



Hersentumoronderzoek

Deelnemersbijeenkomst

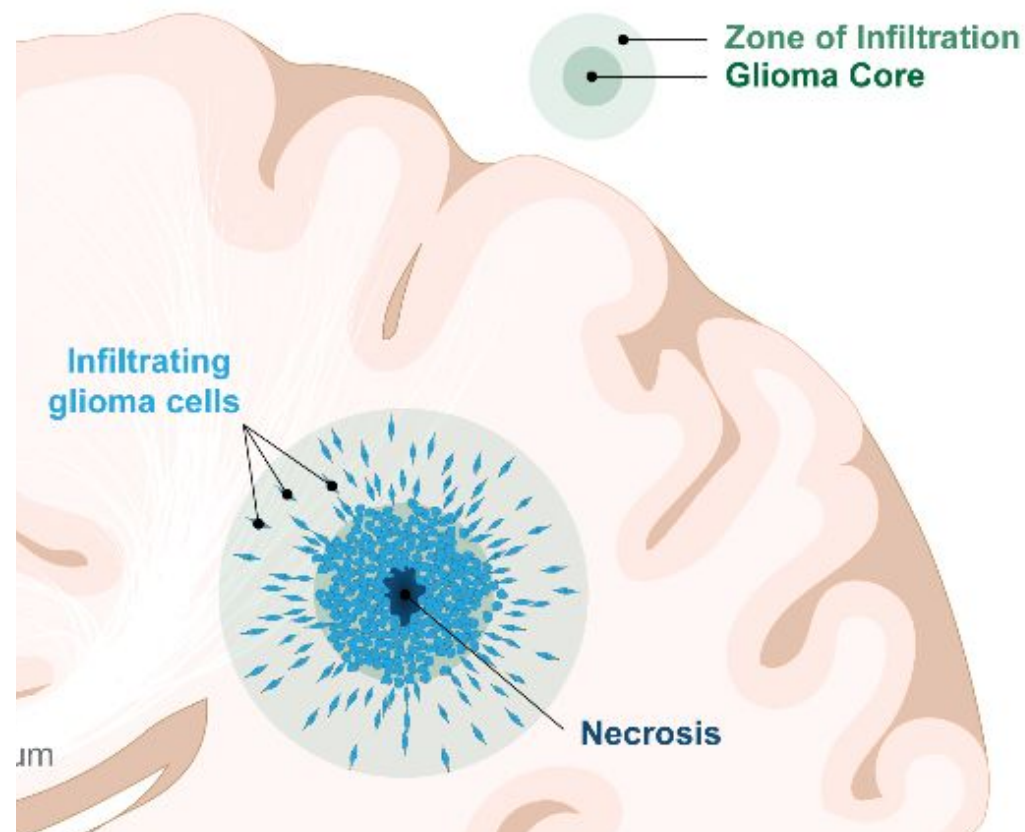
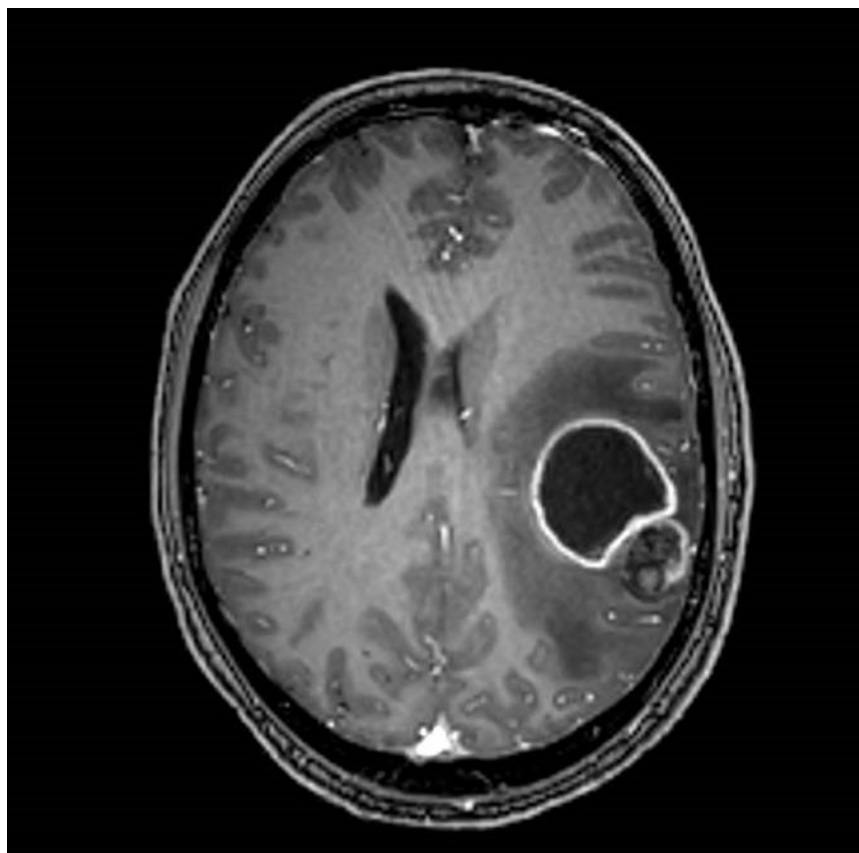
Zondag 24 augustus 2025

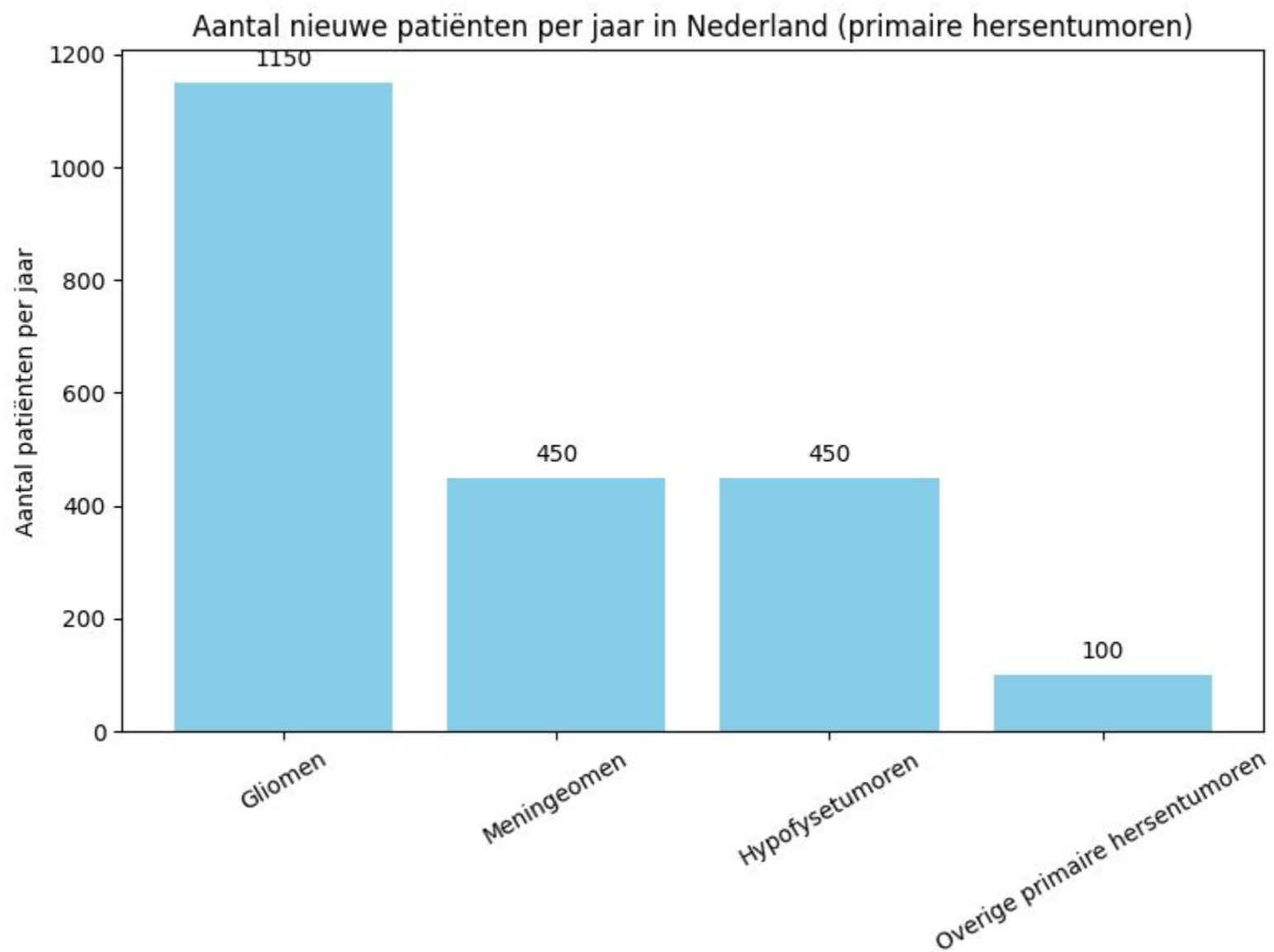
Peter Sillevis Smitt, Hersentumorcentrum, Erasmus MC

