

# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

Targeted therapies en de TRAIN studie

NF1 netwerkdag 21-03-2022

**Christine Noordhoek, arts-onderzoeker**

**Dr. Walter Taal, neuroloog**



# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## Kliniek

Congenitaal aanwezig, snelle groei m.n. op kinderleeftijd en afname na puberteit

Bij ~50% van de NF1 patiënten aanwezig

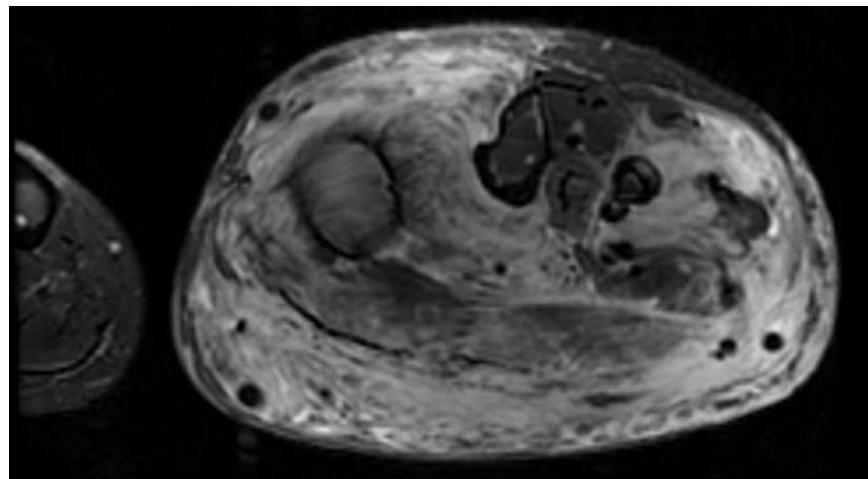
Twee typen:

# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## Kliniek

Twee typen:

- **Diffuus**
  - Soms met hypertrofie, hyperpigmentatie en/of hypertrichose
  - Met name cosmetisch belastend

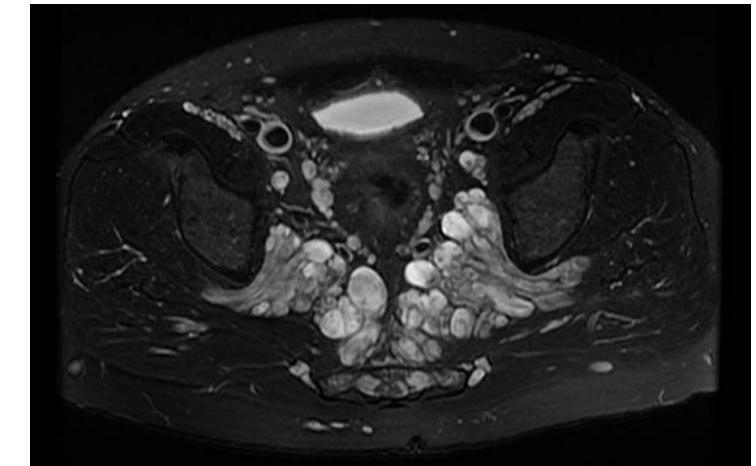


# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## Kliniek

Twee typen:

- Diffuus
- **Nodulair dieper gelegen/spinaal**
  - Soms bedreigende lokalisatie zoals in de hals (compressie ademweg)
  - of wervelkolom (myelumcompressie)



# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## Ontstaan

“Second hit” NF1 in schwann cellen

Muismodel:

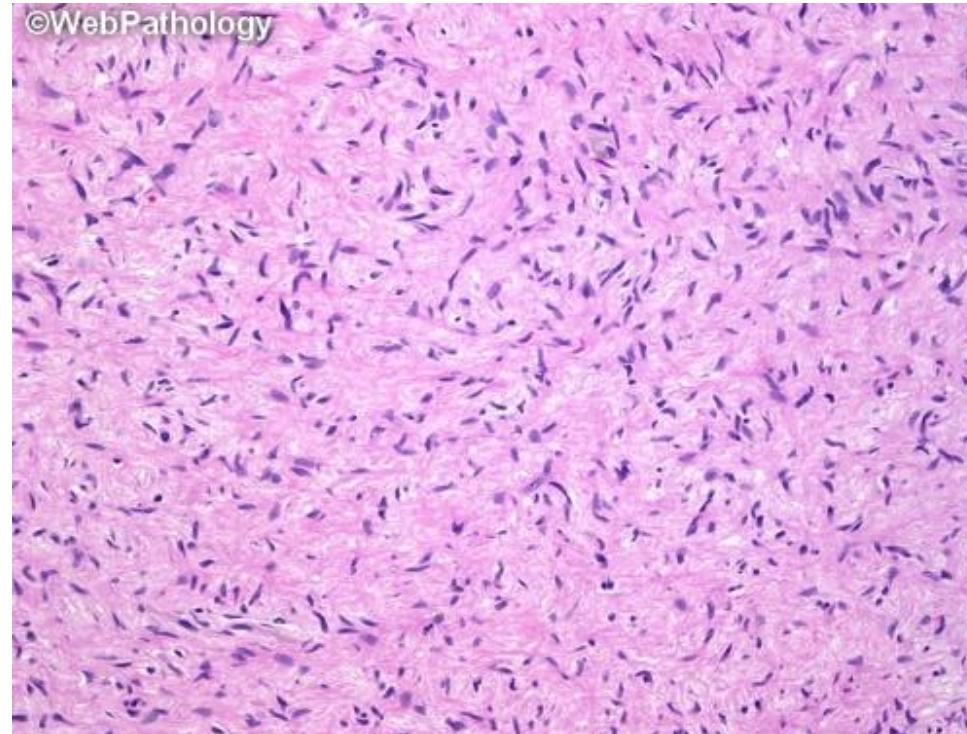
- NF1 functie verlies (-/-) in immature en precursor schwann cellen  
→ snelle ontwikkeling plexiforme neurofibromen
- NF1 functie verlies (-/-) in mature schwann cellen  
→ zelden ontwikkeling plexiforme neurofibromen, zeer traag
- “window of opportunity” voor ontwikkelen van plexiforme neurofibromen daarom voor de geboorte

# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## Histologie

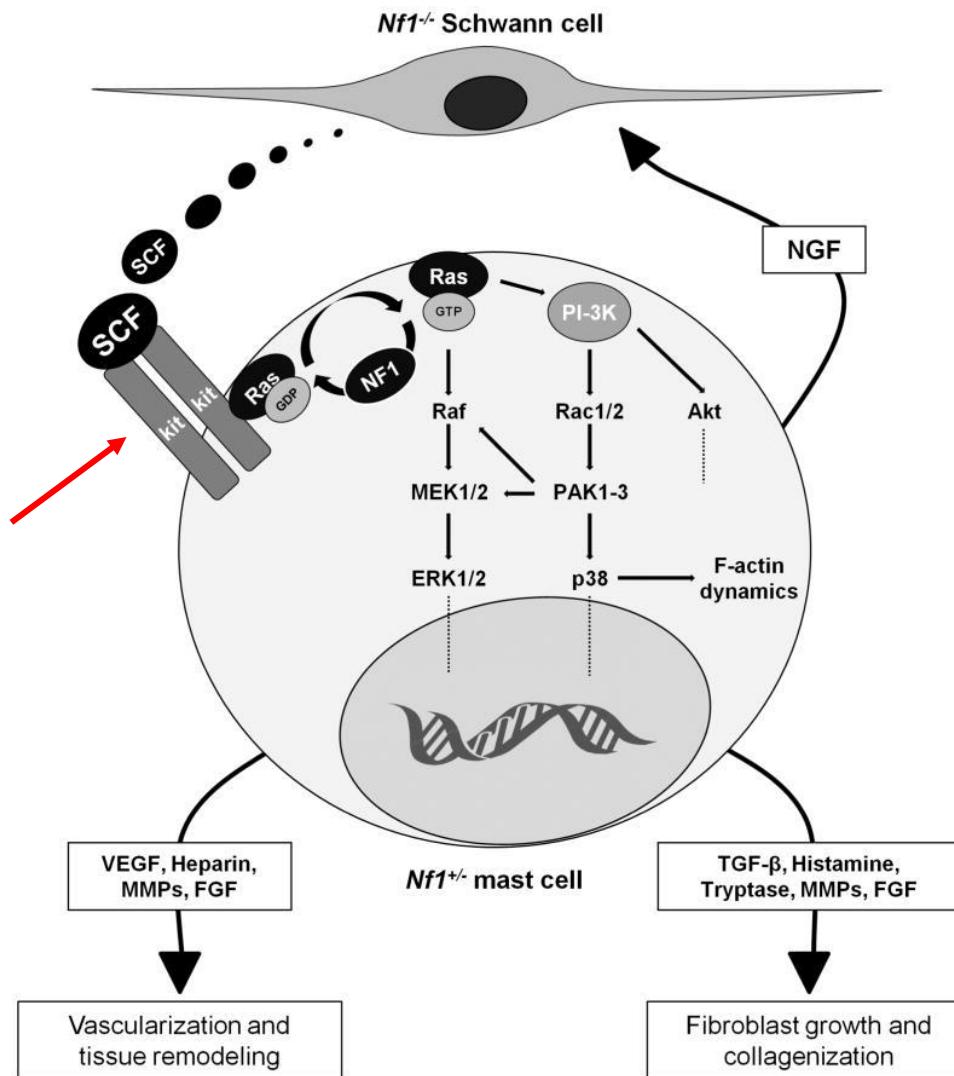
O.a.

