsuppressiven Eigenschaften vermutlich zur Tumorprogression bei (65).

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Pathophysiologie diffuser Gliome ist die Aktivität glutamaterger Neurone und ihre Interaktion mit Gliomzellen. Über die parakrine Freisetzung von Wachstumsfaktoren (66) sowie durch funktionelle Neuron-Gliom-Synapsen mit calciumpermeablen AMPA-Rezeptoren fördern glutamaterge Neurone Proliferation und Wachstum von Gliomen (67, 68). Die Synapsen scheinen Mechanismen wie Membrandepolarisation, Calciumsignalisierung und weitere spannungsabhängige Signalwege zu aktivieren, die jene der neuronalen Plastizität ähneln und Gegenstand aktueller Forschung sind (69, 70).

2.1.5 Klinische Präsentation und initiale Beurteilung

Zu den häufigsten Erstsymptomen bei HGG zählen Kopfschmerzen, Krampfanfälle und fokale neurologische Defizite, z.B. Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Aphasie, Gedächtnisstörungen oder Wesensveränderungen. Die Symptome entwickeln sich typischerweise innerhalb von Tagen bis Wochen. Fokale neurologische Defizite treten öfter bei Glioblastomen auf, während Krampfanfälle häufiger bei LGG auftreten. Große Tumoren können zu einem Hirnödem und erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP) mit konsekutivem Papillenödem führen (71).

Die Anamnese hilft dabei, die Dynamik des Tumorwachstums einzuschätzen. Treten Symptome erst kurz vor der Diagnosestellung auf, wächst der Tumor üblicherweise schneller. Eine Symptomatik lange vor Diagnosestellung spricht dagegen eher für langsames Wachstum. Mithilfe einer Familienanamnese kann auf eventuell vorliegende seltene genetische Erkrankungen rückgeschlossen werden

(72). Abhängig vom psychopathologischen Befund der Patient*innen kann auch einer Fremdanamnese große Bedeutung zukommen (73). Das Neurological Assessment in Neuro-Oncology (NANO) ist ein standardisiertes Bewertungssystem, um den neurologischen Funktionsstatus von Patient*innen mit Hirntumoren objektiv und reproduzierbar zu erfassen. Es ergänzt die bildgebungsbasierten Kriterien um klinische Befunde und kann insbesondere im weiteren Verlauf zur Erfassung von klinischen Befundänderungen genutzt werden. Beurteilt werden Gangbild, Motorik, Koordination, Sensibilität, Gesichtsfeld, Gesichtsmuskulatur, Sprache, Bewusstsein und Verhalten (74).

2.1.6 Diagnostik

Die Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirnschädels ist der Goldstandard zur Diagnostik von Hirntumoren bzw. Gliomen. Empfohlene Sequenzen sind T2-Wichtung, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) und 3D T1-Wichtungen vor und nach Applikation von Kontrastmittel (75). Perfusionsgewichtete Sequenzen der MRT und Positronenemissionstomografie (PET) können erwogen werden, um metabolisch besonders aktive Anteile („hot spots“) im Tumorgewebe auszumachen, vor allem wenn eine Biopsie statt einer Resektion geplant ist (76, 77). Zur Abklärung und zum weiteren Monitoring einer Tumor-assoziierten Epilepsie kann die Elektroenzephalographie (EEG) eingesetzt werden (73).

Die Therapie von Gliomen richtet sich maßgeblich nach der histomolekularen Diagnose, wofür eine Gewebeprobe benötigt wird. Diese wird mittels eines neurochirurgischen Eingriffs gewonnen, entweder durch eine Biopsie oder eine Resektion, die auch therapeutische Implikation hat (72). Eine stereotaktische Biopsie mit oder ohne Rahmen stellt ein Verfahren dar, das vor allem bei schlechtem klinischem Status der Patient*in oder bei eloquenter Tumorlokalisation angewandt wird (78, 79). Dabei sollten mehrere Proben entlang des Einstichkanals der Biopsienadel entnommen werden, um eine Stichprobenverzerrung zu vermeiden (78). Falls möglich, wird jedoch statt einer Biopsie initial bereits eine Resektion mit zytoreduktivem Effekt angestrebt, um die Gewebeproben zu gewinnen. Dabei ist das Ziel eine größtmögliche Resektion unter Erhalt von neurologischen Funktionen (80).

2.1.7 Klassifikation

Gliome werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation von Tumoren des ZNS aus 2021 eingeteilt. Seit der Klassifikation von 2016 basiert die Diagnosestellung auf histopathologischen Eigenschaften sowie maßgeblich auch molekularpathologischen Befunden. Seit der Klassifikation von 2021 werden diffuse Gliome des Erwachsenenalters („adult-type diffuse gliomas“) von niedrig- oder hochgradigen diffusen Gliomen des Kindesalters („pediatric-type diffuse gliomas“) unterschieden. Diffuse Gliome des Erwachsenenalters werden anhand von Histologie, IDH-Mutation und weiteren molekularen Markern in drei Hauptgruppen eingeteilt:

- IDH-mutierte Astrozytome ZNS-WHO-Grad 2,3 oder 4
- IDH-mutierte, 1p/19q-codeletierte Oligodendrogliome ZNS-WHO-Grad 2 oder 3
- IDH-Wildtyp Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4.

Die Klassifizierung als Glioblastom setzt einen IDH-Wildtyp-Status voraus. Der ehemals verwendete Begriff „Glioblastom IDH-mutiert WHO-Grad 4“ wurde durch das Astrozytom IDH-mutiert ZNS-WHO-Grad 4 ersetzt (28).

Die bei der Biopsie oder Resektion gewonnen Gewebeproben werden primär immunhistochemisch auf die häufigste Mutation (R132H) der Isocitratdehydrogenase 1(IDH1) sowie Mutation des ATRX-Gens untersucht. Falls keine IDH1-Mutation sowie keine Mutation des ATRX-Gens vorliegen, histologisch typische Zeichen eines Glioblastoms vorliegen, die Patient*in über 55 Jahre alt ist, kein LGG bekannt ist und der Tumor nicht die Mittellinienstrukturen erfasst, wird ein *Glioblastom IDH-Wildtyp* diagnostiziert. In allen anderen Fällen einer fehlenden IDH1-Mutation in der Immunhistochemie sollte eine DNA-Sequenzierung zur Ermittlung von selteneren IDH1- oder IDH2-Mutationen erfolgen (72). Diese Mutationen machen 10-20 % der IDH-Mutationen bei Astrozytomen und Oligodendrogliomen Grad 2 und 3 aus und treten häufiger bei Patient*innen unter 55 Jahren auf (81). IDH-Wildtyp Astrozytome, die histologisch keine Zeichen von mikrovaskulärer Proliferation oder Nekrose zeigen, sollten auf molekulare Eigenschaften von IDH-Wildtyp Glioblastomen getestet werden (EGFR-

Amplifikation, TERT-Promotor-Mutation und gain7/loss10). Zusätzlich wird immunhistochemisch oder durch DNA-Sequenzierung auf die Histon-Mutation H3-G34R/V getestet, die charakteristisch für diffuse hemisphärische Gliome ist. Gliome, die im Thalamus, Hirnstamm oder Rückenmark lokalisiert sind, sollten auf die Histon-Mutation H3-K27M untersucht werden, um diffuse Mittelliniengliome zu identifizieren. Zwar ist der MGMT-Promotor-Status kein diagnostischer Marker, er kann jedoch für die Therapieplanung bei IDH-Wildtyp Glioblastomen herangezogen werden. Zur Bestimmung kommen methylierungsspezifische PCR oder Pyrosequenzierung zum Einsatz (72).

2.1.8 Therapie

Die Therapie von höhergradigen Gliomen sollte in interdisziplinären Tumorboards diskutiert und festgelegt werden, an welchen Neuroradiolog*innen, Neurochirurg*innen, Nuklearmediziner*innen, Neuropatholog*innen, Neuroonkolog*innen, Neuropsycholog*innen sowie neuroonkologische Pflegekräfte teilnehmen (72).

2.1.8.1 Operative Therapie

Das Ziel der operativen Therapie ist die Entfernung von so viel Tumorgewebe wie möglich. Dabei sollte unter Einsatz von mikrochirurgischen Techniken das Risiko für neurologische Einschränkungen so niedrig wie möglich gehalten werden, um die Folgetherapien nicht zu verzögern. Der genaue prognostische Wert des Resektionsausmaßes (Extent of Resection, EOR) ist durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) methodisch schwer zu erfassen (72). Die RANO Resect-Gruppe hat in einer groß angelegten, multizentrischen Analyse ein standardisiertes Klassifikationssystem für den EOR etabliert, das die postoperativ verbliebene kontrastmittelaufnehmende Tumormasse quantifiziert und in prognostisch relevante Kategorien einteilt (83). Dieses System konnte valide zeigen, dass ein geringeres Residualvolumen und höhere EOR-Klassen mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben und Progressionsfreien Überleben (Progression free survival, PFS) assoziiert sind (83, 84). Darüber hinaus wurde ein klinischer Risikoscore entwickelt, der neben EOR auch patienten- und tumorspezifische Faktoren berücksichtigt und eine präzisere postoperative Prognoseabschätzung erlaubt (84).

Um das Risiko für postoperative neurologische Einschränkungen zu minimieren, aber trotzdem so viel Tumorgewebe wie möglich zu entfernen, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- Spezielle präoperative Bildgebung ermöglicht die genaue Darstellung des Tumorumfanges, funktionales Mapping von Hirnarealen sowie die Visualisierung der Lage des Tumors in Beziehung zu eloquenten Arealen (z.B. motorischer Kortex, Sprachareale). Die Nutzung von präoperativer funktioneller MRT erhöht die Rate an vollständigen Resektionen (gross total resection, GTR) (85), reduziert postoperative Komplikationen sowie

neurologische Beeinträchtigungen und erhöht den postoperativen KPS (86). Zusätzlich können mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (Traktografie), einer Variante der diffusionsgewichteten (DWI) MRT, subkortikale Bahnen dargestellt werden, die eloquente Funktionen wie Sprache, Motorik und Sehbahn enthalten. Beispielsweise kann der Fasciculus arcuatus dargestellt und in die Neuronavigation bei Wach-Operationen integriert werden (87).

- Wach-Operationen werden bei Tumoren mit Lagebeziehung zu eloquenten Arealen angewandt. Durch Kombination von stereotaktischen Verfahren, Neuromonitoring und intraoperativer elektrischer Stimulation von Hirnarealen bei zeitgleicher Testung von z.B. Sprache, Motorik oder Sensorik kann ein Sicherheitsabstand zu eloquenten Strukturen eingehalten werden. Dadurch wird auch bei komplexen Lagebeziehungen eine größtmögliche Resektion angestrebt (88, 89).
- Die Nutzung von intraoperativem MRT nach der ersten Resektion ermöglicht die Beurteilung des Resttumors in Echtzeit. Dies bietet einen Vorteil gegenüber stereotaktischen Verfahren, die auf präoperativen Untersuchungsbefunden beruhen und deshalb nach begonnener Resektion ungenauer werden. Auf Basis der intraoperativen Befunde kann entschieden werden, ob bzw. wie weiter reseziert werden soll (90). Es konnte gezeigt werden, dass dadurch der Anteil an GTR gesteigert und das PFS, auch bei HGG, leicht verbessert werden kann (91).
- Die präoperative orale Gabe von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) ermöglicht eine intraoperative fluoreszenzgestützte Visualisierung von Tumorgewebe und verbessert dadurch die Abgrenzung gegenüber gesundem Hirnparenchym (92) In einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass 5-ALA die Rate makroskopisch vollständiger Resektionen signifikant erhöht (65 % vs. 36 %) und das progressionsfreie Überleben verlängert (93). Aufgrund der hohen diagnostischen Präzision, einfachen Anwendbarkeit und moderaten Kosten hat sich diese Technik in vielen Zentren als Standard in der Resektion hochgradiger Gliome etabliert (94, 95).

2.1.8.2 Radiotherapie

Die Strahlentherapie zielt bei diffusen Gliomen auf eine Optimierung der lokalen Tumorkontrolle nach operativer Resektion bei möglichst minimaler neurotoxischer Belastung ab. Dosierung und zeitlicher Ablauf orientieren sich am Tumorsubtyp sowie an prognostischen Parametern wie Resektionsausmaß, Alter und KPS (72). Für die Radiotherapie des Glioblastoms hat sich eine Gesamtdosis von 60 Gy etabliert, die über einen Zeitraum von sechs Wochen fraktioniert mit jeweils 2 Gy appliziert wird (96). Sie sollte 3-5 Wochen nach der Operation gestartet werden (97). Bei Patient*innen im Alter von über 65–70 Jahren oder mit ungünstiger Prognose (KPS < 70) kann zur Verkürzung der Behandlungsdauer eine hypofraktionierte Strahlentherapie mit reduzierter Gesamtdosis und erhöhten Einzeldosen eingesetzt werden, ohne das Gesamtüberleben zu beeinträchtigen(98). Perry et al konnten zudem zeigen, dass bei älteren Patientinnen mit Glioblastom die Kombination einer kurzzeitigen Strahlentherapie (40 Gy in 15 Fraktionen) mit Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zu einer signifikanten Verbesserung des OS führt, ohne die Lebensqualität zu verschlechtern (99)

Das zu bestrahlende Zielvolumen beim Glioblastom wird auf Grundlage postoperativer MRT-Aufnahmen in Kombination mit einer Planungs-Computertomografie (CT) festgelegt. Für die Planungs-CT wird eine individuelle Fixationsmaske angefertigt, die während sämtlicher Bestrahlungssitzungen eine reproduzierbare Kopfposition gewährleistet. Das Gross Tumor Volume (GTV) umfasst das in den kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenzen sichtbare Tumor- bzw. Resektionshöhlenvolumen. Das Clinical Target Volume (CTV) entsteht durch Hinzufügen eines typischen Sicherheitsabstands von etwa 1,5–2,0 cm um das GTV, wobei pathologisch veränderte Areale in T2-/FLAIR-Sequenzen (z. B. perifokale Ödeme) berücksichtigt werden. Bei der Konturierung werden anatomische Barrieren wie Ventrikel, Falx und Tentorium respektiert. Kritische Strukturen, darunter Hirnstamm, Sehnerven, Chiasma opticum, Retinae, Linsen, Hypophyse und Hippocampus, werden soweit möglich geschont. Das Planning Target Volume (PTV) ergibt sich durch Hinzufügen eines zusätzlichen Sicherheitssaums von etwa 0,3–0,5 cm zum CTV, abhängig von Immobilisation und Bildführungsgenauigkeit (IGRT) (100).

3–4 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie erfolgt eine erneute MRT-Untersuchung, um frühzeitig ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes („out of field“) oder therapiebedingte Komplikationen zu identifizieren. Gemäß den RANO-Kriterien dient dieser Befund als Ausgangspunkt für die weitere Verlaufskontrolle. Innerhalb der ersten 12 Wochen nach Strahlentherapie kann bei klinischem Verdacht zusätzlich eine weitere MRT durchgeführt werden, um einen Pseudoprogress zu suspizieren und gegebenenfalls weiterführende Diagnostik einzuleiten (101).

2.1.8.3 Neuroonkologische Therapie

Neben der initialen chirurgischen Therapie und der Radiotherapie bildet die pharmakologische Behandlung eine weitere zentrale Säule im Therapiekonzept diffuser Gliome. Am häufigsten kommt dabei Temozolomid zum Einsatz. Dieses alkylierende Zytostatikum überwindet die Blut-Hirn-Schranke und wird oral verabreicht. Unter den verfügbaren Chemotherapeutika weist Temozolomid das günstigste Nebenwirkungsprofil auf. Die häufigsten dosislimitierenden Nebenwirkungen sind Blutbildungsstörungen, insbesondere Thrombozytopenien. Weitere, nicht hämatologische Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Appetitlosigkeit, Fatigue sowie selten Hepatotoxizität (102). Neben dem Blutbild müssen deshalb auch die Leberenzyme unter einer Therapie mit Temozolomid regelmäßig kontrolliert werden. Lomustin ist ein weiteres alkylierendes Zytostatikum, das später als Temozolomid (4-6 Wochen), jedoch häufiger, zu Blutbildveränderungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie führt. Es wird u.a. in einem Schema mit Procarbazin und Vincristin (PCV-Schema) kombiniert. In jedem Fall sollten mögliche Toxizität von alkylierenden Substanzen und deren Nutzen abgewogen werden (73)

Die Standard-Therapie für IDH-mutierte Astrozytome ZNS-WHO-Grad 3 besteht aus einer maximalen operativen Resektion bzw. Biopsie gefolgt von Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60Gy (73). In der CATNON-Studie konnte eine Verbesserung des OS durch Radiotherapie und adjuvante Temozolomid-Therapie gegenüber alleiniger Radiotherapie bzw. Radiotherapie mit konkomitanter Temozolomid-Therapie gezeigt werden (103, 104), weswegen eine adjuvante

Therapie mit 12 Zyklen Temozolomid empfohlen wird (73). Ein weiterer Rückschluss aus der Studie ist die Beobachtung, dass eine adjuvante Chemotherapie wohl nur bei IDH-mutierten Tumoren Wirkung zeigt (104). Im Falle eines Progress kann eine erneute Operation erwogen werden. Bei Progress nach Radiotherapie kann nach einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Monaten eine Re-Radiatio erwogen werden. Falls noch keine Chemotherapie angewandt wurde, kann diese erwogen werden (73).

