



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Recurrent glioblastoma in the era of molecular diagnostics: practice variation and practical implications

Opijnen, M.P. van

Citation

Opijnen, M. P. van. (2026, January 7). *Recurrent glioblastoma in the era of molecular diagnostics: practice variation and practical implications*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4286054>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4286054>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



APPENDICES

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Voordat we aan het schrijven van dit proefschrift begonnen, hadden we het idee dat er weinig uniformiteit bestond in de behandeling van recidief glioblastoom, en dat de rol van gerichte therapie beperkt is, laat staan die van routinematige WGS-diagnostiek. In dit proefschrift is getracht om de praktijkvariatie (deel 1), moleculaire diagnostiek (deel 2) en praktische implicaties van volledige genoomanalyse (*whole genome sequencing*, WGS, deel 3) in volwassen patiënten met een recidief glioblastoom te onderzoeken. Door deze onderwerpen te onderzoeken, hopen we bij te dragen aan hoogwaardige zorg voor deze patiënten in een tijd waarin moleculaire diagnostiek een steeds belangrijkere rol krijgt.

In **hoofdstuk 2** hebben we aangetoond dat er in de literatuur een gebrek is aan hoogwaardig bewijs voor het gebruik van *mapping* tijdens de re-resectie van een glioom. Door het systematisch beoordelen van de beschikbare literatuur stuiten we op de bevinding dat slechts 17% (10/58) van de geïnccludeerde artikelen informatie rapporteerde over wakkere/slapende setting of intra-operatieve *mapping* tijdens re-resectie. Bovendien gaven maar zes van deze tien studies details over het gebruik van *mapping*. Uiteindelijk vergeleek maar een studie de totale overleving van patiënten die een wakkere re-resectie ondergingen met die van patiënten die een slapende re-resectie ondergingen. Deze laatste studie bevatte patiënten met een glioom WHO graad 3-4 en liet geen significant verschil zien in totale overleving (hazard ratio 1.82, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.99-3.34) of in overleving na ziekteprogressie (hazard ratio 1.02, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.58-1.8).[1] Alles bij elkaar bezien is de belangrijkste beperking in de huidige literatuur dat details over intra-operatieve technieken ontbreken, of dat er niet gestratificeerd wordt tussen subgroepen patiënten. Daarom bleek een nauwkeurige evaluatie van de prognostische impact van *mapping* tijdens re-resectie, op basis van de resultaten van dit systematisch literatuuronderzoek, moeilijk om weer te geven. De noodzaak hiervan is echter extra belangrijk aangezien internationale richtlijnen weinig tot geen richting geven als het gaat om behandelbeslissingen voor recidief gliomen WHO graad 3-4.[2-4] Een tweede belangrijk argument is het bewijs dat er is bij nieuw gediagnosticeerde gliomen, waarbij intra-operatieve *mapping* bewezen bijdraagt aan betere overlevingskansen en minder neurologische complicaties.[5-8] Onze studie onderstreept het urgente belang van toekomstige, goed vormgegeven studies om de voorgenoemde beperkingen aan te pakken en om de kans op onderbehandeling in patiënten met een recidief glioom te minimaliseren. Gelukkig zijn er initiatieven onderweg met internationale studies zoals de RECMAP-studie (NCT06273176) en de RECSUR-studie (NCT06283927).