- Schwann cellen (NF1 -/-)
- Fibroblasten (NF1 +/-)
- Endotheliale cellen
- Perineurale cellen
- Mast cellen



# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

De rol van mest cellen?

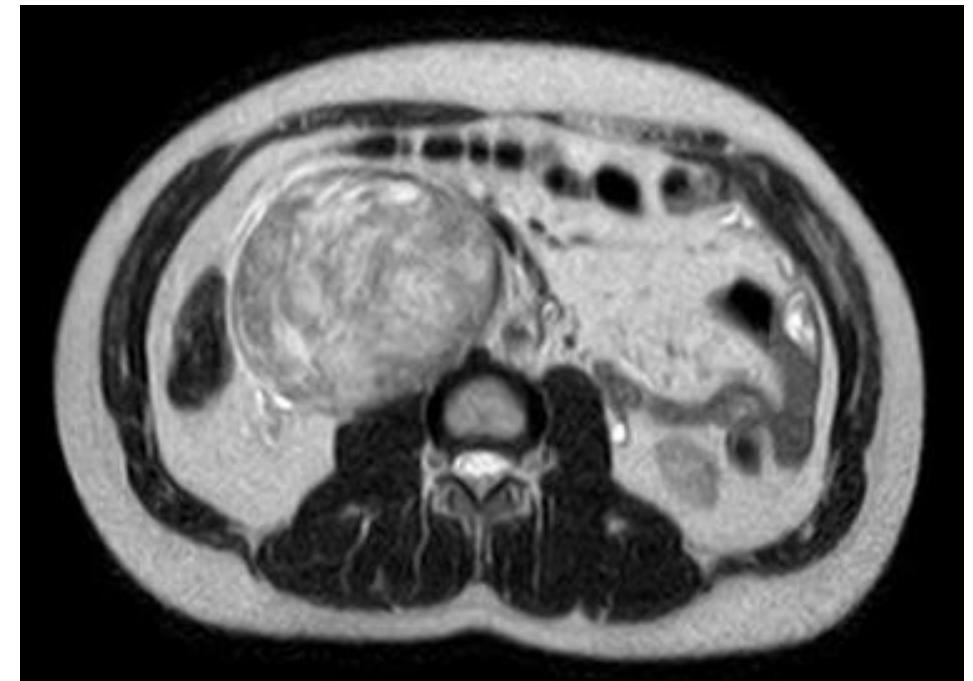


# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## MPNST

**MPNST : malignant peripheral nerve sheath tumour**

- 8-13% lifetime risico op het ontwikkelen van een MPNST bij NF1
- Meestal tussen 20<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> levensjaar
- 5-jaars overleving slechts 21%