Auch bei IDH-Wildtyp Glioblastomen ZNS-WHO-Grad 4 wird, wenn möglich, eine GTR angestrebt (73). Seit der RCT von Stupp et al. hat sich die Therapie bestehend aus Radiotherapie mit konkomitanter Temozolomid-Therapie (Dosierung 75mg/m² täglich) und anschließender Erhaltungstherapie mit sechs Zyklen Temozolomid (Dosierung 150-200mg/m², 5 von 28 Tagen) etabliert. Dieses Vorgehen ist seitdem als Stupp-Schema bekannt und stellt noch immer den Standard für die Therapie bei neu diagnostiziertem IDH-Wildtyp Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4 bei Erwachsenen mit guten prognostischen Faktoren (Alter <70 Jahre, KPS ≥70) dar (102). Bei ungünstigen prognostischen Faktoren (Alter >70 Jahre, KPS<70) kann eine hypofraktionierte Radiotherapie angeboten werden, z.B. 40 Gy fraktioniert auf 15 Bestrahlungen (98, 99). Es ist bekannt, dass nur MGMT (O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) -Promotor methylierte Glioblastome einen Vorteil durch die Gabe von Temozolomid haben (99, 105). Folglich ergibt sich die Empfehlung, dass bei prognostisch ungünstigen Faktoren und *unmethyliertem* MGMT-Promotor (hypofraktionierte) Radiotherapie und bei *methyliertem* MGMT-Promotor Temozolomid angewandt wird (106). Im Falle von sehr ungünstigen prognostischen Faktoren (KPS <50, mehrere oder sehr große Tumoren) oder der Unmöglichkeit einer Einwilligung sollte eine palliative Therapie im Sinne von Best Supportive Care angestrebt werden (107).

Die CeTeG/NOA-09-Studie untersuchte die Wirkung von kombinierter Gabe von Lomustin und Temozolomid gegenüber der Standard Temozolomid-Therapie bei Glioblastom mit methyliertem MGMT-Promotor. Das mediane OS war unter der Kombinationstherapie verbessert (48.1 Monate versus 31.4 unter Temozolomid). Es kam jedoch etwas häufiger zu hämatologischen Toxizitäten Grad ≥3 (36% versus 29%) und die Anzahl der Patient*innen (n=129) war relativ gering (108). Eine

weitere multizentrische Phase III-Studie versucht aktuell in einer größeren Kohorte die Frage nach der Überlegenheit dieser Therapiekombination zu beantworten (NCT06419946) (109).

Für den Fall eines Progress gibt es keine klar definierten Empfehlungen. Die Therapie wird abhängig gemacht von der initialen Therapie, Alter, KPS, MGMT-Promotor Status und Morphologie des Progresses. Eine erneute Operation wird erwogen bei symptomatischen umschriebenen Läsionen oder frühem Progress bei vorheriger nicht gelungener GTR (73). Eine Resektion der kontrastmittelaufnehmenden Anteile kann hier eine Verbesserung des PFS und der Lebensqualität erreichen (110). Eine erneute Radiotherapie kann in Abhängigkeit von der Morphologie und Lage des Progresses durchgeführt werden, in Form von konventioneller fraktionierter Therapie, fraktionierter Radiochirurgie oder Radiochirurgie mit einer einzigen Dosis (111). Bei Progress können als systemische Behandlungsmöglichkeiten Temozolomid im Sinne einer Rechallenge, der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab oder Eingliederung in eine klinische Studie erwogen werden (72). Lomustin wird häufig eingesetzt, obwohl bisher keine RCT einen Vorteil durch die Nutzung belegen konnte. Bisher existiert keine Studie, die die Wirkung von Lomustin bei rezidivierendem Glioblastom mit einem Placebo vergleicht. Die Behandlung muss häufig aufgrund von Thrombozytopenie, seltener Leukopenie, unterbrochen oder abgesetzt werden (112). Auch hier könnte

Bevacizumab ist in der Europäischen Union bisher nicht zur Behandlung von rezidivierendem Glioblastom zugelassen. In anderen Ländern wurde es für diese Indikation aufgrund von zwei Phase II Studien zugelassen, die eine radiologische Wirkung in ca. 30% objektivieren konnten (113, 114).

In einer multizentrischen Phase-III-Studie von Chinot et al. zeigte die Hinzunahme von Bevacizumab zur Standardtherapie aus Radiotherapie und Temozolomid bei neu diagnostiziertem Glioblastom zwar eine signifikante Verlängerung des PFS, führte jedoch zu keiner signifikanten Verbesserung des OS und erhöhte die Rate an Komplikationen (115). Bei Patient*innen mit Progressive Disease konnte eine Gabe zusätzlich zu Lomustin das OS im Vergleich zur alleinigen Gabe von Lomustin nicht verbessern (116). Trotzdem stellt es eine off label Behandlungsoption zur Symptomkontrolle dar, vor allem wenn der Einsatz von Glucocorticoiden möglichst

gering gehalten werden soll (72). Auch in Österreich findet Bevacizumab in dieser Indikation im klinischen Alltag als Zweitlinien-Therapie Anwendung (117).

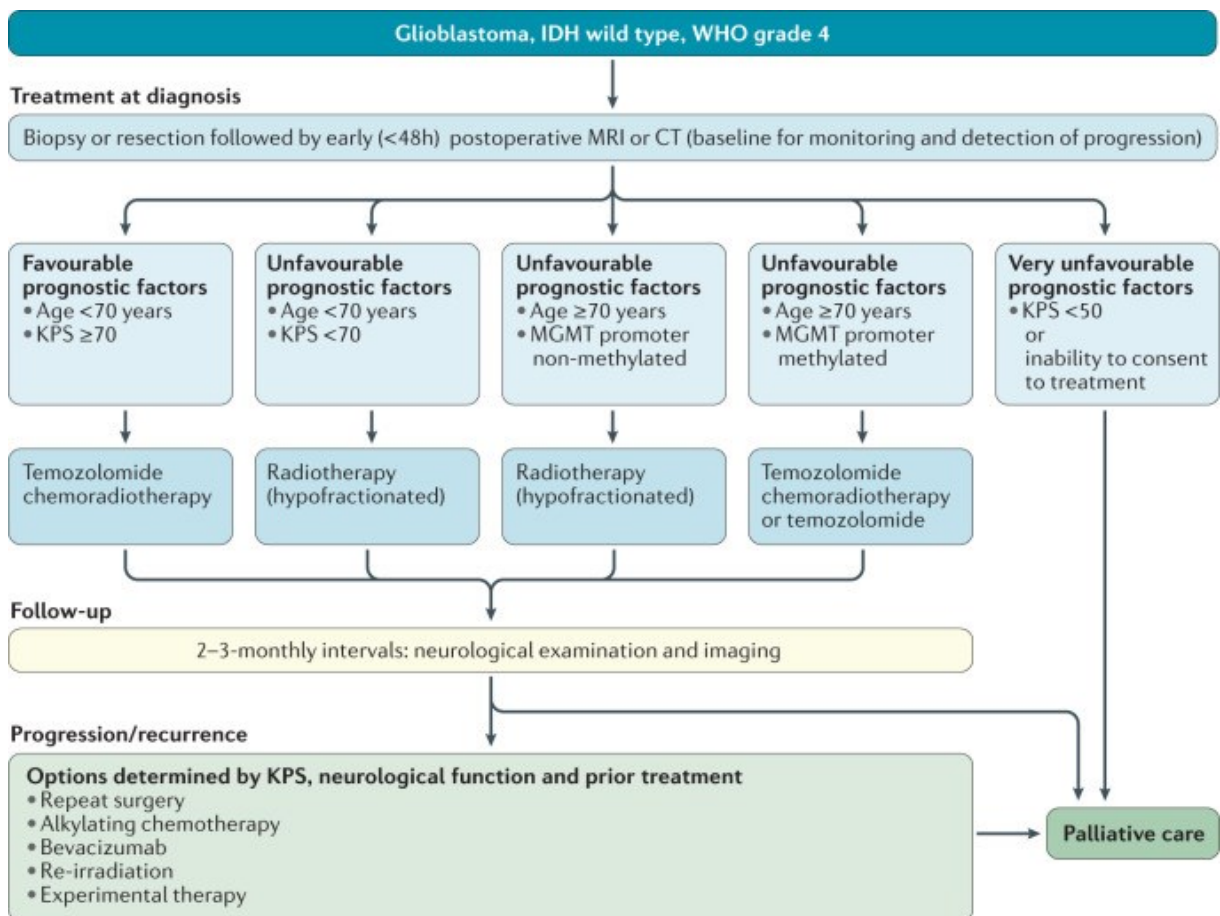


Abbildung 4: Klinischer Behandlungspfad für IDH-Wildtyp GBM, ZNS-WHO-Grad 4 nach EANO (72)

2.1.8.4 Monitoring und Follow-up

Nach Abschluss der Radiochemotherapie sind Intervalle für die Kontrolltermine von 2-6 Monaten., je nach Histologie, üblich. Neben der klinischen Untersuchung ist die MRT die Standarduntersuchung zur Beurteilung des Verlaufs und Ansprechens auf die Therapien. Hierzu können die Kriterien des Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) herangezogen werden. Sie dienen als Leitlinie für eine standardisierte und vergleichbare klinische und bildgebende Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie. Sie liefern u.a. Vorgaben zur Beurteilung des EOR sowie zur Beurteilung des radiologischen Ansprechens auf die Therapie. Das Ansprechen auf die Therapie wird unterschieden in:

- Vollständiges Ansprechen (“complete response”, CR)

- Partielles Ansprechen ("partial response", PR)
- Stabile Krankheit ("stable disease", SD)
- Krankheitsprogression ("progressive disease", PD) (101).

Um die Erkrankungen im Verlauf radiologisch einheitlich zu beurteilen, wird ein standardisiertes Hirntumor-MRT-Protokoll nach Ellingson et al. inkludiert, das genaue Vorgaben hinsichtlich der zu verwendenden Sequenzen vorgibt (118). Falls der Verdacht auf einen Progress vorliegt, sollten kurzfristigere MRT-Kontrollen innerhalb von 4-8 Wochen erfolgen (73). In den ersten drei Monaten nach Radiochemotherapie ist die Unterscheidung zwischen echter Tumorprogression und Pseudoprogression besonders schwierig. Letztere bezeichnet ein therapieinduziertes, vorübergehendes MRT-Muster mit verstärkter Kontrastmittelaufnahme und/oder FLAIR-Hyperintensität, das tumoräquivalent erscheinen kann. Ursache ist eine durch Strahlen- und Chemotherapie bedingte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit erhöhter Gefäßpermeabilität, Kontrastmittelaustritt, lokaler Inflammation und Ödembildung. (119, 120). Die Häufigkeit von Pseudoprogression wird insgesamt mit 15-30% angegeben (119, 121). Faktoren, die für eine echte frühe Progression sprechen, sind klinische Verschlechterung, neue Kontrastmittelaufnahme des Strahlentherapiefeldes oder neu auftretende Symptomatik (120, 122) und ein unmethylierter MGMT-Promotor (123). Unterstützend zur Unterscheidung können die Perfusions-MRT (124) oder PET genutzt werden, da sich erhöhte Tracer-Aufnahmen in der PET nur in Tumorgewebe zeigen (77). Nach den aktuellen RANO-Kriterien wird eine MRT-Untersuchung 4 Wochen nach erfolgter Strahlentherapie als Baseline für die Kontrolluntersuchungen genutzt. Dies hat den Grund, dass die MRT-Untersuchungen unmittelbar nach der Operation häufig postoperative Veränderungen aufweisen, die die Beurteilung erschweren. Bei Patient*innen, die keine Radiotherapie erhalten, wird die postoperative MRT als Baseline genutzt (101).

2.1.9 Prognose

Das mediane OS bei IDH-Wildtyp Glioblastom liegt in Kohortenstudien bei etwa 10-12 Monaten (125-127). Neben Alter und KPS zählt der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus zu den wichtigsten prognostischen Faktoren bei

Glioblastomen. Ein methylierter MGMT-Promotor ist mit einem besseren Ansprechen auf Temozolomid (105) sowie einem besseren PFS und OS assoziiert (128). In einer RCT, die die Wirkung von kombinierter Radiochemotherapie mit alleiniger Radiotherapie unter Berücksichtigung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus bei Glioblastomen verglichen hat, wurde ein medianes OS von 21.7 Monaten bei *methylierten* gegenüber 12.7 Monaten bei *unmethyliertem* MGMT-Promoter festgestellt (105).

Die Austrian Brain Tumor Registry (ABTR) bzw. die ABTR-SANOnet Datenbank sammelt Daten zu Demographie, Behandlungen sowie Outcomes bei Patient*innen mit Glioblastom in Österreich. Eine Analyse von Daten aus dem klinischen Alltag von 1420 Patient*innen aus dem Zeitraum von 2014-2018 ergab ein OS von 11.6 Monaten (117).

Bei den meisten Patient*innen mit IDH-mutierten Astrozytomen stellt sich nach der initialen Therapie eine Phase mit recht stabilen klinischen und radiologischen Verhältnissen ein. Bei Astrozytomen ZNS-WHO-Grad 2 oder 3 kann diese 5-10 Jahre anhalten, bei ZNS-WHO-Grad 4 kann sie deutlich kürzer sein. Es konnte beobachtet werden, dass die Abstände zwischen Progressen im Verlauf kürzer werden (129). Eine homozygote Deletion von CKDN2A/B hat hier einen negativen prognostischen Wert und führt zur Klassifikation in ZNS-WHO-Grad 4 (28, 48). Je nach genauer histopathologischer Diagnose liegt das mediane OS bei IDH-mutierten Astrozytomen bei etwa 2-12 Jahren:

- IDH mutierte Astrozytome ZNS-WHO-Grad 2: 10-12 Jahre
- IDH mutierte Astrozytome ZNS-WHO-Grad 3: 8-10 Jahre
- IDH mutierte Astrozytome ZNS-WHO-Grad 4: 3-4 Jahre (46, 53, 130, 131).

Weitere Faktoren, die sich prognostisch negativ auf PFS und OS auswirken, sind neurologische Defizite bei Diagnosestellung, kürzere Zeit bis zum Auftreten von klinischen Symptomen, astrozytärer Tumortyp (gegenüber oligodendrogial) und ein Tumordurchmesser über 5cm (132).

2.2 Vaskuläre Folgeerkrankungen bei Gliomen

2.2.1 Tiefe Venenthrombose und Pulmonalarterienembolie

2.2.1.1 Inzidenz und Risikofaktoren

In einer Metaanalyse von Horsted et al. zu Krebsassoziierten VTE wird das Risiko für VTE bei Patient*innen mit Hirntumoren mit bis zu 20% pro Jahr angegeben (4). Die *prospektive* Vienna CATS ermittelte ein 2-Jahres-Risiko von 14,8% (5). Andere prospektive Studien beobachteten Inzidenzen von symptomatischen VTE von 17-26% (6-8). Eine *retrospektive* Studie berichtet sogar eine Inzidenz von 32,2% (133). Das Risiko ist besonders hoch in der postoperativen Periode, bleibt aber auch während des weiteren Verlaufs erhöht, insbesondere während der ersten sechs Monate nach Operation (13, 14). In einer retrospektiven Studie von Semrad et al. mit 9489 untersuchten Fällen ereigneten sich 55% der VTE innerhalb von zwei Monaten nach Tumorresektion oder Biopsie (14).

Es sind verschiedene Risikofaktoren bekannt, die die Entstehung von VTE bei Gliompatient*innen begünstigen. Sie lassen sich unterteilen in:

- Patient*innenassoziierte Faktoren: hohes Alter (>65 Jahre), Übergewicht, eingeschränkter Allgemeinzustand einhergehend mit Pflegebedürftigkeit (niedriger KPS), multiple Komorbiditäten, vorangegangene VTE und neurologische Defizite (v.a. Paresen der unteren Extremität)
- Therapieassoziierte Faktoren: Operation (Biopsie > Resektion), Subtotale Tumorresektion, Einsatz von Glucocorticoiden und Anti-VEGF-Therapie
- Tumorassoziierte Faktoren: Subtyp Glioblastom (im Vergleich zu niedriggradigen Tumoren), IDH-Wildtyp-Status, Tumorgröße >5cm, intratumorale Thrombose, Expression unterschiedlicher Biomarker (s. 2.2.1.2) (26, 134).

2.2.1.2 Pathophysiologie und Biomarker

Die Assoziation zwischen malignen Erkrankungen und einem Zustand der Hyperkoagulabilität ist seit über einem Jahrhundert bekannt und wurde historisch als Trousseau-Syndrom bezeichnet (135). Aus klinischer Sicht könnten Biomarker dabei helfen, Patient*innen mit einem besonders hohen Risiko für VTE zu identifizieren, um frühzeitig eine prophylaktische Antikoagulation einzuleiten (26).