Hersentumoronderzoek

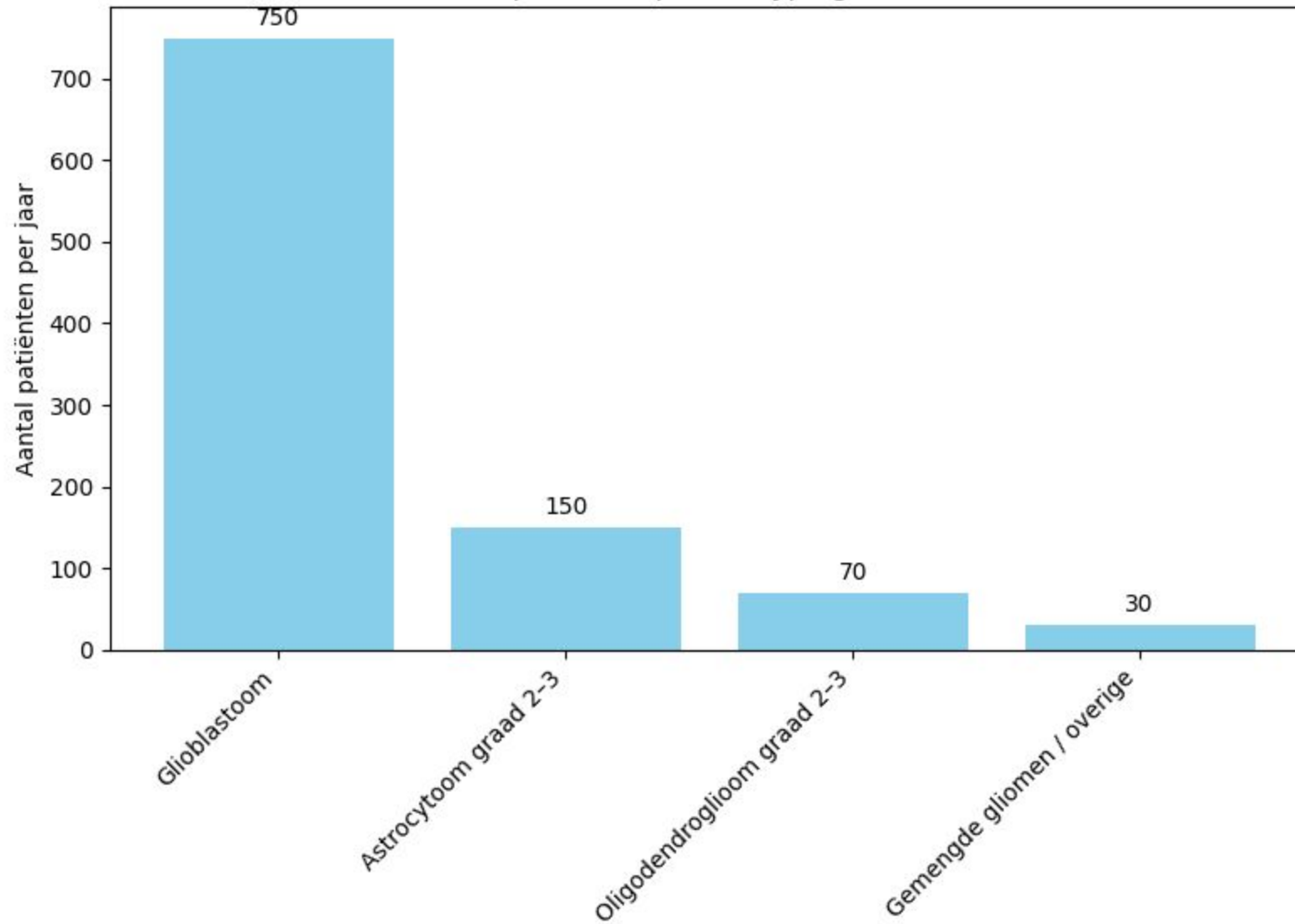
- Huidige behandelingsmogelijkheden
- Ontwikkelingen in het basaal wetenschappelijk onderzoek
 - > Diagnostiek van Hersentumoren
 - > Behandeling van Hersentumoren
- Toekomstige ontwikkelingen