# MALIGNE TRANSFORMATIE

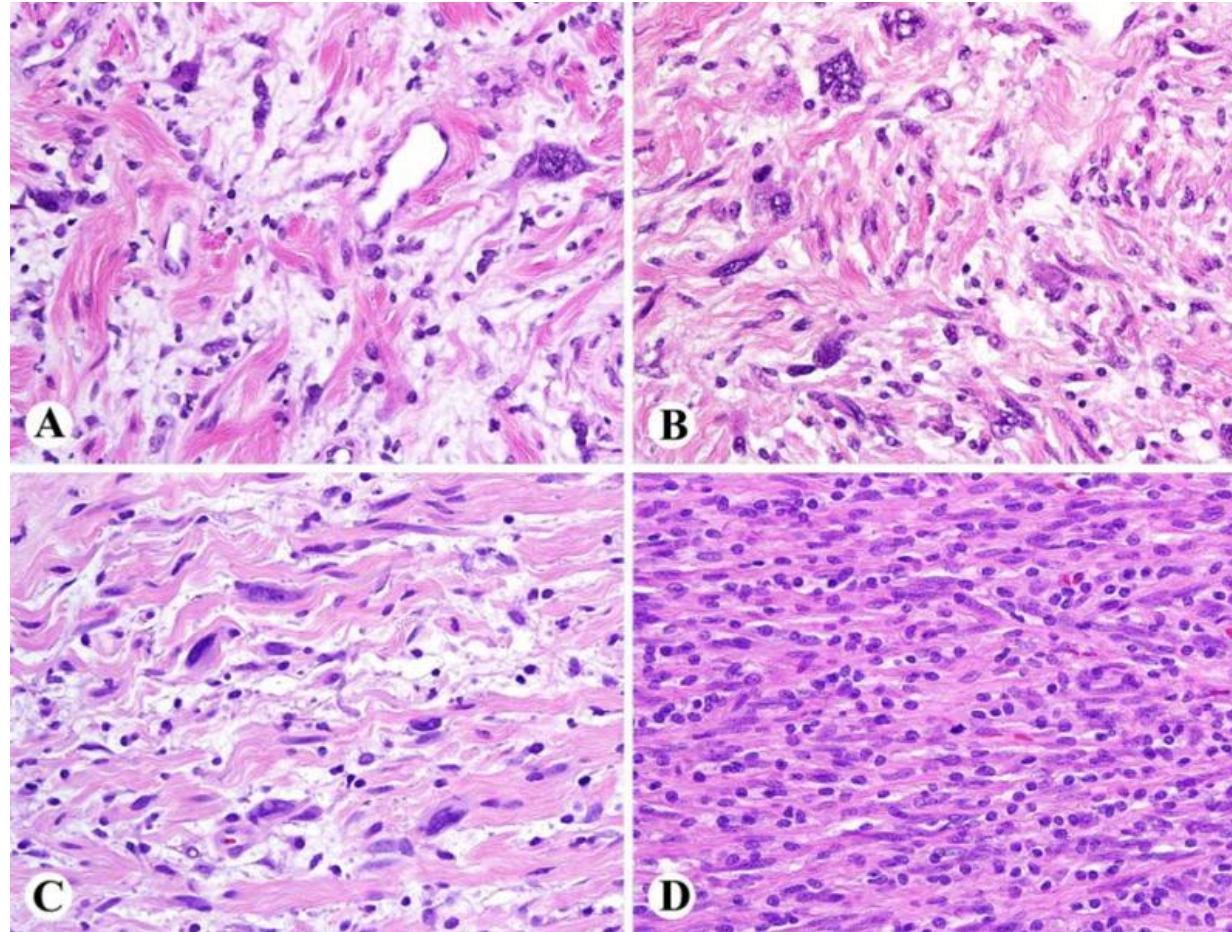
## Histopathologie

Kenmerken van maligne transformatie:

- Atypische kernen
- Hypercellulariteit
- Mitose activiteit
- Necrose

# MALIGNE TRANSFORMATIE

## Histopathologie

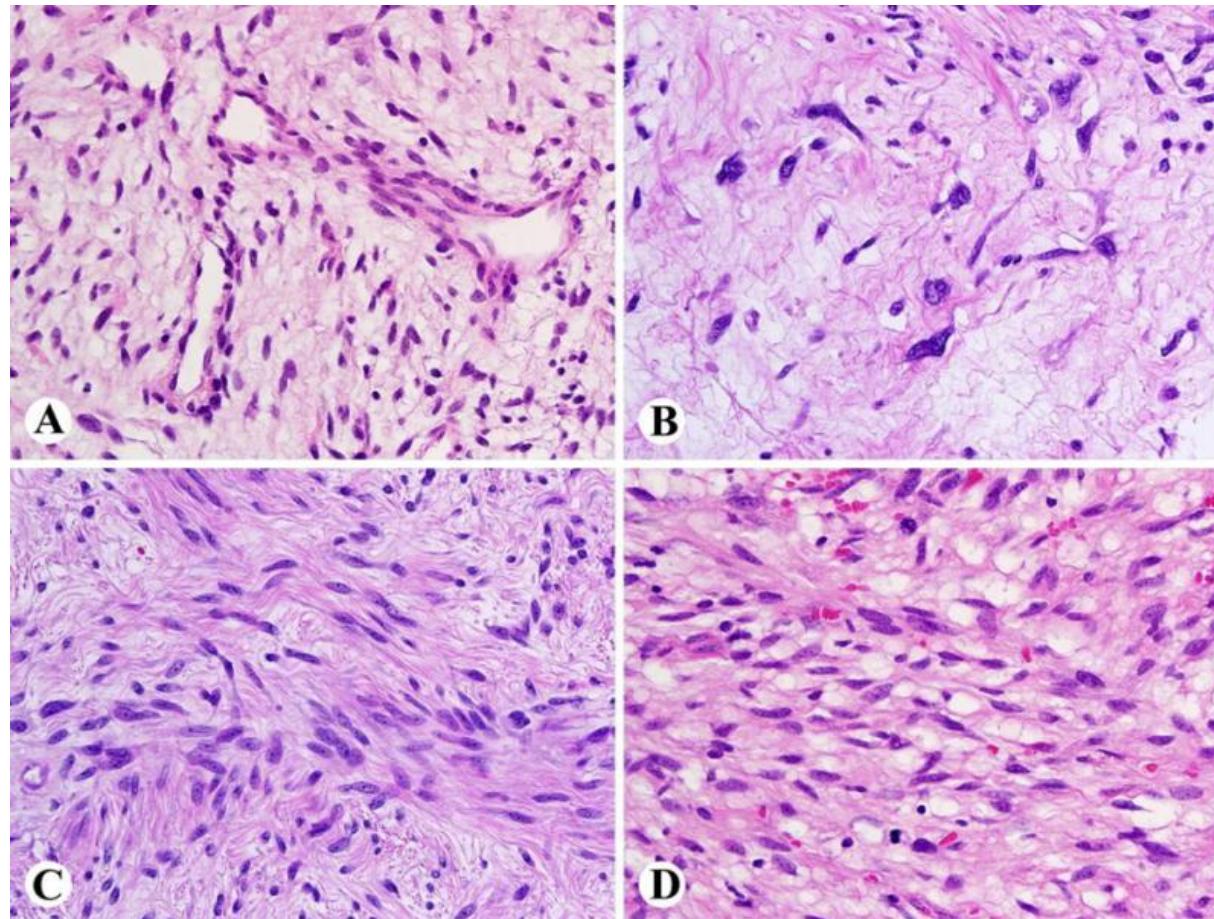


A-C= neurofibroom met atypische kernen

D= hypercellulariteit

# MALIGNE TRANSFORMATIE

## Histopathologie



ANNUBP:

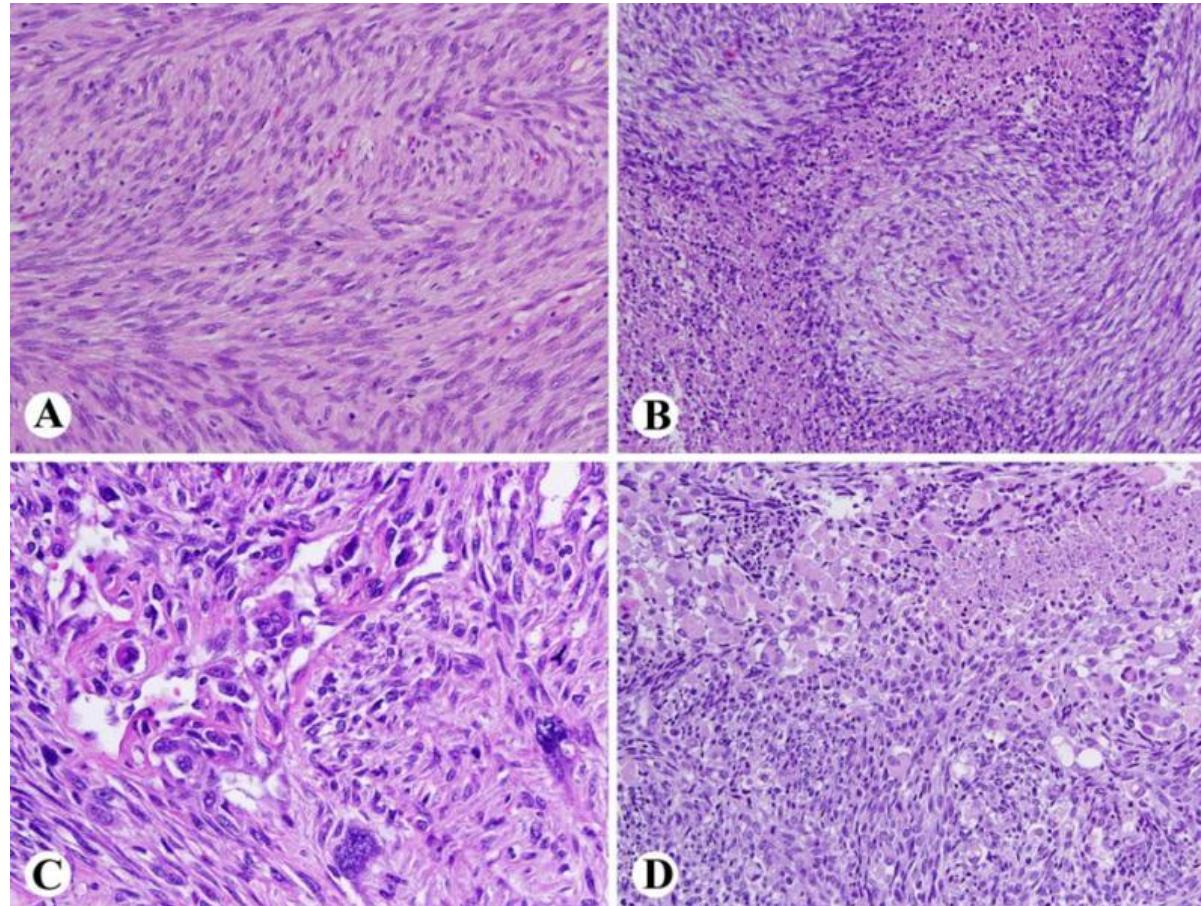
Atypical neurofibomatous tumor of uncertain biological potential (D)