Verschiedene prokoagulatorische Proteine werden als potenzielle Biomarker beschrieben:

Tissue Faktor (TF, Gewebefaktor, Faktor III) wird an der Oberfläche von Gliomzellen vermehrt exprimiert. Physiologisch bindet er Faktor VIIa und initiiert so die Gerinnungskaskade. Es wird angenommen, dass er bei der Entstehung von VTE bei Krebserkrankungen eine zentrale Rolle einnimmt. Der Verlust von PTEN, Amplifikation von EGFR sowie Hypoxie im Tumorgewebe regulieren die Expression von TF herauf. Es wird vermutet, dass er in Form von Mikropartikeln, auf dessen Oberflächen TF exprimiert wird, in den systemischen Kreislauf gelangt. Dies geschieht durch zelluläre Aktivierung oder Apoptose. Daher stammt eine Annahme, dass durch Operationen und Tumorprogress besagte Mikropartikel freigesetzt werden könnten und folglich vermehrt VTE zu diesen Zeitpunkten auftreten (13, 26, 136). Bisher konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Expression von TF durch Hirntumoren und dem Auftreten von VTE nachgewiesen werden (137).

Die Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) untersucht als prospektive Kohortenstudie VTE bei Patient*innen mit Krebserkrankungen mit dem Ziel, prädiktive Biomarker für das Auftreten von VTE zu finden. In bisherigen Ergebnissen wurden verschiedene potenzielle Biomarker vorgestellt:

- Erhöhte D-Dimer-Werte und Prothrombin Fragmente 1+2 (138). sowie hohe Faktor VIII-Werte (139) wurden als statistisch signifikant mit VTE assoziiert beschrieben.
- Eine niedrige Thrombozytenzahl und hohe P-Selectin-Werte waren die stärksten unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von VTE bei Patient*innen mit HGG (140). P-Selectin kommt in den Granula von Thrombozyten und in Endothelzellen vor, wird bei Aktivierung als Zelladhäsionsmolekül exprimiert und bewirkt eine Adhäsion von Leukozyten, Thrombozyten und Krebszellen bei Entzündung, Thrombose, Krebswachstum und Metastasierung (141).
- Podoplanin ist ein Transmembranprotein, das physiologisch u.a. auf endothelialen Zellen des Lymphsystems, nicht aber auf Endothelzellen des Blutkreislaufs vorkommt. Es spielt eine Rolle bei der embryonalen Entwicklung von lymphatischen Gefäßen und hat physiologisch keinen

Kontakt zum Blut. Durch Bindung an den C-type-Lectin-Rezeptor Typ 2 (CLEC-2) auf Thrombozyten aktiviert es die Thrombozytenaggregation (142). Im Rahmen der CATS konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit Podoplanin-positiven Tumoren ein ungefähr 6-fach höheres Risiko für VTE haben als solche mit Podoplanin-negativen Tumoren. Des Weiteren sind Podoplanin-positive Tumoren mit höheren D-Dimer-Werten im Plasma sowie einer niedrigeren Thrombozytenzahl assoziiert. Letzteres wird am ehesten durch die vermehrte Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten vermutet. Es bleibt jedoch die Frage, wie Podoplanin in die Blutzirkulation gelangt. Ähnlich wie bei TF werden Mikrovesikel vermutet, jedoch konnte Podoplanin noch nicht im Blut von Gliompatient*innen nachgewiesen werden (5).

Auch die IDH1-Mutation scheint mit dem Auftreten von VTE verknüpft zu sein. Studien zeigen, dass VTE nahezu ausschließlich bei Patient*innen mit IDH-Wildtyp Tumoren auftreten. Im Rahmen der CATS wurde das kumulative 2 Jahres-Risiko für VTE mit 17% bei IDH-Wildtyp Tumoren gegenüber 2,4% bei IDH1-mutierten Tumoren ermittelt (134). Dieser Unterschied beruht vermutlich auf einem antithrombotischen Effekt des Onkometaboliten 2HG, der von IDH1-mutierten Tumoren produziert wird. Zudem exprimieren IDH1-mutierte Tumoren TF in geringerem Ausmaß (143). Darüber hinaus wurde eine Überexpression von Podoplanin fast ausschließlich bei IDH-Wildtyp Tumoren nachgewiesen (144).

Eine aktuelle prospektive Studie an einer überwiegend aus Patient*innen mit IDH-Wildtyp Glioblastomen bestehenden Kohorte zeigte in zeitabhängigen Analysen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Galectin-3, einem an Zelladhäsion und Entzündungsprozessen beteiligten Protein, und dem VTE-Risiko (145).

2.2.1.3 Klinik und Diagnostik

Die klassische Klinik einer TVT umfasst Schwellung, bläulich-livide Verfärbung und Schmerzen an der betroffenen Extremität. Eine PAE zeigt sich typischerweise durch Tachykardie, Thoraxschmerzen sowie Dyspnoe. Die klassische Klinik kann sich bei Patient*innen mit neurologischen Defiziten jedoch unterschiedlich oder nur gering

ausgeprägt zeigen. Dadurch wird die Diagnostik erschwert und sowohl TVT als auch PAE werden häufig als Zufallsbefunde diagnostiziert (25).

Die allgemeine Diagnostik für VTE umfasst das Einschätzen der positiven Vortestwahrscheinlichkeit mittels Wells-Score (146), laborchemische Bestimmung von D-Dimeren sowie Kompressionssonografie der Beinvenen (TVT) bzw. CT-Angiografie (PAE). Etablierte Algorithmen für die Diagnostik von VTE speziell bei Hirntumoren existieren jedoch nicht (25).

2.2.1.4 Primärprophylaxe

Für eine primäre Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten Patient*innen mit Krebserkrankungen wird eine prophylaktische Gabe von niedermolekularem Heparin (LMWH) für die Dauer des Krankenhausaufenthalts empfohlen (147, 148). Die nicht-medikamentöse Prophylaxe für die perioperative Phase beinhaltet Frühmobilisation, Tragen von Kompressionsstrümpfen sowie externe pneumatische Kompression und kann mit der medikamentösen Prophylaxe kombiniert werden (149, 150). Bei Patient*innen mit Hirntumoren sollte die Gabe von LMWH innerhalb von 24 Stunden postoperativ begonnen werden (151). Für Patient*innen mit Krebserkrankungen wird eine Gabe von 7-10 Tagen, bzw. bis zu einem Monat bei sehr hohem Risiko, empfohlen. Ob diese Empfehlung bei Hirntumoren angewendet werden kann, ist unklar (25). Die einzige RCT zum Effekt von LMWH zur *primären* Prophylaxe von VTEs bei Patient*innen mit Gliomen (PRODIGE) wurde frühzeitig beendet. Sie konnte einen Trend für ein niedrigeres Risiko durch LMWH gegenüber Placebo zeigen. Jedoch zeigte sich ebenso ein Trend zu höherem Risiko für ICHs in der LMWH-Gruppe (6). Für Patient*innen mit Glioblastom wird die Inzidenz von ICH unter prophylaktischer Gabe von LMWH mit 3-5% angegeben (6, 21).

DOAK gestalten sich in ihrer Nutzung durch die orale Applikation, nicht absolut erforderlichen regelmäßigen Gerinnungskontrollen und die vorhandenen Antidots grundsätzlich praktikabel. Die Datenlage zur Nutzung bei Hirntumorpatient*innen ist jedoch sehr eingeschränkt. Eine gepoolte Analyse zweier RCT (CASSINI, AVERT) zum Einsatz von DOAKs zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei ambulant betreuten Krebspatientinnen mit mittlerem bis hohem VTE-Risiko ergab eine signifikante Risikoreduktion bei gleichzeitig geringem Blutungsrisiko (152). In

der AVERT-Studie mit Apixaban wurden dabei auch Patientinnen mit Hirntumoren eingeschlossen (153), während in der CASSINI-Studie mit Rivaroxaban keine Patient*innen dieser Subgruppe vertreten waren (154).

Die aktuelle Guideline zu neurologischen und vaskulären Komplikationen bei Hirntumoren der European Association of Neuro-Oncology (EANO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt:

- eine primäre Thromboseprophylaxe mit LMWH innerhalb von 24 Stunden nach neurochirurgischer Operation
- Erwägung einer primären Thromboseprophylaxe mit LMWH während eines Krankenhausaufenthalts und bei Immobilisation
- keine routinemäßige primäre Thromboseprophylaxe in der ambulanten Betreuung für alle Patient*innen mit Hirntumoren (25).

2.2.1.5 Therapie und Sekundärprophylaxe

Zur Therapie und Sekundärprophylaxe von VTE bei aktiven Krebserkrankungen, auch bei Hirntumoren, wird die parenterale Verabreichung von LMWH in therapeutischer Dosis für 6 Monate empfohlen (147, 148, 155). Die Empfehlungen hinsichtlich LMWH basierten lange auf den Ergebnissen der CLOT-Studie von Lee et al. aus 2003. In dieser wurde gezeigt, dass LMWH eine effektivere Risikoreduzierung für weitere VTE und ein niedrigeres Risiko für Blutungen bei Krebserkrankungen bietet als Vitamin K-Antagonisten (156). Jedoch ist das Risiko für ICH unter therapeutischer Antikoagulation erhöht (20), siehe weitergehend hierzu 2.2.2.

Zur Therapie von krebsassoziierten VTE wird zunehmend auch der Einsatz von DOAK untersucht. Zwei RCT verglichen die Effektivität und Sicherheit von Edoxaban (Hokusai VTE-Cancer Studie) (22) bzw. Rivaroxaban (SELECT-D) (23) gegenüber Dalteparin zur Therapie und Sekundärprophylaxe von VTE bei Krebserkrankungen. Es zeigte sich eine gleich gute oder leicht bessere Wirkung hinsichtlich Sekundärprophylaxe, aber auch ein erhöhtes Risiko für Blutungen („major bleeding“) gegenüber Dalteparin. Bei den Blutungen handelte es sich in beiden Studien jedoch vor allem um gastrointestinale Blutungen, die gehäuft bei Patient*innen mit gastrointestinalen Tumoren auftraten (22, 23). In der Hokusai-

Studie wiesen 74 von 1 050 Patient*innen primäre Hirntumoren oder Hirnmetastasen auf (22), in der SELECT-D-Studie lediglich 3 von 406 untersuchten Patient*innen (23).

Iyengar et al. verglichen in einer Metaanalyse aus 2024 das Risiko für ICH zwischen DOAK und LMWH zur Therapie von VTE und/oder Vorhofflimmern (VHF). Analysiert wurden 10 *retrospektive* Studien mit insgesamt 1638 Patient*innen mit primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen. In der Subgruppe mit primären Hirntumoren war die Inzidenz von ICH unter DOAK niedriger als unter LMWH (5.1% vs. 16.1%). Dahingegen war das Risiko bei Hirnmetastasen in beiden Gruppen fast gleich (24). Bisher werden DOAK bei Patient*innen mit Hirntumoren aufgrund der mangelnden Datenlage und des angenommenen hohen Risikos für ICH zurückhaltend eingesetzt. In Guidelines werden sie mittlerweile neben LMWH als Option zur Therapie von krebsassoziierten VTE genannt (147, 148). Durch o.g. Studienergebnisse (24) könnten sie zunehmend Einzug in die klinische Praxis auch in der Neuroonkologie finden. Bezüglich Therapie und Sekundärprophylaxe von VTE bei Patient*innen mit Hirntumoren empfehlen EANO und ESMO in ihrer Guideline bisher:

- Therapeutische Dosierung von LMWH zur Therapie von VTE
- Therapeutische Antikoagulation für 6 Monate bzw. länger als 6 Monate bei aktiver Erkrankung oder laufender onkologischer Therapie
- Keine routinemäßige Nutzung von DOAK zur Therapie von VTE (25).

2.2.2 Ischämischer Schlaganfall

2.2.2.1 Epidemiologie und klinische Präsentation

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patient*innen mit Gliomen ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse (11, 12). Zur Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle in dieser Patientengruppe liegen jedoch nur wenige Daten vor. Seidel et al. ermittelten 2013 in einer Kohortenstudie mit 3889 Patient*innen des Deutschen Gliomnetzwerks eine Inzidenz von 1,8 % (16). In einer retrospektiven Analyse am MD Anderson Cancer Center von 2015 wurde bei 60 von 6 500 Gliompatient*innen ein ischämischer Schlaganfall dokumentiert, entsprechend einer Inzidenz von lediglich 0,1 %. Diese scheinbar niedrige Rate könnte zumindest teilweise auf die damals eingeschränkte Verfügbarkeit der DWI-MRT

zurückzuführen sein, welche die Detektionsrate diskreter Infarkte limitierte (15). Die Ereignisse traten in beiden Studien überwiegend in der postoperativen Phase auf (15, 16). In einer jüngeren retrospektiven Analyse von 910 Gliompatient*innen nach kranialer Strahlentherapie traten bei 10,0 % Schlaganfälle auf, wovon 73,6 % ischämischer Natur waren; dies entspricht einer Rate von etwa 6,9 % in der Gesamtkohorte. Das mediane Intervall zwischen Strahlentherapie und erstem Schlaganfall betrug 652 Tage (\approx 1,8 Jahre). Als signifikante Risikofaktoren wurden Hyperlipidämie, Strahlennekrose und schwarze Hautfarbe identifiziert (157). Berger et al. untersuchten retrospektiv eine Kohorte von 239 Patientinnen mit HGG, die einer chirurgischen Resektion unterzogen wurden. Bei 12,5 % wurde postoperativ ein ischämischer Schlaganfall festgestellt. Signifikante Risikofaktoren waren Tumorlokalisationen in der Insula und dem Temporallappen (158).

Die Diagnosestellung ist häufig anspruchsvoll, sowohl klinisch als auch radiologisch, da für neu auftretende neurologische Defizite differentialdiagnostisch ebenso Tumorprogression, Hirnödeme oder epileptische Anfälle in Frage kommen können. Auch mögliche MRT-Befunde wie Diffusionsrestriktionen sind nicht spezifisch und können insbesondere unter Anti-VEGF-Therapie therapiebedingt auftreten. Zudem verlaufen 15–22 % der ischämischen Schlaganfälle bei Patient*innen mit Gliomen asymptomatisch. Zusammengenommen erschweren diese Faktoren die Diagnosestellung erheblich (11, 15)

2.2.2.2 Pathophysiologie

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, die ischämische Schlaganfälle begünstigen, können bei bis zu 40% der betroffenen Patienten mit Krebserkrankungen fehlen (159). Patient*innen mit aktiven Krebserkrankungen erleiden zudem häufiger einen kryptogenen Schlaganfall (160). Es gibt verschiedene Tumor-assoziierte Ursachen für ischämische Schlaganfälle. Sie können direkte Folge des Tumors sein oder als Komplikation der Therapien auftreten (161).

Der Tumor selbst kann intrakranielle Gefäße komprimieren oder infiltrieren, was zu Ischämien führen kann (162). Die Hyperkoagulabilität, die mit Gliomen einhergeht, ist mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle verbunden (11). Einer

Hypothese folgend könnten HGG TF und Cancer procoagulant (CP) exprimieren und in die Blutbahn abgeben. Beide Faktoren führen zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Bildung von Thrombin (163). Tumorzellen geben zudem Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukine ab, die die Expression von TF weiter fördern (164). Etwa 49-61% der ischämischen Schlaganfälle bei Patient*innen mit Hirntumoren treten postoperativ auf, meistens innerhalb von 30 Tagen (11, 15, 16). In diesen Fällen haben die Patient*innen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren als bei nicht -postoperativen Schlaganfällen (16).

Radiotherapie führt zu Veränderungen der intrakraniellen Gefäße (Vaskulopathie), die folglich das Risiko für Schlaganfälle erhöht (165, 166). Dies ist auf beschleunigte Entstehung von Atherosklerose und geschädigte Vasa vasorum der Adventitia zurückzuführen (165). Die meisten ischämischen Schlaganfälle, die durch radiogene Vaskulopathie entstehen, treten Jahre nach der Radiotherapie auf, wobei die Inzidenz mit der Zeit zunimmt.(166-168). Es ist bekannt, dass Patient*innen, die in der Kindheit Radiotherapie im Bereich des Schädels erhielten, ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben. Dabei scheint vor allem Bestrahlung im Gebiet des Circulus arteriosus Willisii eine Rolle zu spielen (168).

Mehrere Studien zeigten eine Assoziation zwischen der Nutzung von Bevacizumab und einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen. Das Risiko wird mit 1.9-7.5% bei Gabe von Bevacizumab für ischämische Schlaganfälle gegenüber 0.6% ohne Bevacizumab angegeben (15, 169-171). Die Schlaganfälle entsprechen dabei am häufigsten lakunären Infarkten (169).

2.2.2.3 Prognose und Therapie

Bleibende Behinderung nach Schlaganfall kann sich prognostisch negativ auf die Morbidität und Mortalität von Patient*innen mit Gliomen auswirken (11, 15). Kamiya-Matsuoka et al beobachteten eine Verschlechterung des KPS in 47%. Ein höherer Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS), d.h. ein stärker ausgeprägter Grad der Behinderung, war mit einem reduzierten OS assoziiert (15). In der Studie von Berger et al. führten die postoperativen Schlaganfälle bei Patientinnen mit HGG zu einer signifikanten Verschlechterung des funktionellen Status, gemessen an KPS

und mRS, sowie zu einer höheren Rate motorischer Defizite im Vergleich zu Patientinnen ohne Schlaganfälle (158).