Patient van 65 jaar presenteert met zwakte rechts en afasie



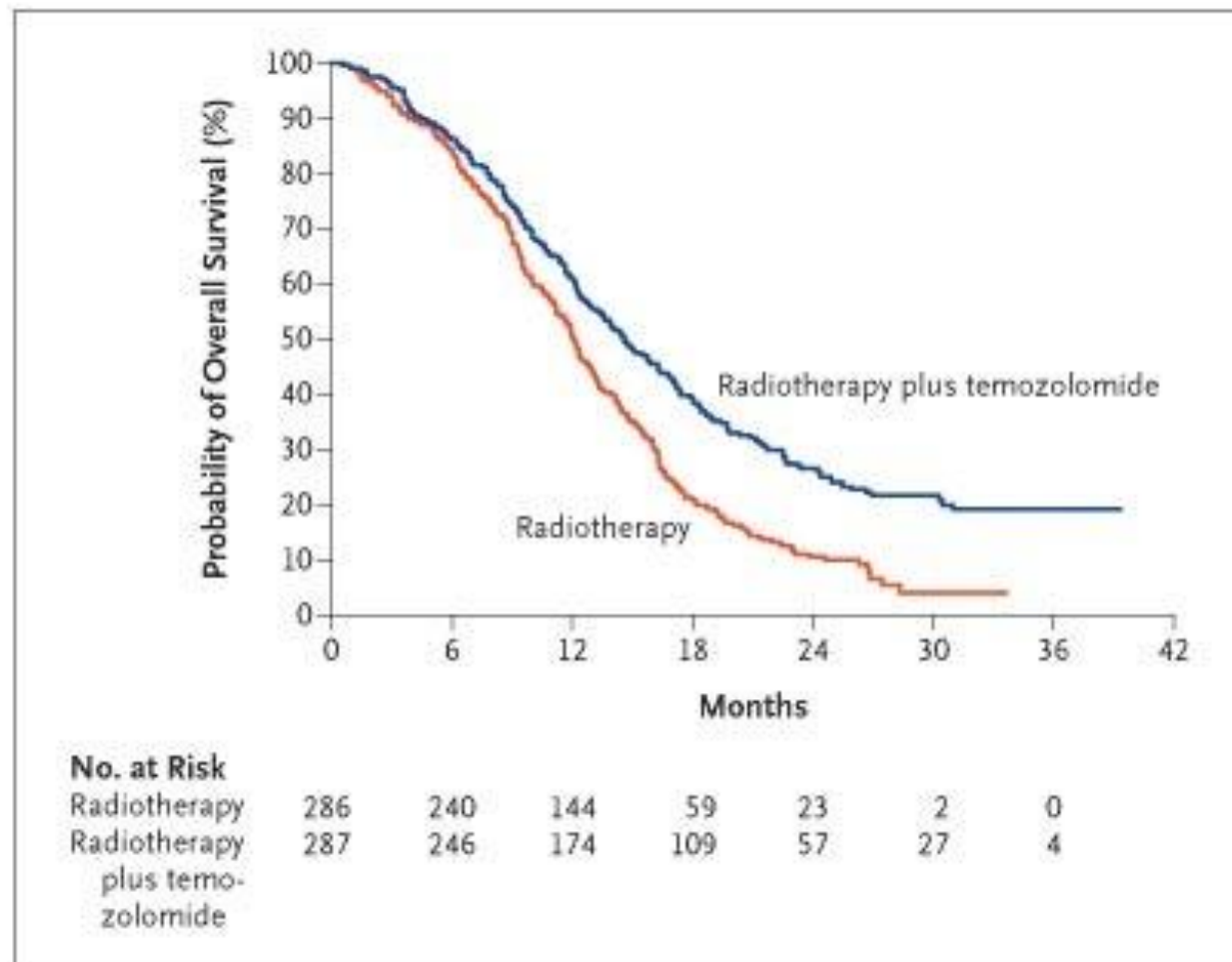


Aantal nieuwe patiënten per subtype glioom in Nederland



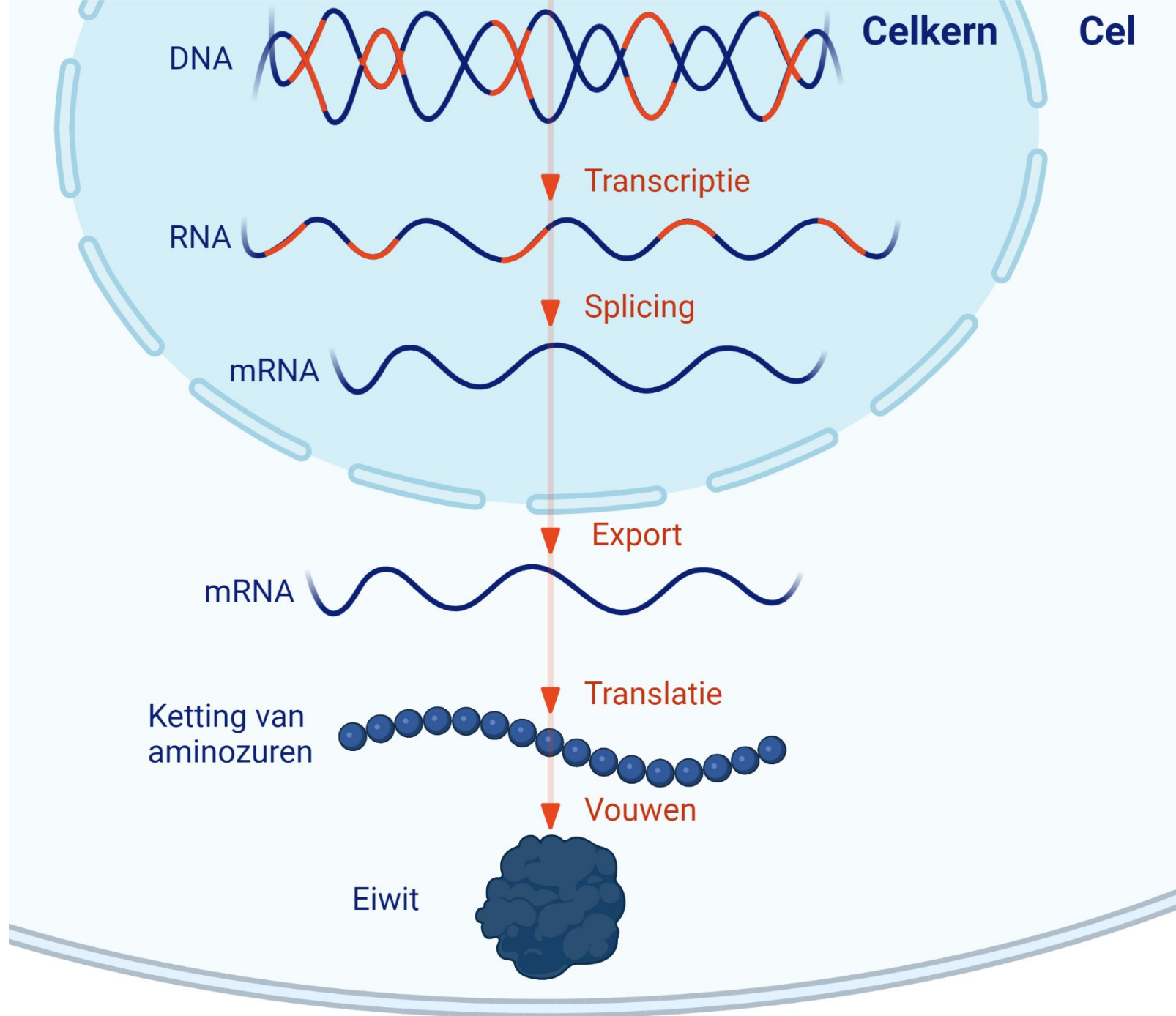
Behandeling Glioblastoom

- Resectie gevolgd door gecombineerde bestraling met concomittant temozolomide gevolgd door adjuvant temozolomide
- Deze behandeling verbetert de 2-jaars overleving van 10% naar 25% (Stupp et al N Eng J Med 2005)
- Tumor recidiveert altijd -> geen standaard behandeling voor recidief
- **Nieuwe en betere behandelingen voor hersentumoren dringend nodig**



Wetenschappelijk onderzoek Hersentumoren

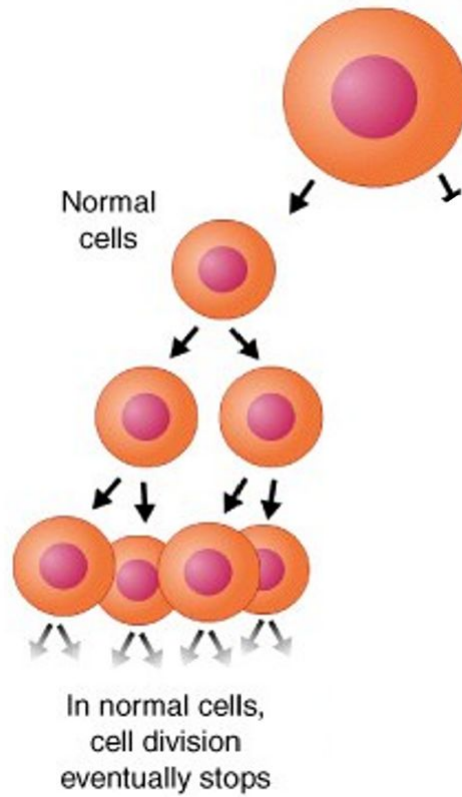
- Wetenschappelijk onderzoek naar Hersentumoren van groot belang
 - In het onderzoek de afgelopen jaren grote vorderingen gemaakt waardoor inzicht in deze tumoren is toegenomen
 - Helaas hebben deze inzichten nog maar in beperkte mate geleid tot behandelingen waar patienten iets aan hebben.
-
- Kanker is een ziekte van ons DNA (erfelijk materiaal)



Wetenschappelijk onderzoek Hersentumoren

- Kanker is een ziekte van ons DNA (erfelijk materiaal)
- Bij kanker ontstaan er genetische veranderingen in het DNA ('mutaties')
- Omdat deze mutaties in het DNA zitten worden ze bij elke celdeling doorgegeven
- Hierdoor ontstaat een stapeling van mutaties en uiteindelijk kanker
- Als gevolg van deze mutaties delen de kankercellen ongecontroleerd waardoor de tumor door blijft groeien