In **hoofdstuk 3** hebben we laten zien dat re-resectie van recidief glioblastoom onderhevig is aan praktijkvariatie, zowel onder als tussen Nederlandse specialisten op het gebied van neuro-oncologie. Door hen verschillende cases van een recidief glioblastoom voor te leggen en hen de simpele (hoofd)vraag voor te leggen of zij in die specifieke casus een re-resectie zouden voorstellen, hebben we geprobeerd om mogelijke praktijkvariatie in kaart te brengen. De vragenlijst werd ingevuld door 56 respondenten, waaronder 15 (27%) neurochirurgen, 26 (46%) neuro-oncologen, 2 (4%) internist-oncologen en 13 (23%) radiotherapeut-oncologen. De resultaten van deze studie waren verontrustend. In de afwezigheid van eenduidige richtlijnen bleek er een verband te bestaan tussen de voorkeur voor behandeling (wel of niet een re-resectie aanbevelen) en het specialisme van de respondent. In een van de cases bijvoorbeeld, raadde 73% van de neurochirurgen een re-resectie aan, terwijl een tegenovergestelde 73% van de radiotherapeut-oncologen een re-resectie afraadde. In totaal bleek er in twee van de vier cases onzekerheid over de juiste behandeling, waarbij neurochirurgen geneigd waren om re-resectie vaker aan te bevelen dan andere specialisten. Overigens werd er ook praktijkvariatie gezien binnen hetzelfde specialisme. De ene specialist bijvoorbeeld raadde re-resectie aan omdat “volledige resectie goed mogelijk is” terwijl een collega over dezelfde tumor sprekend een re-resectie afraadde “omdat het oncologische voordeel beperkt is”. Zoals gezegd zijn deze resultaten zorgelijk, en tegelijkertijd ook niet verrassend. Zorgelijk, omdat het overlevingsvoordeel van re-resectie[9] ongelijk wordt toebedeeld aan patiënten, afhankelijk van de voorkeur van de behandelaar. Ondertussen zijn gezondheidsprofessionals het eens over de noodzaak om praktijkvariatie te reduceren.[10] Tegelijkertijd zijn de resultaten van onze studie niet erg verrassend aangezien de psycholoog Daniel Kahneman al geconcludeerd heeft dat geneeskunde een beroep is met veel ruis (verschil in oordelen die identiek zouden moeten zijn). Kahneman betoogt dat dit fenomeen sterk gereduceerd zou kunnen worden door richtlijnen.[11] We voegen hier aan toe dat onze resultaten de cruciale functie van multidisciplinaire tumorbesprekingen onderstrepen.

In **hoofdstuk 4** illustreren we dat de bovengenoemde noodzaak voor (inter)nationale richtlijnen over recidief glioblastomen momenteel niet gehaald wordt. Van de twaalf Europese landen met nationale richtlijnen over de diagnose en behandeling van gliomen bij volwassenen (24% van de 50 Europese landen) gaven er negen enige aanbeveling(en) over de behandeling van recidief glioblastoom. Bovendien verschilden deze aanbevelingen sterk van elkaar. Wat betreft de rol van klinische onderzoeken in de recidiefsetting werd in vijf (42%) van de beschikbare richtlijnen overwogen om de patiënt te laten deelnemen in een klinisch onderzoek. Het is belangrijk om op te merken dat de beschikbaarheid van richtlijnen niet

synoniem wordt aan goede klinische zorg. Zoals in **hoofdstuk 3** is aangetoond, worden er zelfs in de aanwezigheid van nationale richtlijnen opmerkelijke verschillen tussen neuro-oncologie specialisten waargenomen als het gaat over re-resecties. Nationale richtlijnen sluiten dus niet per se het fenomeen van praktijkvariatie uit. Omgekeerd geldt hetzelfde: de afwezigheid van nationale richtlijnen betekent niet noodzakelijkerwijs dat de geleverde zorg suboptimaal is, zeker niet gelet op de beschikbaarheid van internationale richtlijnen. Belangrijker is dat het ontwikkelen van richtlijnen voorafgegaan moet worden door het verzamelen van meer bewijs over de recidiefsetting, aangezien het stijgende aantal richtlijnen momenteel niet parallel loopt met eenzelfde stijging in bewijskracht. Intensivering van het creëren van meer bewijs zou ook een onderscheid moeten maken tussen praktijkvariatie die ongewenst is en die niet per se ongewenst is. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of de beschikbaarheid van nationale richtlijnen correleert met klinische uitkomsten en met sociodemografische karakteristieken en economische status van landen, om de impact en oorzaken van ongewenste (inter)nationale praktijkvariatie verder te onderzoeken.