Die Therapie hängt von mehreren Faktoren ab: Ätiologie des Schlaganfalls, mRS-Score vor dem Schlaganfall, KPS und Prognose der Tumorerkrankung. Studien zur Nutzung von intravenöser Lysetherapie haben Patient*innen mit Hirntumoren grundsätzlich aufgrund des erhöhten Risikos für Blutungen ausgeschlossen, weswegen diese bei Hirntumoren nicht empfohlen werden kann (25, 26). Ein embolischer Verschluss der A. cerebri media postoperativ ist sehr selten. In diesem Fall kann eine mechanische Thrombektomie erwogen werden (172). Unabhängig von der Tumorerkrankung sollten zwecks Sekundärprophylaxe zerebrovaskuläre Risikofaktoren identifiziert und entsprechend behandelt werden. Insbesondere im Falle einer embolischen Ätiologie sollte ein VHF abgeklärt werden (26). Thrombozytenaggregationshemmer sollen erwogen werden, außer es wird aufgrund eines VHF therapeutische Antikoagulation benötigt (25).

2.2.3 Intrakranielle Blutung (ICH)

Das Risiko für postoperative intrakranielle Blutungen bei Hirntumoren wird mit 1,1-4,4% angegeben (173). Daten zum spontanen Auftreten von ICH bei Patient*innen mit Hirntumoren sind limitiert, Inzidenzen werden mit 2,5% angegeben (174). Die retrospektive Analyse von Seidel et al ermittelte eine Inzidenz von 3,2% bei Patient*innen mit Gliomen, wobei 68% postoperativ auftraten (16). In einer Metaanalyse von Zwicker et al, die das Risiko für ICH unter therapeutischer Antikoagulation bei Patient*innen mit Hirntumoren untersuchte, wurde ein um das dreifach erhöhte Risiko für ICH (Odds Ratio, OR 3.75) bei Patient*innen mit Gliomen festgestellt. Die eingeschlossenen Studien waren alle retrospektive Kohortenstudien. Die jeweils ermittelten Inzidenzen für ICHs unterschieden sich untereinander erheblich mit einer Spanne von 1.9%-23%. Die Autoren nehmen an, dass diese Schwankungen durch Unterschiede beim Monitoring und der Bildgebung sowie durch eine fehlende einheitliche Definition der gewerteten ICHs bedingt sind. Weiters wird angeführt, dass die Inzidenzen von fatalen ICHs mit unter 1% sehr gering waren. Aus diesem Grund ziehen sie den Schluss, dass in Abwägung gegenüber dem hohen Risiko von konservativ behandelten VTE eine Antikoagulation genutzt werden sollte, trotz des Risikos für ICHs (20).

Um der Problematik der uneinheitlichen Definition von ICH zu begegnen, haben Mantia et al in einer weiteren retrospektiven Studie ICH wie folgt klassifiziert:

- „trace“: Blutungen <1mL
- „measurable“: Blutungen >1mL
- „major“: Blutungen >10mL, benötigte chirurgische Intervention oder mit klinischer Symptomatik (z.B. Übelkeit, Erbrechen, fokale neurologische Defizite, verschlechterte Kognition).

Blutungen innerhalb von vier Wochen nach neurochirurgischer Operation wurden nicht gewertet. Die verwendete Bildgebung wurde verblindet durch Neuroonkologen befundet. Analysiert wurde das Auftreten von ICHs bei ZNS-WHO-Grad 3-4 Gliompatient*innen mit VTE unter therapeutischer Antikoagulation mit Enoxaparin gegenüber einer Kontrollgruppe. Die 1-Jahres-Inzidenz für „major“ ICHs wurde mit 14.7% für Enoxaparin gegenüber 2.5% in der Kontrollgruppe angegeben (Hazard Ratio, HR 3.37). Das OS war insgesamt in beiden Kohorten annähernd gleich, im Falle einer ICH unter Antikoagulation jedoch signifikant schlechter (3.3 gegenüber 10.2 Monate) (175).

2.2.4 Zerebrale Sinusvenenthrombose

Die Inzidenz für Zerebrale Sinusvenenthrombosen (CSVT) wird aktuell mit 1,3-1,8/100.000 angegeben (176, 177). Vor allem bei älteren Patient*innen stellen Krebserkrankungen einen wichtigen Risikofaktor dar (178). Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie ermittelte ein um fast 5-fach erhöhtes Risiko für Patient*innen mit Krebserkrankungen (179). Für Patient*innen mit Hirntumoren liegen nur wenige Daten bezüglich des Risikos für CSVT vor. Eine retrospektive Studie fand in einer Kohorte von 163 Patient*innen mit Glioblastom bei 7,4% der Patient*innen eine durch MRT diagnostizierte CSVT. Fast alle davon wurden im präoperativen MRT, d.h. vor neurochirurgischer Operation und Radiochemotherapie, diagnostiziert. Die CSVT traten häufiger ipsilateral zum Tumor und bei Infiltration der duralen Sinus auf. Das OS wurde durch die CSVT nicht reduziert (177).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse von Patient*innen, die seit 2016 an der Neuroonkologischen Spezialambulanz der Universitätsklinik für Neurologie des LKH Universitätsklinikums Graz behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden Patientinnen, die gemäß der 4. Edition der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 erstmals mit einem Glioblastom diagnostiziert oder entsprechend reklassifiziert wurden. Die Diagnosen erfolgten anhand histopathologischer und molekularpathologischer Untersuchungen durch erfahrene Neuropathologinnen des Diagnostik- & Forschungsinstituts für Pathologie der Med Uni Graz. Die dafür verwendeten Gewebeproben stammten aus operativen Resektionen oder Biopsien, die an der Universitätsklinik für Neurochirurgie gewonnen wurden. Alle Patientinnen wurden während der gesamten Behandlungsdauer an der Neuroonkologischen Spezialambulanz durch Fachärztinnen für Neurologie mit Expertise in Neuroonkologie betreut. Die initialen sowie die im Verlauf durchgeführten MRT-Untersuchungen wurden entweder an der Universitätsklinik für Radiologie oder an externen Instituten durchgeführt und befundet.

Für die Datenerhebung wurde openMedocs, das medizinische Dokumentations- und Kommunikationssystem der KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft m.b.H.), verwendet. Über dieses System konnten sowohl Befunde der Neuroonkologischen Ambulanz als auch relevante Befunde anderer KAGes-Spitäler eingesehen werden.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die primäre Patient*innenkohorte bildeten 360 Patient*innen mit neu diagnostiziertem ZNS-WHO-Grad 4 Gliom, die konsekutiv an der Neuroonkologischen Ambulanz betreut wurden. Eingeschlossen wurden Personen mit einem Alter über 18 Jahre, es wurde kein Höchstalter festgelegt. Männer und Frauen wurden gemäß der Prävalenz der Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung

eingeschlossen. Follow-up Daten, darunter Informationen zu vaskulären Folgeerkrankungen, mussten erhebbar sein. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, für die nach einmaligem Ambulanzbesuch keine Follow-up Daten erhebbar waren, weil sie weder in der Ambulanz noch in anderen KAGes-Spitälern behandelt wurden.

3.1.2 Datenerhebung

Durch Aufrufen der jeweiligen Patient*innenregister in openMedocs wurden sämtliche Daten manuell zusammengetragen. Zur Charakterisierung der Studienkohorte wurden folgende Daten erhoben:

Demografie	Therapiespezifische Daten	Krankheitsverlauf
Geschlecht	Datum der 1. OP	Datum des 1. Rezidiv/Progress
Alter (bei 1. OP)	Resektionsstatus	Todesdatum
KPS beim Erstgespräch nach OP	Durchgeführte Radiochemotherapie (vor/während/nach Event)	Falls lebend, Datum des letzten Kontakts

Table 1: Erhobene Parameter zur Beschreibung der Studienkohorte Teil 1

Tumorspezifische Daten	Vorerkrankungen/Risikofaktoren	Laufende Medikation
Histopathologische Diagnose	Hyperlipidämie	Antiepileptika
IDH-Mutation	Arterielle Hypertonie	Antihypertensiva
MGMT-Promotor-Methylierungsstatus	Diabetes mellitus	Lipidsenker
EGFR-Amplifikation	Arterielle Verschlusskrankheit	Antidiabetika
EGFR-Mutation	Nikotinabusus	LMWH
TP53-Mutation	KHK	DOAK
+7/-10-Mutation	VHF	
1p19q-Mutation		
LZTR1-Mutation		
PTCH2-Mutation		
PTEN-Mutation		
TSC2-Mutation		
SMARCA4-Mutation		

Table 2: Erhobene Parameter zur Beschreibung der Studienkohorte Teil 2

Relevante Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden aus den Ambulanzbefunden, Arztbriefen und Kodierungen in openMedocs entnommen:

- Der Body-Mass-Index (BMI) wurde anhand von Dokumentationen zum Zeitpunkt der ersten Operation berechnet. Übergewicht wurde als BMI ≥ 25 definiert.
- Arterielle Hypertonie wurde gezählt, wenn diese in den Vorbefunden dokumentiert wurde oder antihypertensive Medikation dokumentiert war.
- Hyperlipidämie wurde gezählt, wenn diese in den Vorbefunden dokumentiert wurde oder lipidsenkende Medikation dokumentiert war.
- Die übrigen genannten Vorerkrankungen wurden gezählt, wenn sie in Vorbefunden dokumentiert waren.

Die laufende Medikation wurde im gesamten Verlauf anhand der Ambulanzbefunde und Arztbriefe erfasst. Falls es zu einem vaskulären Ereignis kam, wurde der

aktuelle Medikationsplan vor dem Ereignis herangezogen, ansonsten der zuletzt zu erhebende Medikationsplan. Für LMWH und DOAK wurde sowohl die Anwendung vor als auch nach vaskulären Ereignissen dokumentiert. Informationen zu vaskulären Events wurden anhand von Ambulanzbefunden, Arztbriefen, Konsilbefunden, radiologischen Befunden und Kodierungen in openMedocs gesammelt. Sie wurden inkludiert, wenn sie eindeutig diagnostiziert bzw. beschrieben wurden:

- TVT wurden durch Kompressionssonografie diagnostiziert, meist im Rahmen eines angiologischen Konsils.
- PAE wurden mittels CT-Angiografie des Thorax diagnostiziert.
- Ischämische Schlaganfälle, ICH sowie CSVT wurden durch MRT (mit DWI-Sequenzen) oder CT des Schädels diagnostiziert.
 - o Als Ischämie wurden in der DWI neu aufgetretene Diffusionsrestriktionen mit entsprechender klinischer Symptomatik gewertet.
 - o Entsprechend einer von Mantia et al getroffenen Definition für „major ICHs“ (175) wurde eine Blutung als ICH gewertet, wenn sie mit klinischer Symptomatik einherging oder chirurgische Intervention notwendig machte. Detektierbare, aber asymptomatische Blutungen, z.B. im Stichkanal nach Biopsien, wurden in dieser Studie nicht als ICH im Sinne eines vaskulären Ereignisses gewertet.
- Myokardinfarkte wurden an Abteilungen für Innere Medizin bzw. Kardiologie diagnostiziert und entsprechend dokumentiert

Für die molekularpathologischen Untersuchungen wurden folgende Verfahren angewendet:

- IDH-Mutation und andere relevante Mutationen: Ion Torrent Ampliseq Panel für Tumoren des Zentralnervensystems (Neurov4)
- MGMT-Promoter Methylierungsstatus: theascreen® MGMT Pyro® Kit (Qiagen) mit einem Cutoff von 5%

Das Datum der ersten Operation wurde im Sinne einer Baseline genutzt, um die Intervalle zwischen Diagnosestellung und folgenden vaskulären Events, Progress und Tod zu dokumentieren.

3.1.3 Datendokumentation

Die erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Excel gesammelt. In einer zuvor erstellten Datei wurden alle relevanten Daten zusammengetragen. Für zutreffende nominale Parameter wurde mit der Zahl 1, für nichtzutreffende Parameter mit der Zahl 0 kodiert. Nicht erhebbare Parameter wurden mit „n.a“ („not available“) kodiert. Darüber hinaus wurden Daten wie OP-Datum, vaskuläre Ereignisse und Progress im Format TT.MM.JJJJ dokumentiert und nachfolgend der zeitliche Abstand zum OP-Datum in Tagen bzw. Monaten berechnet. Anschließend wurde die Excel-Datei in das Programm IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) in der Version 29 übernommen und transformiert. In SPSS wurden nachfolgend auch weitere Parameter berechnet.

3.2 Ethikvotum

Für die vorliegende Diplomarbeit liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Nr. 35-037 ex 22/23) zur retrospektiven Datenerhebung in der oben beschriebenen Form vor. Da sich die Fertigstellung der Arbeit über einen längeren Zeitraum erstreckte, erfolgte der Abschluss nach Ablauf der formalen Gültigkeit des Ethikvotums.

3.3 Statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik der Kohorte wurden vor allem nominal skalierte und ordinal skalierte Werte verwendet. In beiden Fällen wurden die Werte mithilfe von Balkendiagrammen oder Histogrammen visualisiert. Die Beschreibung metrischer Daten erfolgte durch die Angabe von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) für stetige Werte sowie Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.) für diskrete Werte. Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots und Histogramme eingesetzt. Stetige Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung überprüft. Dies erfolgte visuell mittels Erstellung eines Q-Q- Diagramms sowie Histogramms, gefolgt vom Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei einer bestehenden Normalverteilung konnten die Werte mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht werden. Zusätzlich wurde ein Levene-Test zur Überprüfung der Varianzgleichheit durchgeführt und darauf basierend die Ergebnisse beurteilt. Wurde keine Normalverteilung festgestellt, so wurde im Fall von zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei nominal skalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson für zwei

unabhängige Stichproben verwendet. Falls die erwartete Zellhäufigkeit für die Beschreibung zweier unabhängiger qualitativer Stichproben kleiner als 5 war und somit die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt wurden, wurde der Fisher-Exakt-Test für 2x2-Tafeln verwendet. Odds Ratio (OR) wurden mithilfe von binär logistischer Regression mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die Überlebensanalyse wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Tests sowie Log-Rank-Tests durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $< 0,05$ gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften der Kohorte

Die erfasste Studienkohorte wurde auf die definierten Ein- und Ausschlusskriterien hin geprüft. Von den ursprünglich 360 erfassten Patient*innen wurden insgesamt 23 ausgeschlossen, sodass die finale Kohorte 337 Patient*innen umfasste. Eine detaillierte Beschreibung der Auswahl der Patient*innen ist in Abbildung 6 beschrieben. In der ursprünglichen Kohorte wurden auch Patient*innen mit Astrozytomen erfasst, die einen ZNS-WHO-Grad 3-4 aufwiesen. Aufgrund der abweichenden Molekularpathologie dieser Tumoren wurden diese Fälle ausgeschlossen, sodass die finale Kohorte ausschließlich aus Patient*innen mit IDH-Wildtyp Glioblastomen bestand. In einem Fall wurde eine IDH-Mutation dokumentiert, wonach es sich nach o.g. aktueller Definition nicht um ein Glioblastom handelt, weswegen auch dieser Fall ausgeschlossen wurde. Die Selektion der finalen Kohorte wird in Abbildung 6 dargestellt.

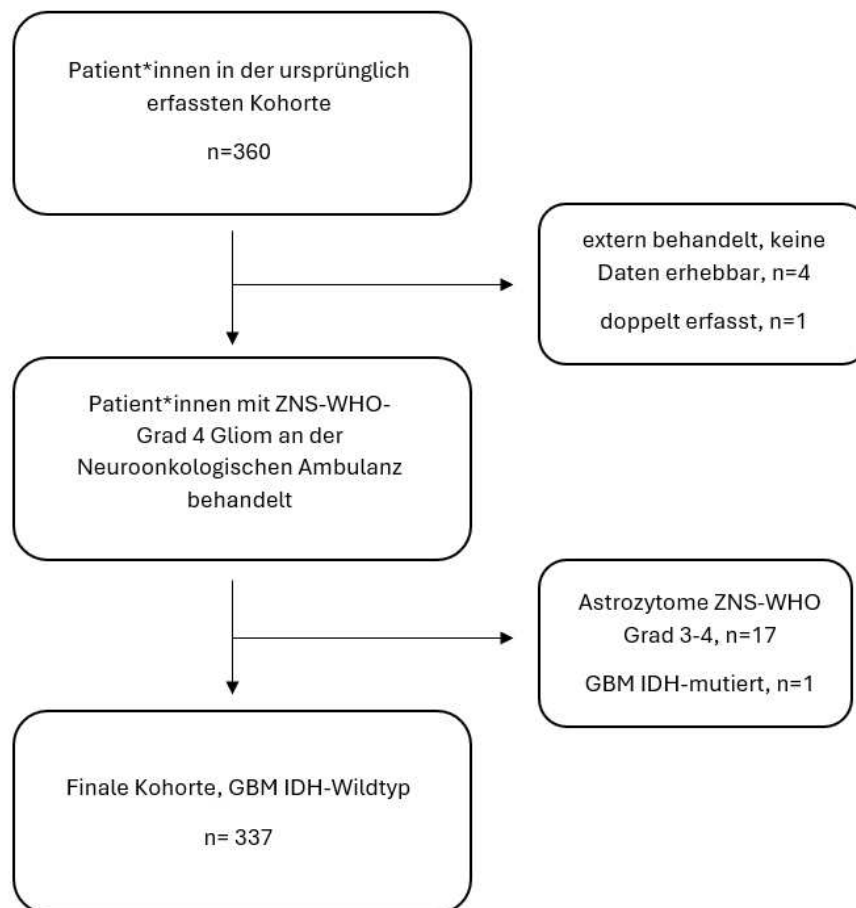


Abbildung 5: Flow-Diagramm zur Selektion der Patient*innenkohorte

4.1.1 Demografie, Risikofaktoren und weitere Merkmale

Zur deskriptiven Analyse der Kohorte wurden demographische Daten, Tumorpathologie sowie Mutationen, Resektionsstatus, kardiovaskuläre Risikofaktoren und eingenommene Dauermedikation einschließlich Antikoagulation erfasst. Diese werden in Tabelle 3 dargestellt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 64 ± 11 Jahre, wobei die jüngste Person 23 und die älteste 85 Jahre alt war. Die Kohorte bestand zu 56,1% aus Männern und 43,9% Frauen. Abbildung 7 zeigt die Verteilung des KPS zum Zeitpunkt des Erstgesprächs in der neuroonkologischen Ambulanz. Die meisten Patient*innen wiesen zu diesem Zeitpunkt demnach einen KPS von 70 auf. Die Mehrheit der Patient*innen hatte einen unmethylierten MGMT-Promoter (55,8%). Hinsichtlich des Resektionsstatus überwog die Biopsie (48,1%) gegenüber der CR (35,6%) und der PR (16,3%). Die häufigsten nachgewiesenen Mutationen waren Gain7/Loss10 (43,0%), EGFR-Amplifikation (34,4%), TP53-Mutation (26,4%) und PTEN-Mutation

(25,2%). Die mit Abstand häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren waren Übergewicht (59,9%) und arterielle Hypertonie (57,9). Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Antiepileptika (62,0%) und Antihypertensiva (49,9%). LMWH war bei 29,1% Teil der laufenden Medikation.