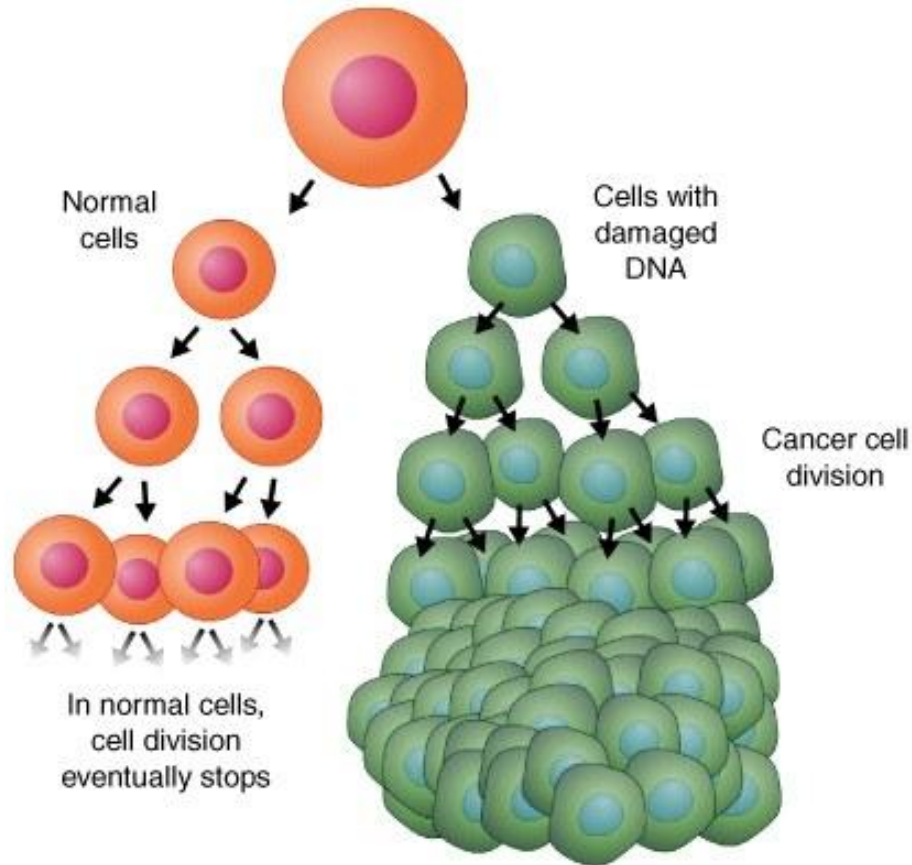
CELDELING NORMAAL



Stopsignaal

Groefactor

CELDELING NORMAAL EN BIJ KANKER



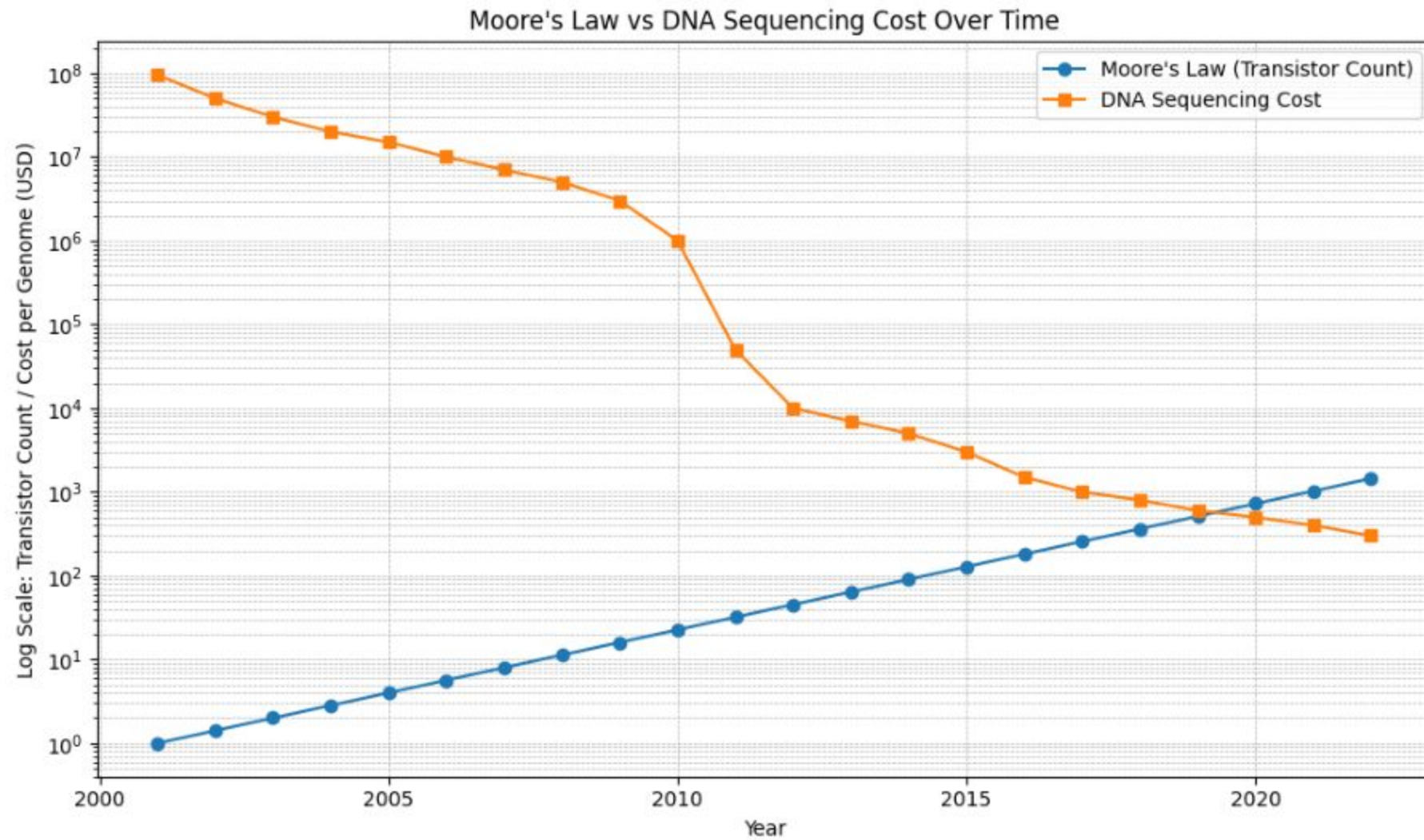
**Tumor suppressor
gen uitgeschakeld**

**Oncogen continu
aangeschakeld**

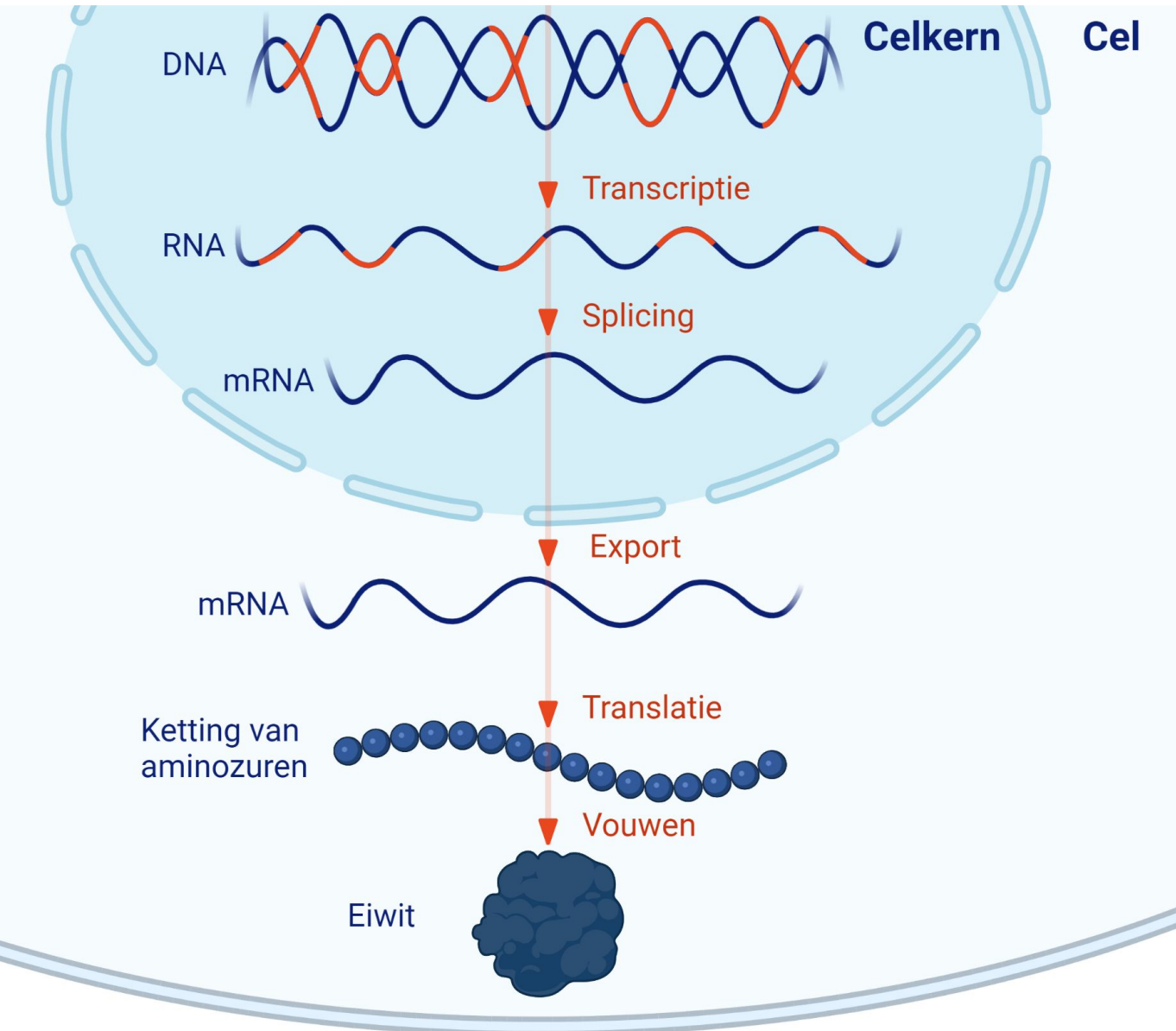
Wetenschappelijk onderzoek Hersentumoren