Een laatste voorbeeld van praktijkvariatie zagen we in **hoofdstuk 5**. Daar werd de variatie tussen laboratoria in *next generation sequencing* (NGS) van hooggradige diffuus gliomen bij volwassenen in Nederland onderzocht. Onze resultaten lieten zien dat de samenstelling van diagnostische NGS-panels in elk centrum verschillend was, met het aantal genen per panel variërend tussen de 12 tot 523. De verschillen waren nog meer uitgesproken wanneer getest werd om therapeutische aanknopingspunten te vinden in het geval van progressieve ziekte: ongeveer de helft van de centra test op genfusies en aantal mutaties per tumorcel (TMB). Ondanks dat verschillende centra uiteindelijk toch op dezelfde moleculaire informatie voor de primaire diagnose uitkomen na sequentieel, gelaagd testen, kan dit toch tijd- en kostenrovend zijn. Bovendien kan de praktijkvariatie in de testen voor therapeutische aanknopingspunten de patiëntselectie voor potentiële deelname aan onderzoek reduceren wanneer het testen voor aanknopingspunten achterwege wordt gelaten.[12, 13] Zonder de klinische impact van deze praktijkvariatie te hebben onderzocht, is het duidelijk dat in-huis ontwikkelde testen, gestandaardiseerde panels en routinematige toepassing van brede genpanels allemaal hun eigen voor- en nadelen hebben. Desalniettemin heeft het standaard toepassen van brede genpanels het tweeledige potentieel van het gelijktrekken van diagnostiek en het verbeteren van precisieoncologie.

In **hoofdstuk 6** werd het protocol van de GLOW-studie (*GLioblastoma targeted treatment Option maximization by Wgs*) gepresenteerd. Deze prospectieve

multicenter cohortstudie heeft als doel om te onderzoeken wat de haalbaarheid, validiteit, bruikbaarheid en waarde zijn van WGS-diagnostiek bij patiënten met een recidief glioblastoom. Dit maakt het mogelijk om eventuele nieuwe aanknopingspunten voor behandeling voor deze patiënten te ontrafelen. Door samenwerking tussen de Hartwig Medical Foundation en twaalf Nederlandse ziekenhuizen wordt een totaal van 235 patiënten met een eerste recidief van het glioblastoom geïnccludeerd. Dit onderzoek is geregistreerd onder het nummer NCT05186064.

De tussentijdse resultaten van de GLOW-studie werden besproken in **hoofdstuk 7**. Na inclusie van de eerste 100 patiënten werd een diagnostisch succespercentage van 81% gevonden. Op basis van deze 81 WGS-rapporten werd er bij 6 patiënten (7.4%) gerichte therapie gestart. De volgende gerichte therapieën werden gestart: abemaciclib (*CDK4/6*-remmer), dacomitinib (*EGFR*-remmer), entrectinib (*TRK*-/*ROS1*-/*ALK*-remmer) en erlotinib (3x, *EGFR*-remmer). De mediane behandelduur met deze experimentele behandelingen was 1.76 maanden (interkwartielafstand 1.44-2.14), met verdere progressie en bijwerkingen als redenen om de behandeling te staken. Verschillende factoren voor de slechte uitkomst wat betreft het starten van gerichte therapie kunnen worden geïdentificeerd. Zo werd de klinische implementatie van de WGS-resultaten bijvoorbeeld belemmerd door de veelvoorkomende opvatting van behandelend artsen dat ten tijde van het recidief, 'standaardbehandelingen' zoals lomustine en opnieuw temozolomide de voorkeur moeten hebben. Een aanzienlijk aantal keer werden de WGS-resultaten "bewaard voor eventuele nieuwe progressie". Een tweede belangrijke beperking voor het starten van gerichte behandeling in deze populatie met recidief glioblastoom was de volgende. Wanneer de behandelend arts eenmaal gerichte therapie wilde starten, werd het DRUP-team (*Drug Rediscovery Protocol*) benaderd en gevraagd om het specifieke medicijn voor deze specifieke patiënt beschikbaar te stellen. Echter, een van de criteria voor deelname aan de DRUP is 'meetbare ziekte' ten tijde van het starten van de behandeling. Omdat maximaal veilige resectie (oftewel: het wegsnijden van alle meetbare ziekte) het ultieme doel van neurochirurgische interventie is, werd onze patiënten met een recidief glioblastoom vervolgens geweigerd om deel te nemen aan de DRUP. Dit laatste heeft ertoe geleid dat wij een DRUP-achtig programma zijn gaan voorbereiden, specifiek bedoeld voor glioopatiënten om zo het gat te dichten tussen identificatie van behandelopties en beschikbare therapieën voor deze populatie. In de toekomst moeten de resultaten van dit project, *glioblastoma individualized molecular treatment program* (GLIMP) genoemd, middels een synergistisch effect de klinische implementatie van WGS-gebaseerde identificatie van behandelopties verbeteren.