Gesamte Kohorte, GBM IDH-Wildtyp	n=337
Demographie	n (%)
Männlich	189 (56,1)
Weiblich	148 (43,9)
Alter, Mittelwert in Jahren (SD)	64 (\pm 11)
Tumorpathologie	n (%)
Glioblastom	337 (100)
MGMT-Promotor unmethyliert	188 (55,8)
MGMT-Promotor methyliert	138 (40,9)
Resektionsstatus	n (%)
Biopsie	162 (48,1)
Subtotale Resektion (STR)	55 (16,3)
Totale Resektion (GTR)	120 (35,6)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	n (%)
Hyperlipidämie	90 (26,7)
Arterielle Hypertonie	195 (57,9)
Diabetes mellitus	50 (14,8)
Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, zAVK)	12 (3,6)
Nikotinabusus	57 (16,9)
Koronare Herzkrankheit	24 (7,1)
Vorhofflimmern	20 (5,9)
Übergewicht (BMI>25)	202 (59,9)
Medikamenteneinnahme	n (%)
Antiepileptika	209 (62,0)
Antihypertensiva	168 (49,9)
Lipidsenker	50 (14,8)
Antidiabetika	31 (9,2)

Niedermolekulares Heparin (LMWH)	98 (29,1)
Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)	12 (3,6)
Mutationen	n (%)
EGFR-Amplifikation	116 (34,4)
EGFR-Mutation	37 (11,0)
TP53	89 (26,4)
Gain7/Loss10	145 (43,0)
1p/19q-Codeletion	0 (0,0)
LZTR1	10 (3,0)
PTCH2	21 (6,2)
PTEN	85 (25,2)
TSC2	22 (6,5)
SMARCA4	0(0,0)

Tabelle 3: Deskriptive Statistik zu Demographie, Tumorpathologie, Resektionsstatus, kardiovaskulären Risikofaktoren und Dauermedikation

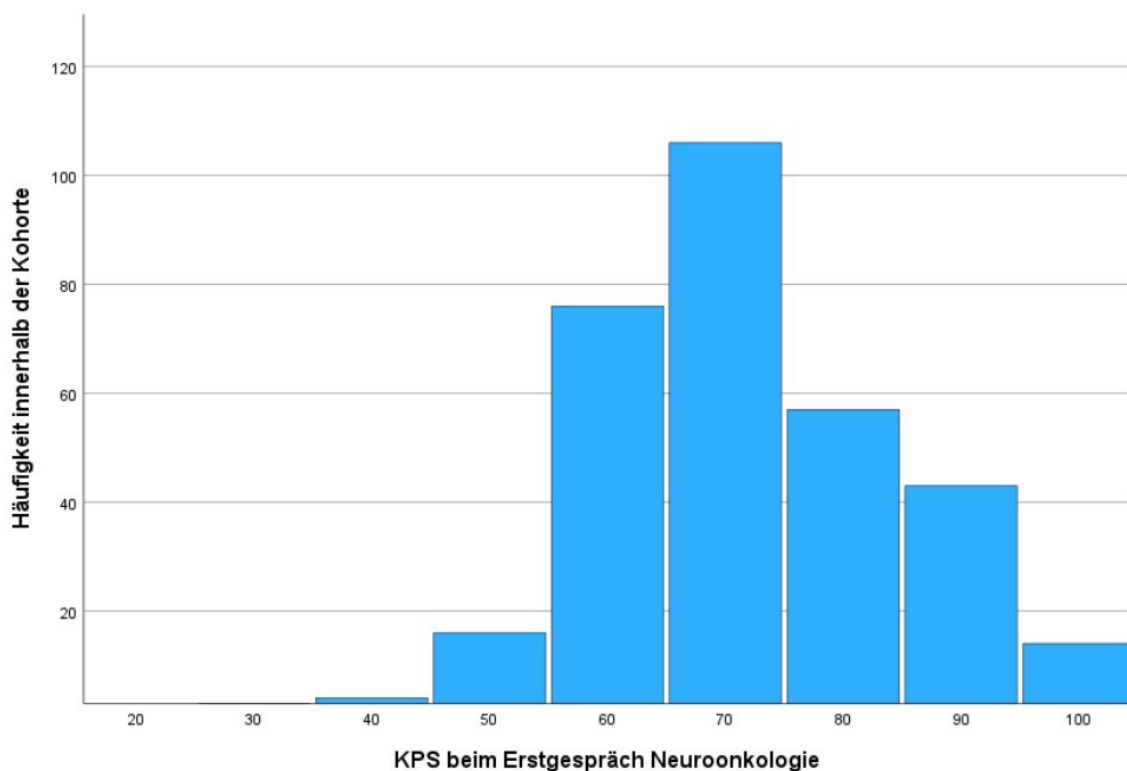


Abbildung 6: Verteilung des KPS beim Erstgespräch in der neuroonkologischen Ambulanz nach der ersten Operation

4.1.2 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Kohorte nach der ersten neurochirurgischen Operation betrug 9,4 Monate. Das Minimum betrug 0 Tage, d.h. noch am OP-Tag verstorben, das Maximum 81,4 Monate. Aufgrund dieser weiten Spanne folgt zur Übersicht eine grafische Darstellung des Überlebens mit Kategorisierung in überlebte Jahre nach der ersten Operation.

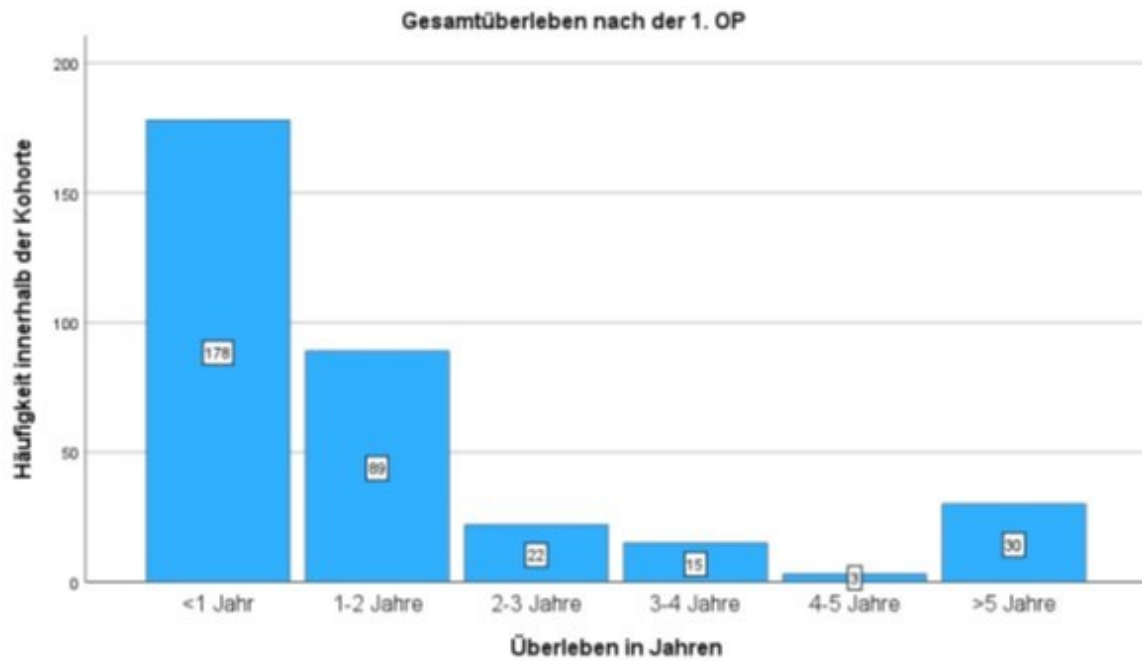


Abbildung 7: Gesamtüberleben der gesamten Kohorte kategorisiert in Jahren

Demnach war etwa die Hälfte der Kohorte (n=178, 52.8%) bereits ein Jahr nach der Diagnosestellung verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gesamtkohorte 11,23%. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 24 Patient*innen (7,4%) am Leben.

Gesamte Kohorte	n=337
Gesamtüberleben nach 1.OP in Monaten, Median (IQR)	9,4 (4,2-16,7)
Bei Auswertung lebend	24 (7,1%)

Tabelle 4: Deskriptive Statistik zum Gesamtüberleben der gesamten Kohorte

4.2 Rate vaskulärer Events

Im beobachteten Zeitraum wurden bei 85 Patient*innen (25,2%) vaskuläre Events identifiziert, bei 12 Patient*innen (3,6%) mehrere Events. In 252 Fällen wurden keine vaskulären Events identifiziert. VTE stellten die häufigsten Events in der Kohorte dar. In 18,4% der Fälle (n=62) wurden eine TVT (n=41), PAE (n=37) oder beides (n=16) dokumentiert. Ein gleichzeitiges Auftreten wurde in 14 Fällen (4,2%) dokumentiert. Ischämische Schlaganfälle im Sinne der o.g. Definition (s. 3.1.2 Datenerhebung) wurden in 14 Fällen (4,2%) und ICH in 12 Fällen (3,6%) identifiziert. CSVT wurden in 3 Fällen (0,9%) beschrieben. Alle dieser Fälle waren Nebenbefunde in MRTs. Bei 2 Patient*innen (0,6%) kam es zu Myokardinfarkten, die beide einen letalen Verlauf hatten.

Vaskuläre Events	n (%)
Vaskuläres Event	85 (25,2)
- Ein Event	73 (21,7)
- Mehrere Events	12 (3,6)
VTE	62 (18,4)
- TVT	41 (12,2)
- PAE	37 (11,0)
- TVT und PAE	16 (4,7)
o Davon gleichzeitig	14 (4,2)
Ischämischer Schlaganfall	14 (4,2)
CSVT	3 (0,9)
ICH	12 (3,6)
Myokardinfarkt	2 (0,6)

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu vaskulären Events innerhalb der Kohorte

4.3 Subgruppenanalysen

Tabelle 6 beschreibt die Häufigkeiten der Events in den zuvor definierten Subgruppen sowie zeitliche Zusammenhänge dazu. Negative Werte bei den Angaben zu zeitlichen Zusammenhängen kommen durch Events zustande, die bereits vor der ersten Operation bzw. des ersten dokumentierten Progress stattfanden.

Kohorte mit vaskulären Events	n=85
Events nach Subgruppen	n (%)
Event innerhalb 30d postop.	27 (31,8)
Event innerhalb 30d nach 1. Progress	6 (7,1)
Event während (Radio-)Chemotherapie	19 (22,4)
Zeitliche Zusammenhänge	Median (IQR)
Zeit von 1.OP bis Event in Monaten	2,2 (0,5-5,4)
Zeit von 1.OP bis Progress in Monaten	6,3 (3,5-9,6)
Zeit von 1. Progress bis Event in Monaten	-2.3 (-5,4-1,1)
Zeit von 1. Event bis 2. Event in Tagen	28 (20-134)

Table 6: Deskriptive Statistik zu Events innerhalb der Subgruppen

4.3.1 Events nach neurochirurgischer Intervention

Die mediane Zeit von der ersten OP bis zum vaskulären Event betrug 2,2 Monate. Wie durch das Histogramm in Abbildung 9 veranschaulicht wird, waren die Zeitpunkte der Events innerhalb der Kohorte heterogen verteilt. Der Zeitpunkt der ersten Operation ist jeweils durch die schwarze Ursprungslinie dargestellt. 6 Patient*innen erlitten bereits vor der Operation bzw. Diagnosestellung ein Event, das früheste 2,9 Monate vor der Operation. Das späteste erfasste Event fand dagegen 51,0 Monate nach der ersten Operation statt. Es ist eine deutliche Häufung im unmittelbaren postoperativen Zeitraum erkennbar.

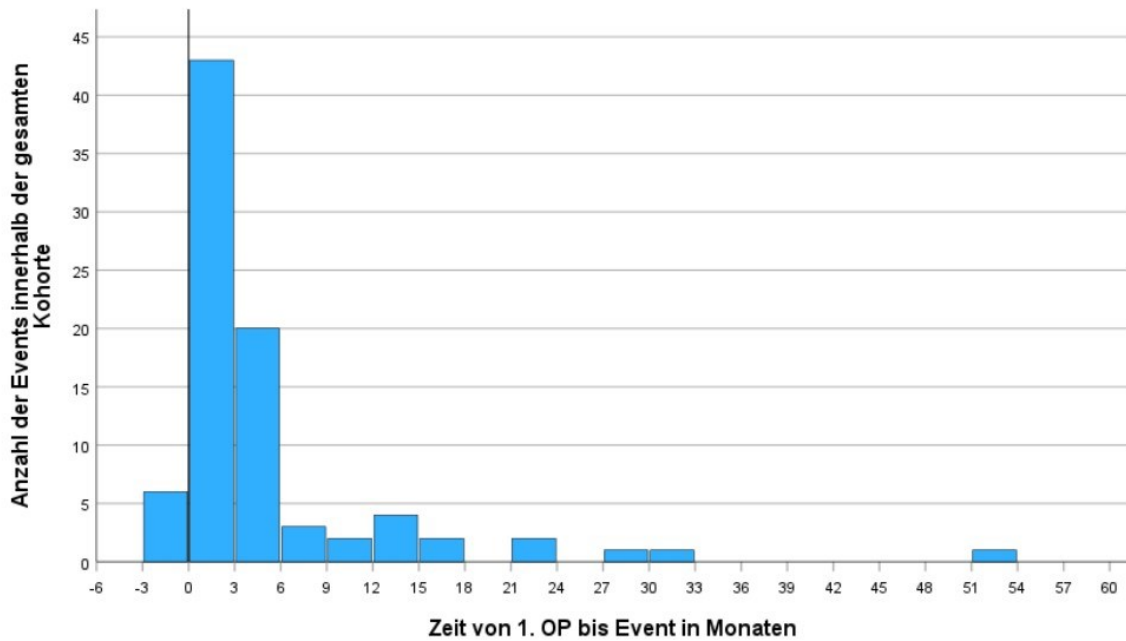


Abbildung 8: Zeitlicher Abstand der Events zur ersten Operation

Eine bessere Übersicht der Events, die sich innerhalb des ersten Jahres nach der Operation ereigneten, liefert folgendes Histogramm in Abbildung 10:

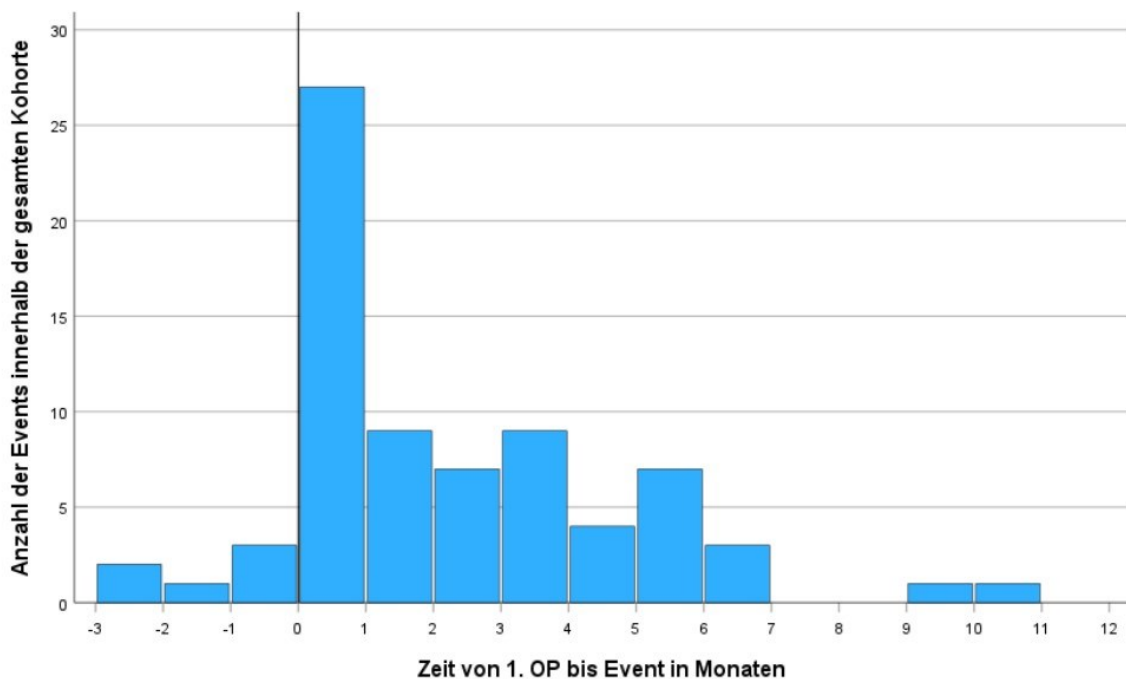


Abbildung 9: Zeitlicher Abstand der Events zur ersten Operation im ersten Jahr postoperativ

Es ist ersichtlich, dass die meisten der Events, nämlich 31,8% (n=27), im ersten postoperativen Monat stattfanden. Darüber hinaus fand ein Großteil der Events in den darauffolgenden Monaten bis etwa ein halbes Jahr nach der Operation statt, bevor die Häufigkeit abnahm. Insgesamt ereigneten sich 74,1% der Events (n=63) in den ersten 6 Monaten postoperativ.