- Kanker is een ziekte van ons DNA (erfelijk materiaal)
- Bij kanker ontstaan er genetische veranderingen in het DNA ('mutaties')
- Omdat deze mutaties in het DNA zitten worden ze bij elke celdeling doorgegeven
- Hierdoor ontstaat een stapeling van mutaties en uiteindelijk kanker
- Als gevolg van deze mutaties delen de kankercellen ongecontroleerd waardoor de tumor door blijft groeien
- Om oncogene processen in de tumor goed te begrijpen is onderzoek van het DNA van de tumor belangrijk gebleken
- DNA sequencing heeft afgelopen 20 jaar enorme vlucht genomen

Moore's Wet versus DNA-sequencing kosten over de jaren



Grootschalig onderzoek ('-omics')



Genomics

Transcriptomics

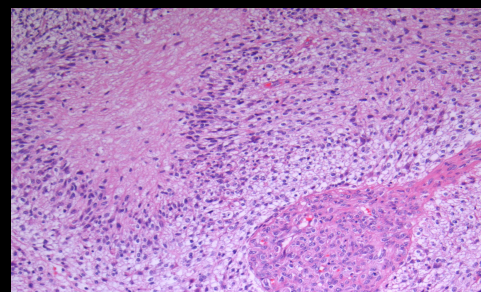
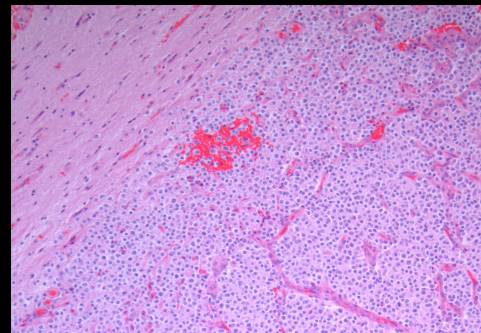
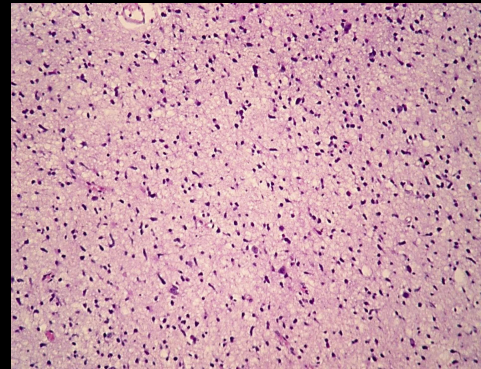
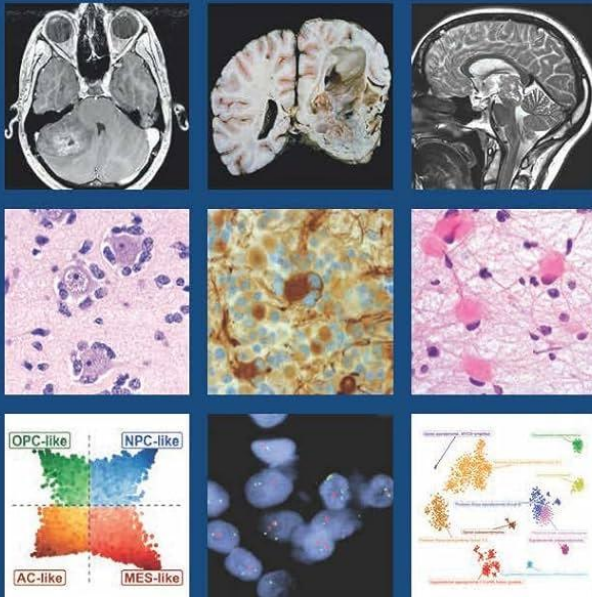
Proteomics

Effect van de genomics revolutie op diagnostiek van hersentumoren

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Central Nervous System Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



Illumina's NovaSeq™ X Plus



Hartwig Medical OncoAct

OncoAct tumor WGS report

Summary

PRIMARY TUMOR LOCATION

Brain/central nervous system

PRIMARY TUMOR TYPE

Glioblastoma multiforme

(GBM)

The information regarding the primary tumor location and type, and the information related to the biopsy, is based on information received from the originating hospital.

Summary of most relevant findings

- Molecular tissue of origin prediction: Inconclusive.
- ATRX (p.Glu935*) inactivation.
- FGFR1 (p.Lys656Glu, p.Val561Met) activating mutations, possible indication for FGFR inhibitors (clinical trial).

An overview of all detected cancer associated DNA aberrations can be found in the report

Further interpretation of these results within the patient's clinical context is required by a clinician with support of a molecular tumor board.

Tumor characteristics

Tumor purity
Molecular tissue of origin prediction
Tumor mutational burden status
Microsatellite status
HR Status
Virus

47%
Results inconclusive
Low (3)
MSS (0.1)
Proficient (0)
NONE

Genomic alterations in cancer genes

Genes with driver mutation

ATRX, FGFR1, H3-3A, PPM1D, ZFX

Amplified gene(s)

NONE

Deleted gene(s)