In **hoofdstuk 8** werd het huidige klinische onderzoekslandschap bekeken om te onderzoeken wat de rol is van moleculaire biomarkers in onderzoeken naar de behandeling van recidief glioblastoom. Na het screenen van de database ClinicalTrials.gov vonden we dat 76% (181/237) van de huidige studies geen moleculaire criteria meeneemt in het ontwerp van de studie. In de overige 56 studies werden *EGFR*-amplificaties/-mutaties, *CDKN2A/B/C*-deletie, *CDK4/6*-amplificatie en *RB*-wildtype het vaakst onderzocht, net als de bijbehorende medicijnen abemaciclib en ribociclib. Onze studie liet zien dat de potentiële effectiviteit van gerichte behandeling momenteel nog niet vertaald wordt naar genomgedreven onderzoeken bij patiënten met recidief glioblastoom. Daarom betogen we een intensivering van genomgedreven onderzoeken in een poging om meer bewijs te leveren voor de (in)effectiviteit van gerichte behandeling en om dit kennishiaat te overbruggen. Een mooi voorbeeld is de N2M2-studie, een fase I/IIa-studie naar moleculair geselecteerde gerichte behandelingen.[14] De recent gepresenteerde resultaten van deze N2M2-studie (NCT03158389) laten klinische activiteit zien van temsirolimus in patiënten met mTOR-activatie, terwijl palbociclib geen klinische activiteit heeft in patiënten met *CDK4*-amplificatie of *CDKN2A/B*-codeletie. Op dit moment wordt het handelen naar potentiële aanknopingspunten voor behandeling bemoeilijkt door het toekennen van de juiste waarde aan een aanknopingspunt, het valideren daarvan, tumorheterogeniteit en het ontwerp van klinische onderzoeken.[15] Om deze uitdagingen te overkomen is veel inspanning nodig. Hiermee kan echter ook het kennishiaat wat betreft genomgedreven oncologie in glioblastoompatiënten overbrugd worden. Het huidige gebrek aan bewijs en resultaten uit het verleden moeten het zoeken naar nieuwe potentiële aanknopingspunten voor behandeling niet platleggen.

In **hoofdstuk 9** werd op basis van WGS-analyse de genetische predispositie voor glioblastoom bij volwassenen bestudeerd. In een niet-geselecteerd cohort van 98 patiënten werden in 11% (11/98) van de patiënten pathogene kiembaanvarianten (PGVs) gevonden. Deze PGVs werden in de volgende genen aangetroffen: *BRCA1*, *MSH6*, *PMS2*, *TP53*, *NF1* en *SUFU*. In acht van deze patiënten (73%) werd het vermoeden op causaliteit ondersteund door een tweede (somatische) afwijking en/of een matchend genoombreed mutatieprofiel. Onze studie liet zien dat kiembaanpredispositie een rol speelt in het ontstaan van glioblastoom bij volwassenen (zoals algemener bekend voor pediatrische gliomen), met *mismatch repair* deficiëntie als het belangrijkste mechanisme. Deze bevinding kan een aantal consequenties hebben en kan geïntegreerd worden in de discussie over de toepassing van WGS-diagnostiek. Ten eerste werden verschillende van de PGVs in predispositiegenen gevonden die steeds belangrijker zijn voor selectie van

(doelgerichte) therapie.[16-19] Ten tweede wordt op de meeste van de PGVs die in deze studie zijn gevonden niet getest in de meeste Nederlandse laboratoria, zoals we hebben gezien in **hoofdstuk 5**. Onze resultaten onderstrepen ook het belang van genetische counseling voorafgaand aan kiembaanonderzoek, met speciale aandacht voor *mismatch repair* deficiënties, zoals aanbevolen in de EANO-richtlijn over moleculaire testen bij gliomen bij volwassenen.[12] Terwijl het gebruik van uitgebreide genetische en genomische diagnostische testen toeneemt, gebeurt het vaker dan gedacht dat er PGVs gevonden worden.[20, 21] Uitgebreide genetische en genomische profilering van glioblastomen vereist dus een geïntegreerde benadering met goede verwijzing naar klinisch genetici.