4.3.2 Events während Radiochemotherapie/adjuvanter Chemotherapie

19 Events ereigneten sich während laufender kombinierter Radiochemotherapie bzw. laufender adjuvanter Chemotherapie. Das entspricht 22,4% aller Events. In 52,9% der Fälle mit Events (n=45) hatten Patient*innen schon Radiochemotherapie oder adjuvante Chemotherapie erhalten, bevor sie das Ereignis erlitten.

4.3.3 Events nach Progress

Der mediane Zeitpunkt des ersten gesichert dokumentierten Progress lag bei 6,6 Monaten nach der ersten Operation. Im Median kam es bereits 2,3 Monate vor dem ersten dokumentierten Progress zu vaskulären Events. 7,1% der Events (n=6) ereigneten sich innerhalb von 30 Tagen nach einem Progress, der eindeutig durch eine MRT-Verlaufskontrolle beschrieben wurde.

4.3.4 Überleben und Outcome nach vaskulärem Event

Das mediane Gesamtüberleben nach der ersten Operation innerhalb der Subgruppe mit stattgehabtem vaskulären Event betrug 9,9 Monate und unterschied sich damit nicht statistisch signifikant vom Gesamtüberleben der gesamten Kohorte (p=0,725). Dies wird in Abbildung 10 mittels einer Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht.

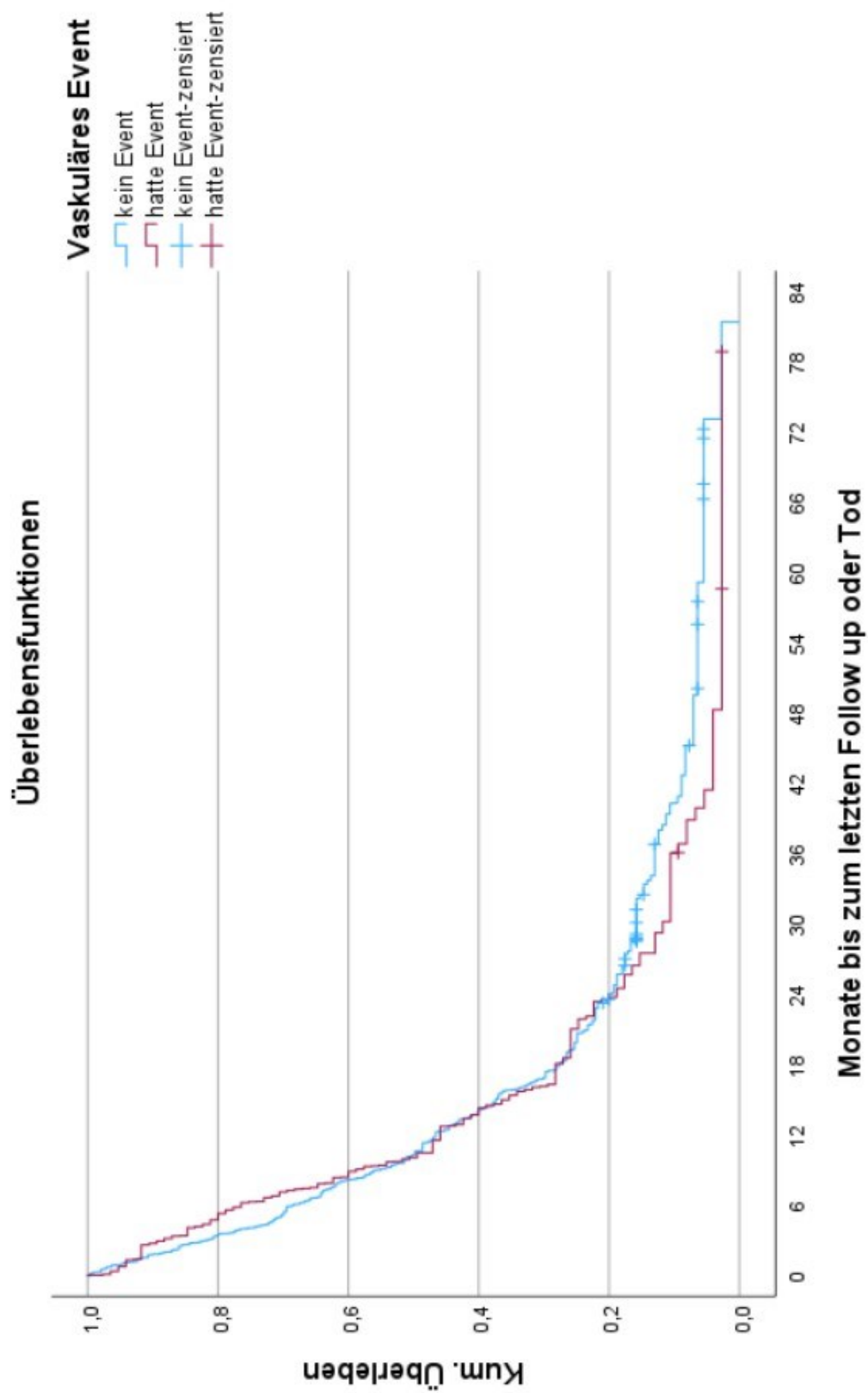


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Subgruppen mit (rot) und ohne Event (blau)

In 12,9% der Fälle (n=11) verliefen die Events letal, d.h. sie führten innerhalb von 30 Tagen zum Tod. Die mediane Überlebensdauer nach einem Event betrug 5,7 Monate.

62,4% der Subgruppe (n=53) haben nach einem Event eine kombinierte Radiochemotherapie oder adjuvante Chemotherapie begonnen oder fortgesetzt. Das heißt 37,6% der Patient*innen mit Event haben keine neuroonkologische Therapie mehr fortgesetzt.

Subgruppe mit vaskulären Events	n=85 (%)
Gesamtüberleben nach 1. OP in Monaten, Median (IQR)	9,8 (6,2-18,1)
Überlebensdauer nach Event in Monaten, Median (IQR)	5,7 (2,6-12,2)
Therapie konnte nach Event fortgesetzt werden	53 (62,4)
Letales Event	11 (12,9)

Table 7: Deskriptive Statistik zum Überleben innerhalb der Subgruppe mit Events

4.3.5 Einflussfaktoren auf vaskuläre Events

Zur Analyse des Einflusses der erfassten Variablen auf das Auftreten vaskulärer Ereignisse wurde die Kohorte in zwei Subgruppen unterteilt: eine ohne und eine mit Ereignissen. Es zeigte sich, dass 54 der Ereignisse (63,5%) bei Männern auftraten, jedoch war der Unterschied im Vergleich zu Frauen statistisch nicht signifikant ($p = 0,110$). Die OR für Männer, ein Ereignis zu erleiden, lag bei 1,51 (95 %-KI 0,91–2,51). Das durchschnittliche Alter unterschied sich zwischen den Gruppen kaum und betrug 63,7 Jahre in der Gruppe ohne Ereignisse gegenüber 64,2 Jahre in der Gruppe mit Ereignissen. Auch der mediane KPS beim Erstgespräch war in beiden Gruppen identisch bei 70 %. Patient*innen mit einer subtotalen Resektion erlitten relativ gesehen häufiger vaskuläre Ereignisse (18,8% vs. 15,5%), jedoch war auch dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,767$). Patient*innen mit Events wiesen im Schnitt weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) auf als jene ohne Ereignisse (1,7 mit Event vs. 2,0 ohne Event). Nikotinabusus war hierbei die einzige

Ausnahme (18,8 % mit Event vs. 16,3 % ohne Event). In beiden Gruppen waren Übergewicht und arterielle Hypertonie die häufigsten Risikofaktoren. Die häufigsten Medikamente in beiden Gruppen waren Antiepileptika und Antihypertensiva, wobei sich weder für die CVRF noch für die laufende Medikation signifikante Unterschiede ergaben. Auffällig war jedoch die niedrigere Nutzung von LMWH in der laufenden Medikation in der Gruppe mit Ereignissen. Die OR für vaskuläre Ereignisse mit LMWH in der laufenden Medikation lag bei 0,630 (95%-KI 0,355-1,121). Hinsichtlich der Mutationen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, mit Ausnahme der TP53-Mutation, die in der Gruppe mit Ereignissen signifikant seltener nachgewiesen wurde ($p = 0,004$).

Merkmal	Gruppe ohne Event (n, %)	Gruppe mit Event (n, %)	p-Wert
Geschlecht	M: 135 (53,6) W: 117 (46,4)	M: 54 (63,5) W: 31 (36,5)	0,110
Alter in Jahren, MW (SD)	63,7 ($\pm 10,8$)	64,2 ($\pm 9,7$)	0,720
KPS Erstgespräch, Median (Min.-Max.)	70 (40-100)	70 (30-100)	0,101
Resektionsstatus	B: 122 (48,4) PR: 39 (15,5) CR: 91 (36,1)	B: 40 (47,1) PR: 16 (18,8) CR: 29 (34,1)	0,767
Gesamtüberleben nach OP in Monaten, Median (Min.-Max)	9,2 (0,0-81,4)	9,9 (0,1-48,3)	0,725
Anzahl CVRF, MW (Min.-Max.)	2,0 (0-7)	1,7 (0-5)	0,138
Übergewicht	157 (63,3)	45 (53,6)	0,114
Hyperlipidämie	68 (27,0)	22 (25,9)	0,843
Arterielle Hypertonie	150 (59,5)	45 (52,9)	0,288
Diabetes mellitus	41 (16,3)	9 (10,6)	0,203
AVK	11 (4,4)	1 (1,2)	0,308
Nikotinabusus	41 (16,3)	16 (18,8)	0,587
KHK	19 (7,5)	5 (5,9)	0,607
VHF	17 (6,7)	3 (3,5)	0,278
Antiepileptika	162 (64,3)	47 (55,3)	0,140
Antihypertensiva	127 (50,4)	41 (48,2)	0,730
Lipidsenker	38 (15,1)	12 (14,1)	0,829
Antidiabetika	27 (10,7)	4 (4,7)	0,097
LMWH (Dauermedikation)	79 (31,3)	19 (22,4)	0,114
DOAK (Dauermedikation)	10 (4,0)	2 (2,4)	0,737

MGMT-Promoter	Unmethyliert: 141 (57,6) Methyliert: 104 (42,4)	Unmethyliert: 47 (58,0) Methyliert: 34 (42,0)	0,940
EGFR-Amplifikation	87 (37,5)	29 (35,8)	0,785
EGFR-Mutation	27 (11,6)	10 (12,3)	0,865
TP53-Mutation	76 (32,8)	13 (16,0)	0,004
Gain7/Loss10	110 (47,4)	35 (43,2)	0,514
1p/19q-Codeletion	-	-	-
LZTR1-Mutation	10 (4,3)	0 (0,0)	0,058
PTCH2-Mutation	16 (6,9)	5 (6,2)	0,823
PTEN-Mutation	66 (28,4)	19 (23,5)	0,385
TSC2-Mutation	19 (8,2)	3 (3,7)	0,174
SMARCA4-Mutation	-	-	-

Tabelle 8: Untersuchte Einflussfaktoren auf vaskuläre Ereignisse

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit über vaskuläre Folgeerkrankungen bei Patient*innen mit Gliomen wurden insgesamt 337 Patient*innen mit IDH-Wildtyp Glioblastom eingeschlossen. In 85 Fällen (25,2%) wurden vaskuläre Ereignisse erfasst. Die meisten Ereignisse fanden im ersten postoperativen Monat statt (n=27, 31,8% der Events). Die Rate an Events blieb das erste halbe Jahr nach der Operation erhöht. 19 Events (22,4%) ereigneten sich während laufender (Radio-)Chemotherapie, 6 Events (7,1%) innerhalb von 30 Tagen nach dokumentiertem Progress. Für keinen der untersuchten Einflussfaktoren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt. Jedoch gab es Trends zu einem höheren Risiko für Events bei Männern sowie zu einem niedrigerem Risiko bei prophylaktischer Gabe von niedermolekularem Heparin.

Die Inzidenz für VTE in der Kohorte lag mit 18,4% im Bereich der eingangs erwähnten prospektiven Studien zu VTE bei Patient*innen mit Hirntumoren (5-8). Mit 337 untersuchten Fällen ist die Kohorte deutlich größer als in den prospektiven Studien, welche von 77 (7) bis 213 (5) reichen. Sie erreicht jedoch nicht die Größe von anderen retrospektiven Studien, die an großen Zentren durchgeführt wurden. Semrad et al führten eine retrospektive Analyse für 9489 Fälle mit Gliomen durch, in der eine Inzidenz für VTE von 7,5% beschrieben wurde. Anzumerken ist, dass

die Kohorte neben Patient*innen mit Glioblastomen auch solche mit Astrozytomen und LGG beinhaltete. Die VTE wurden zudem nur durch ICD-Kodierungen der Entlassungsunterlagen erfasst (14). Die retrospektive Studie von Edwin et al ermittelte für eine Kohorte von 450 Patient*innen mit Glioblastomen eine sehr hohe Inzidenz für VTE von 32,2%. Der Anteil an PAEs war mit 27 Fällen jedoch eher gering (133). Die Unterschiede dieser Studien hinsichtlich Einschlusskriterien und Methoden zur Identifikation der untersuchten Events haben vermutlich einen Einfluss auf die Ergebnisse, sodass die Inzidenzen in der Literatur sich teils erheblich unterscheiden. Die höchsten Inzidenzen für VTE wurden übereinstimmend in den zwei Monaten unmittelbar nach neurochirurgischen Eingriffen beobachtet. Das Risiko blieb insgesamt in den ersten sechs Monaten postoperativ deutlich erhöht (14, 133). Dies stellt sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit dar. 30,7% aller VTE (n=19) ereigneten sich im ersten postoperativen Monat. Analog zu den Ergebnissen bisheriger Studien blieb das Risiko auch danach für 6 Monate postoperativ sehr hoch, mit 82,3% aller VTE (n=51) in den ersten sechs Monaten postoperativ. Hinsichtlich aller untersuchten Ereignisse zeigte sich, dass 31,8% aller Events (n=27) im ersten postoperativen Monat stattfanden. Insgesamt 74,1% (n=63) aller erfassten Events ereigneten sich in den ersten sechs Monaten postoperativ. Einen möglichen Zusammenhang könnte die kombinierte Radiochemotherapie darstellen. Dem Stupp-Schema folgend, werden während der Periode nach der chirurgischen Resektion sechs Zyklen Temozolomid über einen Zeitraum von ungefähr sechs Monaten verabreicht (102). In 52,9% der Fälle mit Events (n=45) hatten Patient*innen bereits eine kombinierte Radiochemotherapie oder adjuvante Chemotherapie erhalten. In 22,4% der Fälle mit Events (n=19) ereigneten sich diese unmittelbar während eines Zyklus mit Einnahme von Chemotherapie. Dies unterstreicht das erhöhte Risiko für vaskuläre Events während der gesamten Phase der neuroonkologischen Therapie.

Die pathophysiologischen Mechanismen des erhöhten Risikos für thrombotische Ereignisse bei Patient*innen mit Hirntumoren sind Gegenstand fortlaufender Forschung (5, 134, 137-140). Eine zentrale Rolle hierbei nimmt u.a. Faktor III (TF) ein. Einer Hypothese folgend könnte er von Tumorzellen ausgehend in Form von Mikropartikeln in den Blutstrom gelangen und dort prothrombotisch wirken, z.B. während Tumoroperationen oder Tumorprogress (136). Aufgrund dieser Annahme

wurde versucht, einen möglichen Zusammenhang zwischen Tumorprogress und vaskulären Ereignissen zu untersuchen. Ein definitiv dokumentierter Progress ließ sich in 209/337 Fällen identifizieren und ereignete sich im Median 6,6 Monate nach der ersten Operation. Für die Subgruppe mit Events wurde in 55/85 Fällen ein definitiver Progress identifiziert, im Median 6,3 Monate nach der Operation. Die Zusammenschau mit den vaskulären Ereignissen lieferte sehr heterogene Ergebnisse. Im Median wurde der erste Progress bereits 70 Tage vor einem vaskulären Ereignis dokumentiert. Für die eingangs definierte Subgruppe mit Events bis 30 Tage nach Progress fanden sich sechs Fälle (7,1% aller Events), davon vier VTE und zwei Schlaganfälle. Anders als in den Subgruppen nach Operation und während (Radio-)Chemotherapie lassen sich hinsichtlich der Subgruppe nach Progress also keine zuverlässigen Schlüsse ziehen.