NONE

Homozygously disrupted genes

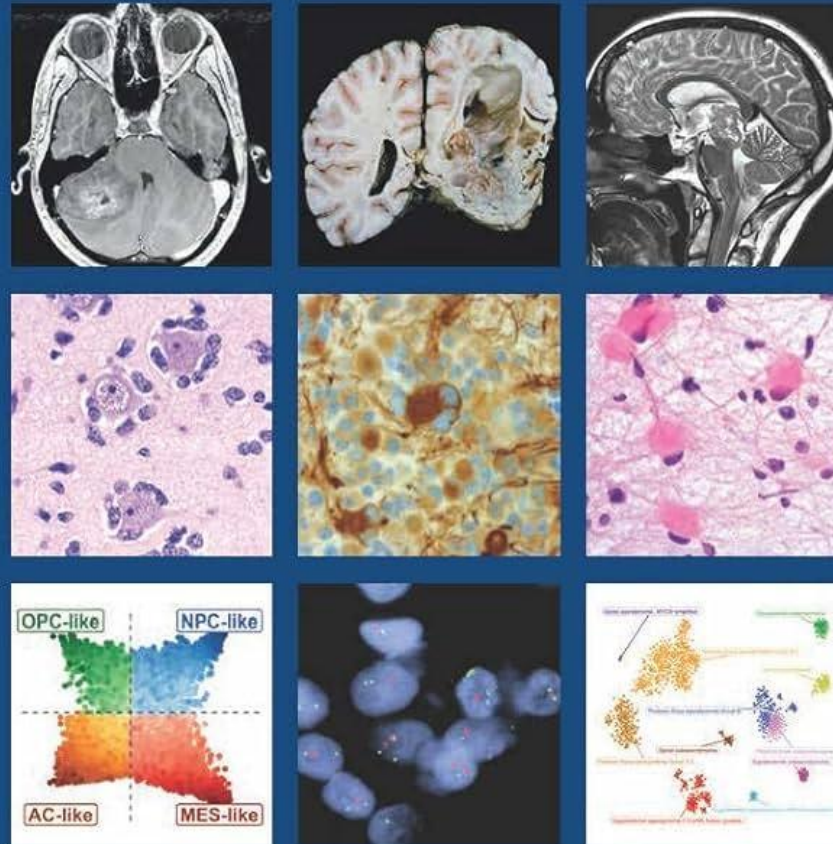
NONE

Gene fusions

NONE

Central Nervous System Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



Contents

List of abbreviations	xi	Endothelial tumours	159	7 Meningioma	283	11 Germ cell tumours	381		
Foreword	xii	Supratentorial ependymoma	161	8 Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS	299	12 Tumours of the sellar region	391		
ICD-O topographical coding	1	Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive	164					Introduction	392
		Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive	167					Adamantinomatous craniopharyngioma	393
ICD-O morphological coding	1	Posterior fossa ependymoma	169					Soft tissue tumours	397
		Posterior fossa group A (PFA) ependymoma	172					Fibroblastic and myofibroblastic tumours	Pituicytoma, granular cell tumour of the sellar region, and spindle cell oncocytoma
		Posterior fossa group B (PFB) ependymoma	175	Solitary fibrous tumour	Pituitary adenoma / pituitary neuroendocrine tumour	406			
CNS tumours	2	Spinal ependymoma	177	Vascular tumours	Pituitary blastoma	415			
1 Introduction to CNS tumours	7	Spinal ependymoma, MYCN-amplified	180	Haemangiomas and vascular malformations	306				
2 Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours	15	2 Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours				15			
Introduction	16	Introduction				16			
Adult-type diffuse gliomas		Adult-type diffuse gliomas							
Astrocytoma, IDH-mutant	19	Astrocytoma, IDH-mutant				19			
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	28	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted				28			
Glioblastoma, IDH-wildtype	39	Glioblastoma, IDH-wildtype				39			
Paediatric-type diffuse low-grade gliomas		Paediatric-type diffuse low-grade gliomas							
Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered	56	Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered				56			
Angiocentric glioma	59	Angiocentric glioma				59			
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumour of the young	62	Polymorphous low-grade neuroepithelial tumour of the young				62			
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	65	Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered				65			
Paediatric-type diffuse high-grade gliomas		Paediatric-type diffuse high-grade gliomas							
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	69	Diffuse midline glioma, H3 K27-altered				69			
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	74	Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant				74			
Diffuse paediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype	77	Diffuse paediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype				77			
Infant-type hemispheric glioma	81	Infant-type hemispheric glioma				81			
Circumscribed astrocytic gliomas		Circumscribed astrocytic gliomas							
Pilocytic astrocytoma	83	Pilocytic astrocytoma				83			
High-grade astrocytoma with piloid features	90	High-grade astrocytoma with piloid features				90			
Pleomorphic xanthoastrocytoma	94	Pleomorphic xanthoastrocytoma				94			
Subependymal giant cell astrocytoma	100	Subependymal giant cell astrocytoma				100			
Chordoid glioma	104	Chordoid glioma				104			
Astroblastoma, MN1-altered	107	Astroblastoma, MN1-altered				107			
Glioneuronal and neuronal tumours		5 Pineal tumours	241	10 Haematolymphoid tumours involving the CNS	349	BAP1 tumour predisposition syndrome	475		
Ganglioglioma	111	Introduction	242	Introduction	350	Fanconi anaemia	478		
Gangliocytoma	116	Pineocytoma	243	Lymphomas		ELP1-medulloblastoma syndrome	481		
Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma	119	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	246	CNS lymphomas					
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	123	Pineoblastoma	249	Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	351	Contributors	483		
Diffuse glioneuronal tumour with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters	127	Papillary tumour of the pineal region	253	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	356	Declaration of interests	489		
Papillary glioneuronal tumour	130	Desmoplastic myxoid tumour of the pineal region, SMARCB1-mutant	256	Lymphomatoid granulomatosis	358	IARC/WHO Committee for ICD-O	491		
Rosette-forming glioneuronal tumour	133	6 Cranial and paraspinal nerve tumours	259	Intravascular large B-cell lymphoma	360	Sources	493		
Myxoid glioneuronal tumour	136	Introduction	260	Miscellaneous rare lymphomas in the CNS		References	501		
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	139	Schwannoma	261	MALT lymphoma of the dura	362	Subject index	557		
Multinodular and vacuolating neuronal tumour	143	Neurofibroma	265	Other low-grade B-cell lymphomas of the CNS	364	Previous volumes in the series	568		
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Juclos disease)	146	Perineurioma	269	Anaplastic large cell lymphoma (ALK+/ALK-)	366				
Central neurocytoma	149	Hybrid nerve sheath tumours	271	T-cell and NK/T-cell lymphomas	368				
Extraventricular neurocytoma	153	Malignant melanotic nerve sheath tumour	273	Histiocytic tumours					
Cerebellar liponeurocytoma	156	Malignant peripheral nerve sheath tumour	275	Erdheim-Chester disease	370				
		Cauda equina neuroendocrine tumour (previously paraganglioma)	279	Rosai-Dorfman disease	372				
				Juvenile xanthogranuloma	374				
				Langerhans cell histiocytosis	376				
				Histiocytic sarcoma	379				

Wetenschappelijk onderzoek Hersentumoren

- Kanker is een ziekte van ons DNA (erfelijk materiaal)
- Door veranderingen in het DNA, mutaties, ontstaat uiteindelijk kanker
- Deze mutaties zijn kenmerkend voor een tumor en belangrijk voor de diagnostiek en behandeling
- Sommige van deze mutaties kunnen gebruikt worden als aangrijpingspunt voor behandeling ('targets' – 'targeted treatment' of 'precision medicine')

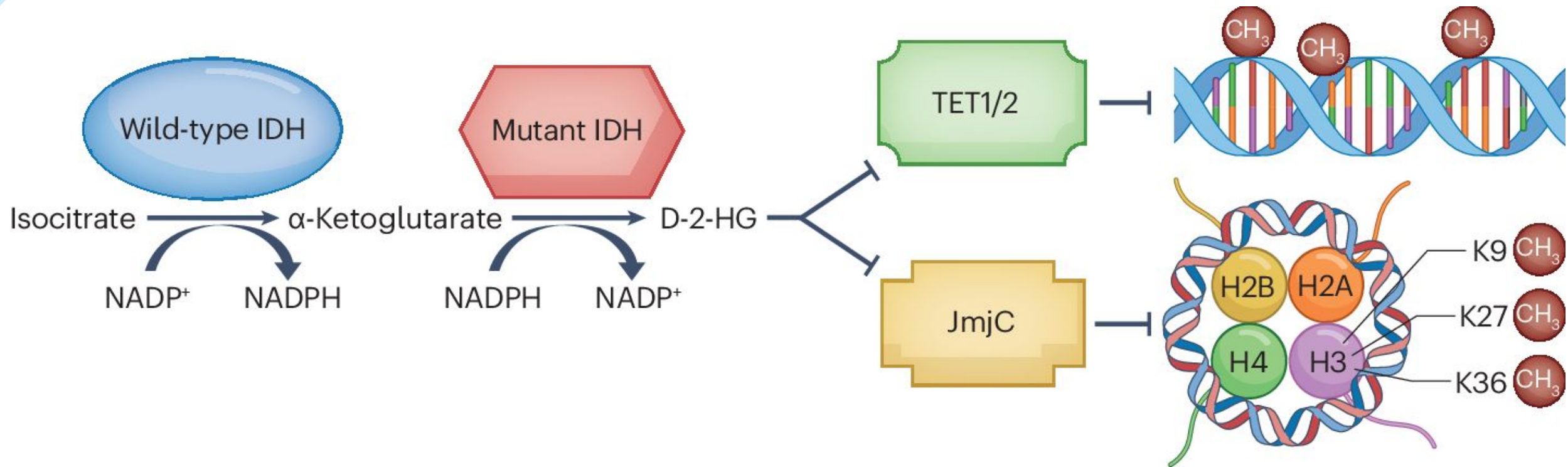
TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?

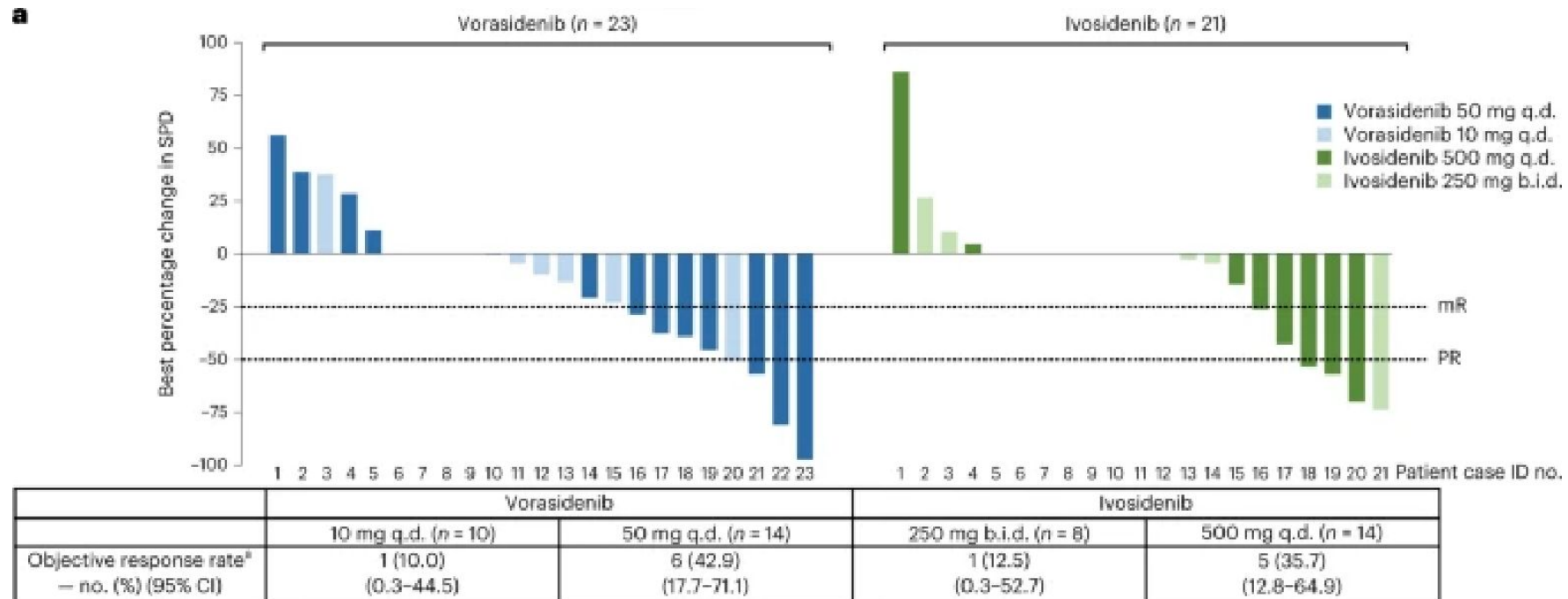


IDH mutatie als aangrijpingspunt voor behandeling in gliomen



Wild-type isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) and IDH2 convert isocitrate to α -ketoglutarate. Mutant IDH1 and IDH2 convert α -ketoglutarate to D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG). D-2-HG acts as a substrate for α -ketoglutarate-dependent dioxygenases such as TET1/2 DNA demethylase and JmJc domain-containing histone demethylases. By inhibiting those demethylases, D-2-HG promotes DNA and histone hypermethylation.