In **hoofdstuk 10** werden de uitdagingen bediscussieerd die verbonden zijn aan het verkrijgen van toestemming voor WGS en het delen van die data van patiënten met een (recidief) glioblastoom. Het toegenomen gebruik van WGS in de neuro-oncologie voor diagnostische en onderzoeksdoeleinden vraagt om een hernieuwd gesprek over het afnemen van geïnformeerde toestemming en over overheidsstructuren voor het delen van persoonlijke gezondheidsdata, zoals de bevindingen uit **hoofdstuk 9** laten zien. Er is op dit moment geen consensus over hoe toestemming voor WGS moet worden afgenomen in deze populatie. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht welke vormen van toestemmingsmodellen er in de literatuur worden voorgesteld en wat hun inhoud is. Aangezien (recidief) glioblastoom wordt gekenmerkt door de zeldzaamheid van de ziekte, de extreem slechte prognose en de impact op cognitieve vermogens, stelden we voor dat het afnemen van geïnformeerde toestemming voor deze patiënten op maat gemaakt moet worden. Een gecombineerd model van specifieke en gelaagde toestemming werd voorgesteld, en tegelijkertijd moeten overheidsoverstijgende oplossingen ontwikkeld worden om breder gebruik van genomische data en internationale samenwerkingen mogelijk te maken.[22] Het is belangrijk om te begrijpen hoe patiëntkarakteristieken invloed hebben op patiëntvoorkeuren wat betreft het geïnformeerd worden over WGS-bevindingen, wat vervolgens weer invloed kan hebben op categorisatie op basis van relevantie bij gelaagde toestemming.

AANBEVELINGEN VOOR DE TOEKOMST

Het bewijs uit de **hoofdstukken 2 tot en met 10** samennemend, concluderen we dat de reis van een patiënt met een recidief glioblastoom onderhevig is aan praktijkvariatie in diagnostiek en behandelingen, waarin de klinische implementatie van WGS-resultaten in de context van precisieoncologie momenteel weinig steun

heeft van behandelend artsen, vergezeld door enkele ethische bezwaren die overwogen moeten worden. Een andere belangrijke conclusie dat routinematige WGS-analyse de (toekomstige) patiënt zou kunnen helpen, aangezien WGS – dat bewezen snel en haalbaar is in onze populatie – een groot potentieel heeft om niet alleen veel nieuwe kennis te creëren over de biologie van glioblastomen, maar ook om nieuwe aanknopingspunten voor behandeling te ontdekken.

De resultaten van dit proefschrift leiden tot de volgende aanbevelingen voor de toekomst. Ten eerste moedigen we toekomstige studies naar het overlevingsvoordeel van re-resectie en de ontwikkeling van predictiemodellen aan om beter onderscheid te kunnen maken welke individuele patiënten baat kunnen hebben van (*mapping*-gestuurde) re-resectie. Dit kan praktijkvariatie in re-resectie verminderen en kan het concept van precisieoncologie verder verbeteren. Tegelijkertijd, terwijl de kosten blijven dalen, zou routinematige WGS-diagnostiek een belangrijkere rol moeten krijgen bij recidief glioblastoom. Er zijn verscheidene voordelen van WGS, met aan de diagnostische kant de uniformiteit en volledigheid en met aan de wetenschappelijke kant de toenemende tumorspecifieke kennis. In een poging om de toegang tot gerichte behandelingen voor patiënten met een recidief glioblastoom te faciliteren, zijn we erop gebrand om de voorgenoemde GLIMP-studie in de nabije toekomst te starten. We zijn ervan overtuigd dat deze patiënten gelijke kansen verdienen, erkennend dat dit type tumor specifieke kenmerken en bijbehorende obstakels kent. Daarom staan we op het punt een tweede project te starten, namelijk het in kaart brengen van de opvattingen en overtuigingen van individuele specialisten in de neuro-oncologie met betrekking tot de klinische implementatie van op WGS-gebaseerde behandeling. Wat zijn de ideeën, gedachten en aannames achter de terughoudendheid om gerichte behandeling te verkiezen boven ‘standaard’ behandeling? Ten slotte zijn er meer studies met moleculair afgestemde gerichte behandelingen nodig om targetspecifiek bewijs voor effectiviteit te verzamelen. Recent zijn hier enkele succesvolle voorbeelden bij andere glioompopulaties over gepubliceerd.[23, 24]