Bestimmte Mutationen spielen bei der Entstehung von Glioblastomen eine Rolle, darunter der Verlust von PTEN und EGFR-Amplifikation. Beide Mutationen führen zu vermehrter Expression von TF und könnten folglich Risikofaktoren für die Entstehung von VTE bei Glioblastomen darstellen (13, 26). Daher wurden auch in dieser Arbeit verschiedene Mutationen erfasst, die durch die histopathologischen Untersuchungen ab 2016 routinemäßig zur Charakterisierung der Tumoren bestimmt werden. Weder für PTEN ($p=0,385$), EGFR-Amplifikation ($p=0,785$), noch für andere untersuchte Mutationen ergaben sich signifikante Zusammenhänge mit vaskulären Ereignissen.

Streiff et al. identifizierten in einer prospektiven Studie das männliche Geschlecht als Risikofaktor für VTE bei Patienten mit Glioblastom (8). Auch in der vorliegenden Kohorte traten vaskuläre Ereignisse bei Männern häufiger auf als bei Frauen (63,5 % vs. 36,5 % aller Events). Das Risiko für Männer, ein Ereignis zu erleiden, war um den Faktor 1,51 erhöht (OR 1,51; 95 %-KI 0,91–2,51). Obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p = 0,110$), lässt sich ein Trend erkennen.

Ein gut beschriebener Therapie-assoziiertes Risikofaktor für VTE liegt im Resektionsstatus. Es ist bekannt, dass das Risiko für VTE nach Biopsien sowie subtotalen Resektionen gegenüber totalen Resektionen erhöht ist (6, 8, 134). In der Kohorte war der Anteil an Biopsien ($n=162$, 48,1%) gegenüber der totalen Resektion

(n=120, 35,6%) bzw. subtotalen Resektionen (n=55, 16,3%) recht hoch. Einen signifikanten Zusammenhang mit vaskulären Ereignissen gab es nicht ($p=0,767$). Jedoch war der Anteil an Patient*innen mit Events in der Gruppe mit subtotaler Resektion (29,1%) größer als in den Gruppen mit Biopsien (24,7%) und totalen Resektionen (24,2%).

Aufgrund fehlender Daten wird aktuell keine routinemäßige primäre Thromboseprophylaxe in der ambulanten Betreuung von Patient*innen mit Hirntumoren empfohlen (25). Perry et al führten mit der PRODIGE-Studie die bisher einzige Phase III-Studie zur Prophylaxe von VTE durch Gabe von LMWH bei Patient*innen mit Gliomen durch. Sie musste jedoch aufgrund von mangelnder Rekrutierung von Proband*innen und dadurch abgelaufener Studienmedikation frühzeitig beendet werden. Die Inzidenzen von VTE unterschieden sich zwischen der LMWH- und Placebogruppe nicht statistisch signifikant ($p=0,17$). Es wurde jedoch ein Trend zu weniger VTE in der LMWH-Gruppe beobachtet (6). In dieser Arbeit wurde u.a. der Einsatz von LMWH in der laufenden Medikation untersucht. Dies war häufig der Fall bei Patient*innen mit niedrigerem KPS und deutlich eingeschränkter Mobilität. Es wurde in 13/98 Fällen mit LMWH (13,3%) eine VTE identifiziert gegenüber 49/239 Fällen ohne LMWH (20,5%). Dieser Zusammenhang zeigte sich nicht statistisch signifikant ($p=0,119$). Die OR für eine VTE mit LMWH in der laufenden Medikation lag bei 0,593 (95%-KI 0,306-1,151).

Bisher gibt es nur wenige Daten zum Auftreten von ischämischen Schlaganfällen bei Patient*innen mit Gliomen. Eine große Analyse von Seidel et al mit 3889 Patient*innen ermittelte eine Inzidenz von 1,8%. Glioblastome machten 46,3% der untersuchten Fälle aus (16). Kreisl et al ermittelten retrospektiv für eine Kohorte von 5132 Patient*innen mit primären Hirntumoren eine Inzidenz von 1,3%, wobei Gliome 60% der Fälle ausmachten (11). Eine frühere Studie mit 6500 Gliom-Patient*innen identifizierte bei 0,1% ischämische Schlaganfälle. Limitierend war die niedrige Verfügbarkeit von DWI- und ADC-Sequenzen der postoperativen MRT in den frühen 2000er Jahren (15). Gemeinsam hatten alle Studien eine Häufung der Ereignisse im postoperativen Zeitraum. Die Angaben hierfür reichen von 49-61% (11, 15, 16). In dieser Studie wurden insgesamt 14 Fälle mit ischämischen Schlaganfällen ermittelt. Das entspricht einer Inzidenz von 4,2%. In einem Fall traten zwei

Schlaganfälle kurz hintereinander auf. 6 der 14 Ereignisse (42,9%) fanden innerhalb von 30 Tagen postoperativ statt. In den erwähnten Studien wurden Schlaganfälle bei Patient*innen mit Gliomen in 15-22% als asymptomatisch beschrieben (11, 15). Die Definitionen der Ereignisse sind aufgrund der mangelnden Datenlage weniger einheitlich als für VTE. Um dennoch möglichst klinisch relevante Ergebnisse zu erhalten, wurden in dieser Arbeit nur Ereignisse gewertet, die in der MRT DWI-Restriktionen aufwiesen, die mit einer klinischen Symptomatik einhergingen. Die höhere Inzidenz könnte dadurch bedingt sein, dass sich die Kohorte rein aus Patient*innen mit Glioblastomen zusammensetzt und Gliome mit niedrigeren ZNS-WHO-Graden nicht untersucht wurden. Die postoperative Häufung der Events deckt sich mit den Ergebnissen der genannten Studien.

Die Daten zu ICH bei Gliompatient*innen sind sehr limitiert, v.a. hinsichtlich spontanem Auftreten. Schrader et al ermittelten für eine Kohorte von 50 Patient*innen mit Hirntumoren eine Inzidenz für spontane ICH von 2,5%, wobei nur 30 der Patient*innen primäre Hirntumoren und 15 Glioblastome aufwiesen (174). Seidel et al untersuchten in ihrer Studie bei 3889 Gliompatient*innen neben ischämischen Schlaganfällen auch ICH, welche sie in 3,2% (n=123) identifizierten. 68% (n=83) davon traten postoperativ auf, 32% (n=40) ohne engen zeitlichen Zusammenhang zur Operation. Die Rate an ICH nahm signifikant mit dem Grad der Malignität zu (16). ICH stellen ein relevantes Risiko von therapeutischer Antikoagulation bei VTE bei Patient*innen mit Gliomen dar. Zwicker et al beschreiben in ihrer Metastudie Raten von 1,9%-23% (20). Diese breite Spanne kommt wahrscheinlich durch uneinheitliche Definitionen der ICH und Unterschiede beim Monitoring zustande. Deshalb wurde für diese Arbeit eine von Mantia et al entwickelte Klassifikation (175) verwendet, um ICH in der Kohorte zu identifizieren. Der Klassifikation folgend wurden Blutungen gewertet, wenn sie mit klinischer Symptomatik einhergingen oder chirurgische Intervention notwendig machten, entsprechend „major“ Blutungen. Es wurde in insgesamt 12 Fällen (3,6%) eine solche Blutung erfasst. In 4 Fällen (33,3% der ICH) ereigneten sie sich postoperativ, in einem Fall schon vor der Operation. Durch die Nutzung der Klassifikation konnte der Fokus auf klinisch relevante Blutungen gelegt werden. Postoperativ häufig vorkommende kleine Blutungen, die in der Bildgebung detektiert werden, aber asymptomatisch sind, konnten gefiltert werden.

Zum Einfluss von vaskulären Ereignissen auf das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit Gliomen liegen wenige, teils widersprüchliche Daten vor. Semrad et al beobachteten in ihrer Kohorte mit 9489 Patient*innen in Fällen nach VTE ein 30% höheres Risiko innerhalb von zwei Jahren zu versterben. 52% der Kohorte machten Patient*innen mit Glioblastom aus, die auch häufiger VTE erlitten als solche mit anderen Gliomen (14). In anderen Studien mit dieser Fragestellung wurde zwar beobachtet, dass das mediane Survival in den Fällen nach VTE niedriger war. Jedoch wurden hierfür keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden (17, 18). Auch in dieser Arbeit unterschied sich das Gesamtüberleben, gemessen ab der ersten OP, nicht signifikant zwischen den Subgruppen mit und ohne Event ($p=0,725$). Dies gilt auch bezogen rein auf VTE ($p=0,717$) sowie ischämische Schlaganfälle ($p=0,964$) und ICH ($p=0,896$). Die ohnehin schlechte Prognose von Glioblastomen erschwert Aussagen über den Einfluss vaskulärer Ereignisse auf das Gesamtüberleben in dieser Patient*innengruppe. Bisherige Studien legen einen negativ prognostischen Effekt nahe, der sich durch den raschen Verlauf der Erkrankung womöglich nicht statistisch signifikant niederschlägt. In der untersuchten Kohorte führten 12,9% ($n=11$) der Events unmittelbar ($n=6$) bzw. innerhalb von 30 Tagen ($n=5$) zum Tod. Diese stellen einen nicht unerheblichen Anteil dar. Die unmittelbar letal verlaufenden Events waren zwei fulminante PAE, zwei ICH und zwei Myokardinfarkte. In beiden Fällen mit Myokardinfarkte lagen jeweils 4 CVRF vor, weshalb ein kausaler Zusammenhang mit der Erkrankung des GBM unwahrscheinlich erscheint. Die innerhalb von 30 Tagen zum Tod führenden Events waren drei VTE, eine ICH und ein ischämischer Schlaganfall.

Da bisherige Studien teils sehr unterschiedliche Einschlusskriterien und Methoden zur Identifikation von vaskulären Ereignissen aufweisen, wurde diese Arbeit mit dem Ziel konzipiert, eine große Kohorte mit klar definierten Merkmalen zu bilden und auf ebenso klar definierte Ereignisse zu untersuchen. Ein positiver Aspekt dieser Arbeit liegt demnach in der homogenen Kohorte. Die Diagnosestellung erfolgte einheitlich nach den WHO-Kriterien von 2016. Es wurde sich auf IDH-Wildtyp Glioblastome konzentriert, da sie die häufigste Entität unter den Gliomen und in der klinischen Praxis darstellen. Die histopathologischen Untersuchungen erfolgten mit wenigen

Ausnahmen am LKH Universitätsklinikum Graz durch erfahrene Neuropatholog*innen und wurden ab 2016 routinemäßig zur Diagnosestellung nach den Operationen angewandt. Bei Bedarf konnten sie, nach entsprechendem Beschluss im Tumorboard, nochmals evaluiert werden. Somit ergab sich als Basis der Arbeit eine gut definierte Kohorte mit verlässlichen Diagnosen. Des Weiteren war ein umfassendes Follow up in fast allen Fällen durch die Dokumentation in openMedocs gut erhebbar. Insbesondere die Verlaufsdokumentation der Neuroonkologischen Ambulanz lieferte Informationen in standardisierter Form und stellte somit eine wichtige Grundlage dar. Die manuelle Aufarbeitung der einzelnen Patient*innenregister lieferte eine verlässliche Identifikation der zu untersuchenden Ereignisse. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise lag auch in der Erkennung von Folgeerkrankungen, wenn diese nicht oder fehlerhaft kodiert waren. Ebenso gilt dies für erfasste Merkmale wie kardiovaskuläre Risikofaktoren und laufende Medikation. Durch die Einsicht in Unterlagen sämtlicher KAGes-Spitäler waren Informationen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes meistens auch dann nachvollziehbar, wenn eine Behandlung außerhalb des LKH Universitätsklinikum Graz stattfand.

5.1.1 Limitationen

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch das retrospektive Studiendesign begrenzt, da auf Grundlage der erhobenen Daten keine kausalen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Einzelne Variablen konnten nur unvollständig erfasst werden: Der Zeitpunkt des Tumorprogresses war lediglich in 209/337 Fällen eindeutig bestimmbar, externe MRT-Untersuchungen folgten nicht immer standardisierten Protokollen (vgl. Ellingson-Protokoll, LKH Graz), wodurch die Verlaufsbeurteilung dieser Fälle erschwert wurde. Zudem war in einzelnen Fällen kein ausreichendes Follow-up gewährleistet, sodass Informationen zu vaskulären Ereignissen – insbesondere im Rahmen einer rein supportiven Betreuung ohne weitere Ambulanzkontakte – potenziell unvollständig blieben. Ein weiterer relevanter Risikofaktor, thrombotische Ereignisse in der Anamnese, konnte nicht systematisch erhoben werden. Schließlich ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund des unizentrischen Studiensettings eingeschränkt.

5.2 Schlussfolgerungen

Die ermittelten Raten vaskulärer Ereignisse bestätigen das erhebliche Risiko von Patientinnen mit IDH-Wildtyp-Glioblastomen, insbesondere für venöse

Thromboembolien. Die postoperative Phase sowie die ersten sechs Monate nach Diagnosestellung mit kombinierter Radiochemotherapie stellen eine besonders vulnerable Phase dar, in der ein engmaschiges Monitoring durch Neuroonkologinnen erforderlich ist, um klinische Zeichen vaskulärer Ereignisse frühzeitig zu erkennen. Dadurch könnten seltene, jedoch fulminante Verläufe möglicherweise verhindert werden. Eine konsequente Prophylaxe venöser Thromboembolien mit niedermolekularem Heparin erscheint bei Hochrisiko-Patient*innen auch im weiteren Krankheitsverlauf sinnvoll. Zur besseren Charakterisierung dieser Risikogruppe und zur Etablierung belastbarer Risikostratifizierungen sind prospektive Studien mit gezielten Fragestellungen notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1).
2. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404-13.
3. Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, Bailey KR, Heit JA. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thromb Res*. 2015;135(3):472-8.
4. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
5. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, Posch F, Panzer S, Marosi C, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2017;129(13):1831-9.
6. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1959-65.
7. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer*. 1997;33(10):1592-6.
8. Streiff MB, Ye X, Kickler TS, Desideri S, Jani J, Fisher J, et al. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *J Neurooncol*. 2015;124(2):299-305.
9. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1875-83.
10. Selvik HA, Thomassen L, Logallo N, Næss H. Prior cancer in patients with ischemic stroke: the Bergen NORSTROKE study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):919-25.
11. Kreisl TN, Toothaker T, Karimi S, DeAngelis LM. Ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *Neurology*. 2008;70(24):2314-20.
12. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62(11):2025-30.
13. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, Key NS. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(2):221-7.
14. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2007;106(4):601-8.
15. Kamiya-Matsuoka C, Cachia D, Yust-Katz S, Rodriguez YA, Garciarena P, Rodarte EM, et al. Ischemic stroke in patients with gliomas at The University of Texas-M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;125(1):143-8.
16. Seidel C, Hentschel B, Simon M, Schnell O, Heese O, Tatagiba M, et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network. *J Neurol*. 2013;260(3):847-55.