IDHmt remmers voor behandeling van gliomen



Mellinghof et al. Nature Medicine 2023; 29: 615–622

PHASE 3 INDIGO TRIAL

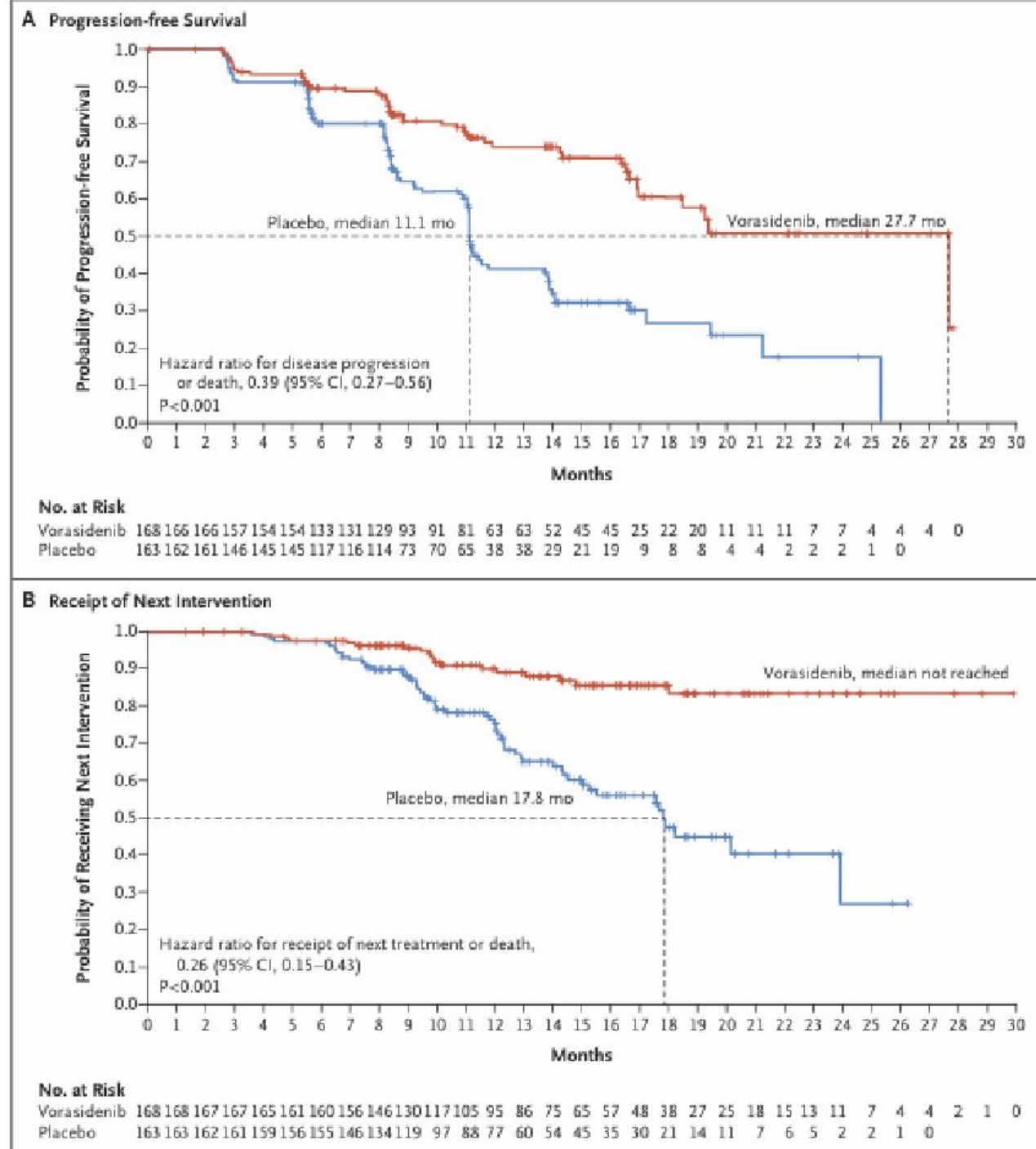
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma

I.K. Mellingerhoff, M.J. van den Bent, D.T. Blumenthal, M. Touat, K.B. Peters, J. Clarke, J. Mendez, S. Yust-Katz, L. Welsh, W.P. Mason, F. Ducray, Y. Umemura, B. Nabors, M. Holdhoff, A.F. Hottinger, Y. Arakawa, J.M. Sepulveda, W. Wick, R. Soffietti, J.R. Perry, P. Giglio, M. de la Fuente, E.A. Maher, S. Schoenfeld, D. Zhao, S.S. Pandya, L. Steelman, I. Hassan, P.Y. Wen, and T.F. Cloughesy

Panel A shows the Kaplan–Meier plot of the probability of imaging-based progression-free survival as assessed by blinded independent review among patients randomly assigned to the vorasidenib group as compared with those randomly assigned to the placebo group (full analysis set). The median time to disease progression or death is shown. Panel B shows the Kaplan–Meier plot of the probability of receipt of a next anticancer treatment or death among patients randomly assigned to the vorasidenib group as compared with those randomly assigned to the placebo group. The median time to the receipt of the next anticancer treatment is shown. In both panels, tick marks indicate censored data. N Engl J Med. 2023;389(7):589–601. doi: [10.1056/NEJMoa2304194](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194)

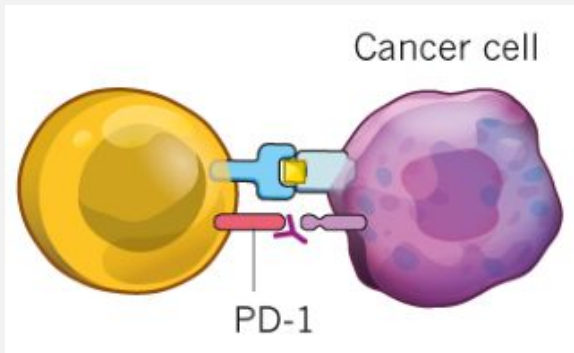


Wetenschappelijk onderzoek Hersentumoren

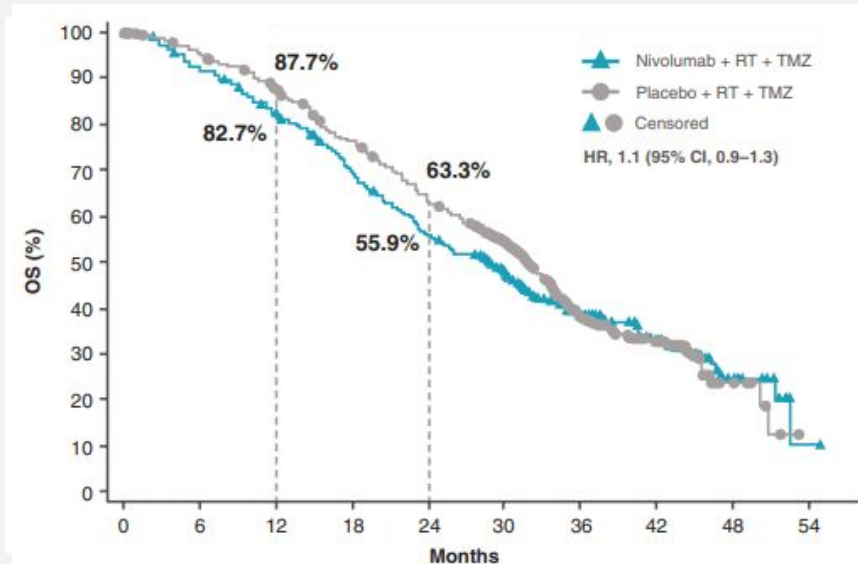
- Kanker is een ziekte van ons DNA (erfelijk materiaal)
- Door veranderingen in het DNA, mutaties, ontstaat uiteindelijk kanker
- Deze mutaties zijn kenmerkend voor een tumor en belangrijk voor de diagnostiek en behandeling
- Sommige van deze mutaties kunnen gebruikt worden voor behandeling ('targets' – 'targeted treatment' of 'precision medicine')
- Door de mutaties wijken de tumorcellen af van de normale cellen en zouden door het immuun systeem (T-cellen) herkend en vernietigd moeten worden
- Bij kanker werkt dit systeem evident niet goed. Is wel de basis voor de ontwikkeling van immuuntherapie