Dit proefschrift begon met de opmerking dat er “eigenlijk altijd iets is wat een arts kan doen voor de patiënt”, verwijzend naar symptoommanagement en palliatieve zorg. Aan het eind van dit proefschrift zouden we nu kunnen concluderen dat ‘alles doen’ in termen van diagnostiek en behandelingen opnieuw gedefinieerd moet worden zodra WGS en op WGS-gebaseerde behandelingen toegepast worden in de klinische praktijk. Gelukkig wordt de wetenschap gekenmerkt door nieuws-gierigheid en niet door cynisme, wat ons hoopvol maakt voor de toekomst, waarin nieuwe en effectieve behandelingen voor patiënten met recidief glioblastoom ontdekt zullen worden. Een lange weg ligt er voor, maar des te groter is het potentieel.

REFERENTIES

1. Voisin MR, Zuccato JA, Wang JZ, et al. Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Retrospective Case Control Study. *World Neurosurg.* 2022;166:e624-e31.
2. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86.
3. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
4. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(4):403-26.
5. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2559-65.
6. Saito T, Muragaki Y, Tamura M, et al. Awake craniotomy with transcortical motor evoked potential monitoring for resection of gliomas within or close to motor-related areas: validation of utility for predicting motor function. *J Neurosurg.* 2022;136(4):1052-61.
7. Bu LH, Zhang J, Lu JF, et al. Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2021;44(4):1997-2011.
8. Gerritsen JKW, Zwarthoed RH, Kilgallon JL, et al. Effect of awake craniotomy in glioblastoma in eloquent areas (GLIOMAP): a propensity score-matched analysis of an international, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2022;23(6):802-17.
9. Ringel F, Pape H, Sabel M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol.* 2016;18(1):96-104.
10. Cook DA, Pencille LJ, Dupras DM, et al. Practice variation and practice guidelines: Attitudes of generalist and specialist physicians, nurse practitioners, and physician assistants. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191943.
11. Kahneman D, Sibony O, Sunstein C (2021) Noise: A Flaw in Human Judgment. William Collins, London, pp 273-286.
12. Capper D, Reifenberger G, French PJ, et al. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):813-26.
13. Kothari S, Dusenbery AC, Doucette A, et al. RNA fusion transcript panel identifies diverse repertoire of fusions in adult glioma patients with therapeutic implications. *Neurooncol Pract.* 2023;10(4):370-80.
14. Wick W, Dettmer S, Berberich A, et al. N2M2 (NOA-20) phase I/II trial of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed non-MGMT hypermethylated glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):95-105.
15. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell.* 2017;168(4):584-99.
16. Arrieta VA, Dmello C, McGrail DJ, et al. Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment. *J Clin Invest.* 2023;133(2).

17. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *J Clin Oncol.* 2016;34(19):2206-11.
18. de Gooyer PGM, Verschoor YL, van den Dungen LDW, et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30(11):3284-90.
19. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
20. Koster R, Schipper LJ, Giesbertz NAA, et al. Impact of genetic counseling strategy on diagnostic yield and workload for genome-sequencing-based tumor diagnostics. *Genet Med.* 2024;26(2):101032.
21. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell.* 2018;173(2):355-70.e14.
22. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):13-20.
23. Colman H, Lombardi G, Wong E, et al. LTBK-01. Phase 3 STELLAR study shows eflornithine improves overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients with recurrent 2021 WHO astrocytoma, IDH-mutant grade 3. *Neuro-Oncology.* 2024;26(Supplement_8):viii1-viii.
24. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023;389(7):589-601.