17. Smith TR, Lall RR, Graham RB, McClendon J, Jr., Lall RR, Nanney AD, et al. Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10 year period. *J Neurooncol.* 2014;120(2):347-52.
18. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, Roessler K, Schwarz M, Zielinski C, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2007;9(2):89-95.
19. Dickinson H, Carico C, Nuño M, Mukherjee D, Ortega A, Black KL, et al. Unplanned readmissions and survival following brain tumor surgery. *J Neurosurg.* 2015;122(1):61-8.
20. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1736-40.
21. Perry SL, Bohlin C, Reardon DA, Desjardins A, Friedman AH, Friedman HS, et al. Tinzaparin prophylaxis against venous thromboembolic complications in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2009;95(1):129-34.
22. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(7):615-24.
23. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(20):2017-23.
24. Iyengar V, Agrawal S, Chiasakul T, Tehranchi K, McNichol M, Carney BJ, et al. Comparison of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in primary and metastatic brain cancers: a meta-analysis and systematic review. *J Thromb Haemost.* 2024;22(2):423-9.
25. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021;32(2):171-82.
26. Czap AL, Becker A, Wen PY. Thrombotic Complications in Gliomas. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):326-33.
27. Onkopedia. Gliome im Erwachsenenalter – Leitlinie: Onkopedia / Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2021 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/version-13032024T103600/@@guideline/html/index.html>].
28. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
29. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro-Oncology.* 2023;25(Supplement_4):iv1-iv99.
30. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2012;14(11):1316-24.
31. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-Based Risks of CNS Tumors in Survivors of Childhood Cancer: The

- British Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(36):5287-93.
32. Hauptmann M, Byrnes G, Cardis E, Bernier M-O, Blettner M, Dabin J, et al. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(1):45-53.
33. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha RV. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(1):47-64.
34. Vijapura C, Saad Aldin E, Capizzano AA, Policeni B, Sato Y, Moritani T. Genetic Syndromes Associated with Central Nervous System Tumors. *Radiographics*. 2017;37(1):258-80.
35. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genetics*. 2012;205(12):613-21.
36. Lee JH, Lee JE, Kahng JY, Kim SH, Park JS, Yoon SJ, et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. *Nature*. 2018;560(7717):243-7.
37. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res*. 2004;64(19):7011-21.
38. Parsons DW, Jones SN, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-12.
39. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739-44.
40. Zhao S, Lin Y, Xu W, Jiang W, Zha Z, Wang P, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 α . *Science*. 2009;324(5924):261-5.
41. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*. 2012;483(7390):479-83.
42. Flavahan WA, Drier Y, Liao BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature*. 2016;529(7584):110-4.
43. Bunse L, Pusch S, Bunse T, Sahm F, Sanghvi K, Friedrich M, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nat Med*. 2018;24(8):1192-203.
44. Bardella C, Al-Dalahmah O, Krell D, Brazauskas P, Al-Qahtani K, Tomkova M, et al. Expression of Idh1R132H in the Murine Subventricular Zone Stem Cell Niche Recapitulates Features of Early Gliomagenesis. *Cancer Cell*. 2016;30(4):578-94.
45. Pirozzi CJ, Carpenter AB, Waitkus MS, Wang CY, Zhu H, Hansen LJ, et al. Mutant IDH1 Disrupts the Mouse Subventricular Zone and Alters Brain Tumor Progression. *Molecular Cancer Research*. 2017;15(5):507-20.
46. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-98.
47. Abedalthagafi M, Phillips JJ, Kim GE, Mueller S, Haas-Kogen DA, Marshall RE, et al. The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly

- associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: a multi-institutional study of 214 astrocytomas. *Mod Pathol*. 2013;26(11):1425-32.
48. Lu VM, O'Connor KP, Shah AH, Eichberg DG, Luther EM, Komotar RJ, et al. The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *J Neurooncol*. 2020;148(2):221-9.
 49. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(10):988-94.
 50. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res*. 2006;66(20):9852-61.
 51. Fallon KB, Palmer CA, Roth KA, Nabors LB, Wang W, Carpenter M, et al. Prognostic value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH analyses in recurrent oligodendrogliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(4):314-22.
 52. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science*. 2011;333(6048):1453-5.
 53. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2499-508.
 54. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013;155(2):462-77.
 55. An Z, Aksoy O, Zheng T, Fan QW, Weiss WA. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*. 2018;37(12):1561-75.
 56. Wojtukiewicz MZ, Mysliwiec M, Matuszewska E, Sulkowski S, Zimnoch L, Politynska B, et al. Imbalance in Coagulation/Fibrinolysis Inhibitors Resulting in Extravascular Thrombin Generation in Gliomas of Varying Levels of Malignancy. *Biomolecules*. 2021;11(5):663.
 57. Brat DJ, Van Meir EG. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Lab Invest*. 2004;84(4):397-405.
 58. Musah-Eroje A, Watson S. Adaptive Changes of Glioblastoma Cells Following Exposure to Hypoxic (1% Oxygen) Tumour Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2091.
 59. Brat DJ, Mapstone TB. Malignant glioma physiology: cellular response to hypoxia and its role in tumor progression. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):659-68.
 60. Tamura R, Tanaka T, Akasaki Y, Murayama Y, Yoshida K, Sasaki H. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. *Medical Oncology*. 2020;37(1).
 61. Brat DJ, Castellano-Sanchez AA, Hunter SB, Pecot M, Cohen C, Hammond EH, et al. Pseudopalisades in Glioblastoma Are Hypoxic, Express Extracellular Matrix Proteases, and Are Formed by an Actively Migrating Cell Population. *Cancer Research*. 2004;64(3):920-7.

62. Friebel E, Kapolou K, Unger S, Núñez NG, Utz S, Rushing EJ, et al. Single-Cell Mapping of Human Brain Cancer Reveals Tumor-Specific Instruction of Tissue-Invading Leukocytes. *Cell*. 2020;181(7):1626-42.e20.
63. Klemm F, Maas RR, Bowman RL, Kornete M, Soukup K, Nassiri S, et al. Interrogation of the Microenvironmental Landscape in Brain Tumors Reveals Disease-Specific Alterations of Immune Cells. *Cell*. 2020;181(7):1643-60.e17.
64. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang T-H, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity*. 2018;48(4):812-30.e14.
65. Markwell SM, Ross JL, Olson CL, Brat DJ. Necrotic reshaping of the glioma microenvironment drives disease progression. *Acta Neuropathologica*. 2022;143(3):291-310.
66. Humsa, Tessa, Caretti V, Noll A, Tang Y, Nagaraja S, et al. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015;161(4):803-16.
67. Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, Silverbush D, Gillespie SM, Arzt M, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*. 2019;573(7775):539-45.
68. Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, Studier-Fischer A, Fankhauser L, Kessler T, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*. 2019;573(7775):532-8.
69. Venkataramani V, Yang Y, Schubert MC, Reyhan E, Tetzlaff SK, Wißmann N, et al. Glioblastoma hijacks neuronal mechanisms for brain invasion. *Cell*. 2022;185(16):2899-917.e31.
70. Taylor KR, Barron T, Hui A, Spitzer A, Yalçın B, Ivec AE, et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. *Nature*. 2023;623(7986):366-74.
71. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Jr., Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *Jama*. 2005;293(5):557-64.
72. Weller M, Van Den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18(3):170-86.
73. Wick Wea. Gliome, S2k-Leitlinie. 2021.
74. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol*. 2017;19(5):625-35.
75. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):307-20.
76. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*. 2016;18(9):1199-208.
77. Albert NL, Galldiks N, Ellingson BM, van den Bent MJ, Chang SM, Cicone F, et al. PET-based response assessment criteria for diffuse gliomas (PET RANO 1.0): a report of the RANO group. *Lancet Oncol*. 2024;25(1):e29-e41.
78. Eigenbrod S, Trabold R, Brucker D, Erös C, Egensperger R, La Fougere C, et al. Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and

- enables personalized treatment strategies in glioma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(8):1427-40.
79. Hamisch CA, Minartz J, Blau T, Hafkemeyer V, Rueß D, Hellerbach A, et al. Frame-based stereotactic biopsy of deep-seated and midline structures in 511 procedures: feasibility, risk profile, and diagnostic yield. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(10):2065-71.
80. Domino JS, Ormond DR, Germano IM, Sami M, Ryken TC, Olson JJ. Cytoreductive surgery in the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *J Neurooncol*. 2020;150(2):121-42.
81. Visani M, Acquaviva G, Marucci G, Paccapelo A, Mura A, Franceschi E, et al. Non-canonical IDH1 and IDH2 mutations: a clonal and relevant event in an Italian cohort of gliomas classified according to the 2016 World Health Organization (WHO) criteria. *J Neurooncol*. 2017;135(2):245-54.
82. Weller M, Knobbe-Thomsen CB, Le Rhun E, Reifenberger G. Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. *Der Onkologe*. 2022;28(2):155-63.
83. Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2023;25(5):940-54.
84. Karschnia P, Gerritsen JKW, Teske N, Cahill DP, Jakola AS, van den Bent M, et al. The oncological role of resection in newly diagnosed diffuse adult-type glioma defined by the WHO 2021 classification: a Review by the RANO resect group. *Lancet Oncol*. 2024;25(9):e404-e19.
85. Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelényi A, Yahya H, Hermann E, et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery*. 2004;55(4):904-14; discussion 14-5.
86. Luna LP, Sherbaf FG, Sair HI, Mukherjee D, Oliveira IB, Köhler CA. Can Preoperative Mapping with Functional MRI Reduce Morbidity in Brain Tumor Resection? A Systematic Review and Meta-Analysis of 68 Observational Studies. *Radiology*. 2021;300(2):338-49.
87. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Morita A, et al. Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *J Neurosurg*. 2007;106(1):90-8.
88. Staub-Bartelt F, Suresh Babu MP, Szelényi A, Rapp M, Sabel M. Establishment of Different Intraoperative Monitoring and Mapping Techniques and Their Impact on Survival, Extent of Resection, and Clinical Outcome in Patients with High-Grade Gliomas-A Series of 631 Patients in 14 Years. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5).
89. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, Molinaro AM, Perry DW, Meng L, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg*. 2015;123(2):325-39.
90. Fountain DM, Bryant A, Barone DG, Waqar M, Hart MG, Bulbeck H, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):Cd013630.

91. Li Z, Song Y, Farrukh Hameed NU, Yuan S, Wu S, Gong X, et al. Effect of high-field iMRI guided resection in cerebral glioma surgery: A randomized clinical trial. *Eur J Cancer*. 2024;199:113528.
92. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000;93(6):1003-13.
93. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.
94. Eatz TA, Eichberg DG, Lu VM, Di L, Komotar RJ, Ivan ME. Intraoperative 5-ALA fluorescence-guided resection of high-grade glioma leads to greater extent of resection with better outcomes: a systematic review. *J Neurooncol*. 2022;156(2):233-56.
95. Picart T, Pallud J, Berthiller J, Dumot C, Berhouma M, Ducray F, et al. Use of 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light conventional microsurgery for the resection of newly diagnosed glioblastomas (RESECT study): a French multicenter randomized phase III study. *J Neurosurg*. 2024;140(4):987-1000.
96. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(4):217-25.
97. Press RH, Shafer SL, Jiang R, Buchwald ZS, Abugideiri M, Tian S, et al. Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: Stratification by validated prognostic classification. *Cancer*. 2020;126(14):3255-64.
98. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-8.
99. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027-37.
100. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol*. 2023;184:109663.
101. Wen PY, van den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *J Clin Oncol*. 2023;41(33):5187-99.
102. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-96.
103. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017;390(10103):1645-53.

104. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813-23.
105. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
106. Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, et al. Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT promoter methylated malignant astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1162-72.
107. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e330-e40.
108. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10172):678-88.
109. Region VG. Lomustine in Addition to Standard of Care in Patients With MGMT Methylated Glioblastoma 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06419946>].
110. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):549-56.
111. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2014;118(3):489-99.
112. Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev.* 2020;87:102029.
113. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):740-5.
114. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733-40.
115. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(8):709-22.
116. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1954-63.
117. Hainfellner A, Borkovec M, Seebrecht L, Neuhauser M, Roetzer-Pejrimovsky T, Greutter L, et al. Glioblastoma in the real-world setting: patterns of care and outcome in the Austrian population. *Journal of Neuro-Oncology.* 2024;170(2):407-18.

118. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol.* 2015;17(9):1188-98.
119. de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology.* 2004;63(3):535-7.
120. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer.* 2008;113(2):405-10.
121. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology.* 2011;76(22):1918-24.
122. Rowe LS, Butman JA, Mackey M, Shih JH, Cooley-Zgela T, Ning H, et al. Differentiating pseudoprogression from true progression: analysis of radiographic, biologic, and clinical clues in GBM. *J Neurooncol.* 2018;139(1):145-52.
123. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2192-7.
124. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation Necrosis, Pseudoprogression, Pseudoresponse, and Tumor Recurrence: Imaging Challenges for the Evaluation of Treated Gliomas. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018:6828396.
125. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl_5):v1-v75.
126. Ostrom QT, Shoaf ML, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Wen PY, et al. National-level overall survival patterns for molecularly-defined diffuse glioma types in the United States. *Neuro Oncol.* 2023;25(4):799-807.
127. Korja M, Raj R, Seppä K, Luostarinen T, Malila N, Seppälä M, et al. Glioblastoma survival is improving despite increasing incidence rates: a nationwide study between 2000 and 2013 in Finland. *Neuro Oncol.* 2019;21(3):370-9.
128. Zhao H, Wang S, Song C, Zha Y, Li L. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):261.
129. Miller JJ, Loebel F, Juratli TA, Tummala SS, Williams EA, Batchelor TT, et al. Accelerated progression of IDH mutant glioma after first recurrence. *Neuro Oncol.* 2019;21(5):669-77.
130. van den Bent MJ, Weller M, Wen PY, Kros JM, Aldape K, Chang S. A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. *Neuro Oncol.* 2017;19(5):614-24.
131. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MMJ, Koekkoek JAF, Vincent A, Dubbink HJ, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro Oncol.* 2020;22(4):515-23.
132. Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade

- gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol.* 2013;15(11):1568-79.
133. Edwin NC, Khoury MN, Sohal D, McCrae KR, Ahluwalia MS, Khorana AA. Recurrent venous thromboembolism in glioblastoma. *Thromb Res.* 2016;137:184-8.
134. Riedl J, Ay C. Venous Thromboembolism in Brain Tumors: Risk Factors, Molecular Mechanisms, and Clinical Challenges. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2019;45(04):334-41.
135. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2463-5.
136. Kocatürk B, Versteeg HH. Tissue factor isoforms in cancer and coagulation: may the best isoform win. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S69-75.
137. Thaler J, Preusser M, Ay C, Kaider A, Marosi C, Zielinski C, et al. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Thromb Res.* 2013;131(2):162-5.
138. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-9.
139. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2176-81.
140. Thaler J, Ay C, Kaider A, Reitter EM, Haselböck J, Mannhalter C, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2014;16(12):1645-51.
141. Chen M, Geng JG. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2006;54(2):75-84.
142. Suzuki-Inoue K, Kato Y, Inoue O, Kaneko MK, Mishima K, Yatomi Y, et al. Involvement of the Snake Toxin Receptor CLEC-2, in Podoplanin-mediated Platelet Activation, by Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry.* 2007;282(36):25993-6001.
143. Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, Thomas C, Wu M, Chen L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathologica.* 2016;132(6):917-30.
144. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Preusser M, Posch F, Thaler J, Marosi C, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2018;16(6):1121-7.
145. Nemeč V, Raggam RB, Urbanic-Purkart T, Bytyqi K, Prüller F, Posch F, et al. Prevalence and risk factors for asymptomatic venous thromboembolism in patients with primary brain tumors. *iScience.* 2025;28(8).
146. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(13):1227-35.
147. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.

148. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566-e81.
149. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*. 2000;89(3):640-6.
150. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2327-32.
151. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus Compression Stockings Compared with Compression Stockings Alone in the Prevention of Venous Thromboembolism after Elective Neurosurgery. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(2):80-5.
152. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(10):1772-8.
153. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):711-9.
154. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720-8.
155. Ay C, Kamphuisen PW, Agnelli G. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000188.
156. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53.
157. Ryan D, Sugita M, Broadwater G, Lipp E, Peters KB, El Husseini N. Frequency, Risk Factors, and Outcomes of Strokes in Patients With Primary Glioma After Cranial Radiation Therapy. *Neurology*. 2025;105(3):e213902.
158. Berger A, Tzarfati GG, Serafimova M, Valdes P, Meller A, Korn A, et al. Risk factors and prognostic implications of surgery-related strokes following resection of high-grade glioma. *Scientific Reports*. 2022;12(1).
159. Bang OY, Seok JM, Kim SG, Hong JM, Kim HY, Lee J, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):53-9.
160. Kneihsl M, Enzinger C, Wünsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol*. 2016;263(1):150-6.
161. Le Rhun E, Perry JR. Vascular complications in glioma patients. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:251-66.
162. Nguyen T, DeAngelis LM. Stroke in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(3):187-92.
163. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465-73.

164. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(2):109-11.
165. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke*. 2011;42(9):2410-8.
166. Parikh NS, Burch JE, Kamel H, DeAngelis LM, Navi BB. Recurrent Thromboembolic Events after Ischemic Stroke in Patients with Primary Brain Tumors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(10):2396-403.
167. Lasocki A, Gaillard F. Ischaemic stroke in the setting of glioblastoma: A case series and review of the literature. *Neuroradiol J*. 2016;29(3):155-9.
168. El-Fayech C, Haddy N, Allodji RS, Veres C, Diop F, Kahlouche A, et al. Cerebrovascular Diseases in Childhood Cancer Survivors: Role of the Radiation Dose to Willis Circle Arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):278-86.
169. Fraum TJ, Kreisl TN, Sul J, Fine HA, Iwamoto FM. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol*. 2011;105(2):281-9.
170. Auer TA, Renovanz M, Marini F, Brockmann MA, Tanyildizi Y. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with recurrent glioblastoma multiforme, treated with bevacizumab. *J Neurooncol*. 2017;133(3):571-9.
171. Saran F, Chinot OL, Henriksson R, Mason W, Wick W, Cloughesy T, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro Oncol*. 2016;18(7):991-1001.
172. Weller M, Le Rhun E, Van den Bent M, Chang SM, Cloughesy TF, Goldbrunner R, et al. Diagnosis and management of complications from the treatment of primary central nervous system tumors in adults. *Neuro Oncol*. 2023;25(7):1200-24.
173. Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE, Bader AM, Dunn IF, Laws ER, et al. Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. *Neurosurg Focus*. 2012;33(5):E16.
174. Schrader B, Barth H, Lang EW, Buhl R, Hugo HH, Biederer J, et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(9):979-85.
175. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, Weber GM, Neuberg D, Zwicker JI. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood*. 2017;129(25):3379-85.
176. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 2016;47(9):2180-2.
177. Helmi A, Chan A, Towfighi S, Kapadia A, Perry J, Ironside S, et al. Incidence of Dural Venous Sinus Thrombosis in Patients with Glioblastoma and Its Implications. *World Neurosurg*. 2019;125:e189-e97.
178. Zuurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E, Silvis SM, Jood K, Devasagayam S, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Older Patients. *Stroke*. 2018;49(1):197-200.
179. Silvis SM, Hiltunen S, Lindgren E, Jood K, Zuurbier SM, Middeldorp S, et al. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):90-5.