Immuuntherapie tegen kanker

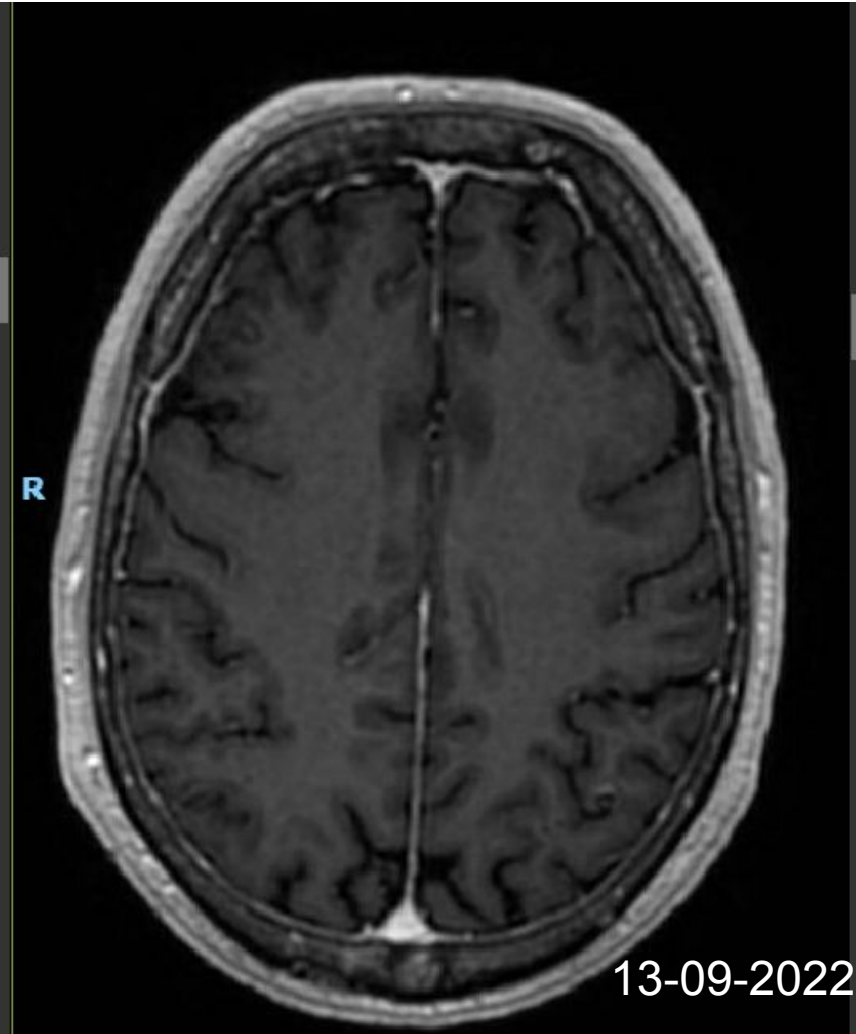
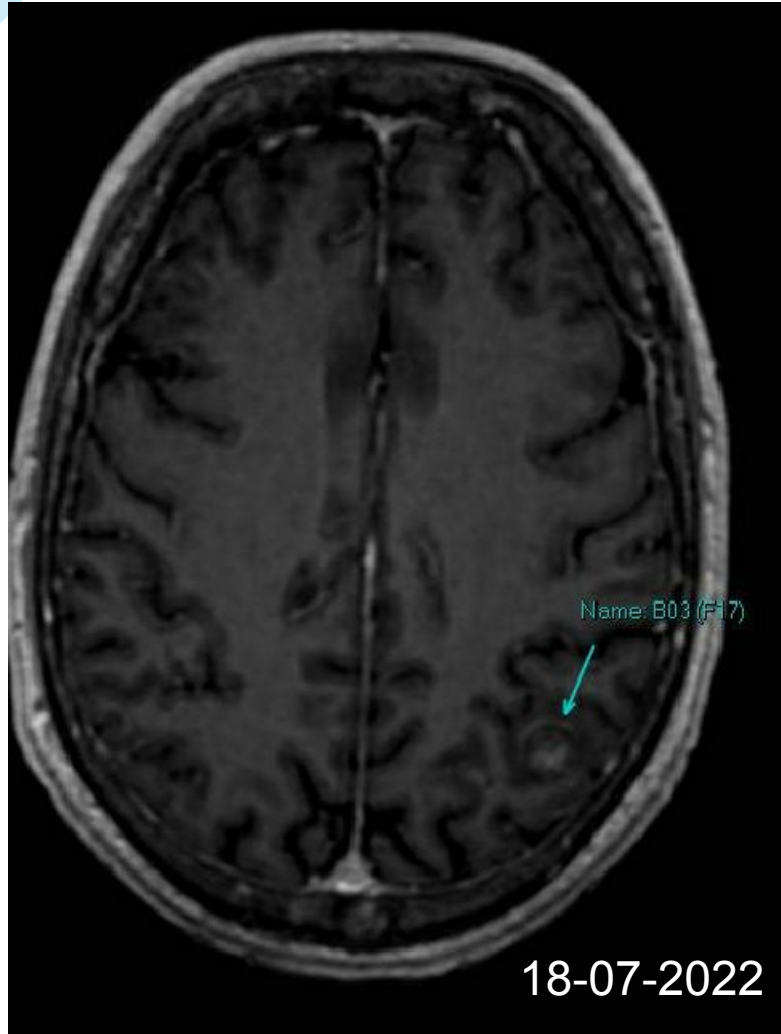
Checkpoint inhibitors



Hersentumoren



Checkpoint inhibitors bij hersenmetastasen van melanoom wel effectief



Waar gaan we naar toe?

- **Diagnostiek:**

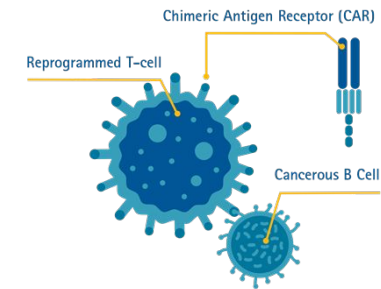
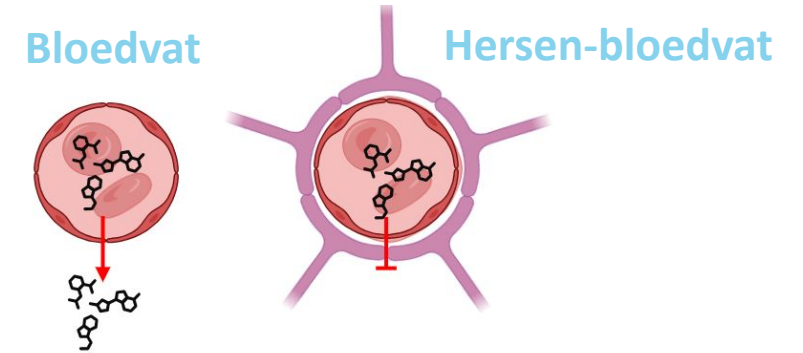
- Diagnose op basis van MRI beelden (voor de operatie, AI)
- Diagnose op weefsel (b.v. sequencing tijdens de operatie)

- **Neurochirurgie:**

- Door betere (wakkere) resectietechnieken minder tumor achterlaten

Waar gaan we naar toe?

- Medicamenteuze therapie:
 - Openen bloed-hersen barriere
 - Nieuwe targets
- Immunotherapie:
 - Nieuwe immunotherapiën (CAR-T, vaccins)
 - Immuncellen naar de tumor dirigeren (BiTe)
- Veel in ontwikkeling -> kostbaar
 - Ventoux3 van groot belang





12 september