Minimaal 2 kenmerken:

- Atypische kernen
- Verlies van neurofibroom architectuur
- Hypercellulariteit
- Enige mitose activiteit

# MALIGNE TRANSFORMATIE

## Histopathologie



### MPNST:

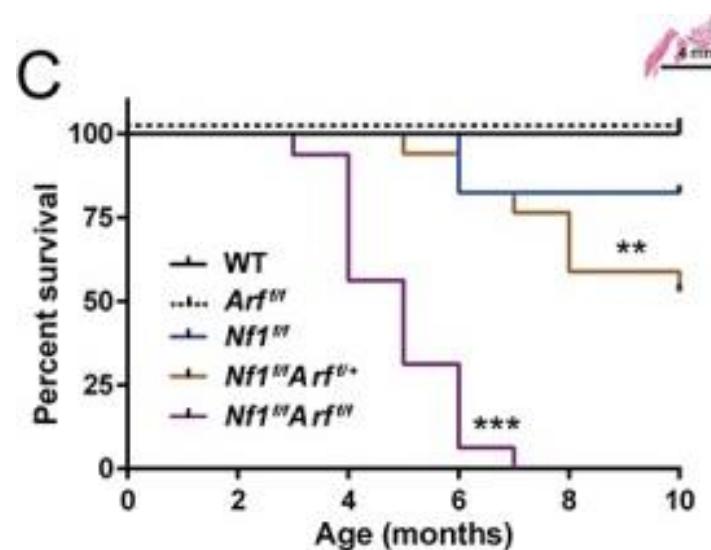
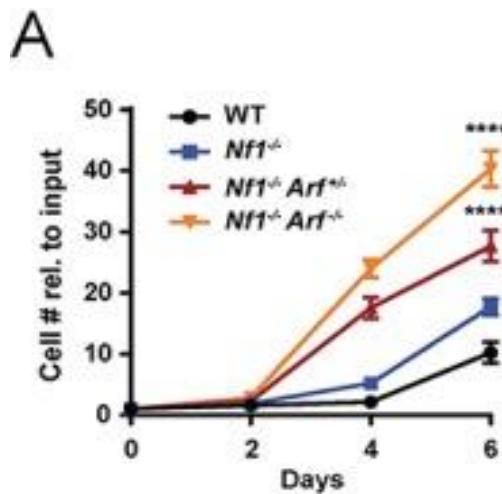
- Kenmerken zoals ANNUPB
- Hoge mitose activiteit
- +/- necrose

# MALIGNE TRANSFORMATIE

## Ontstaan

In 60-80% van de MPNST wordt homozygote CDKN2A deletie gevonden

CDKN2A alternate reading frame (Arf) is een gatekeeper tumor supressor en voorkomt progressie van PNF  
Ablatie van NF1 en Arf in schwann cellen → ontwikkeling ANNUPB en progressie tot MPNST





# PLEXIFORME NEUROFIBROMEN

## Behandeling

Alleen als symptomatisch

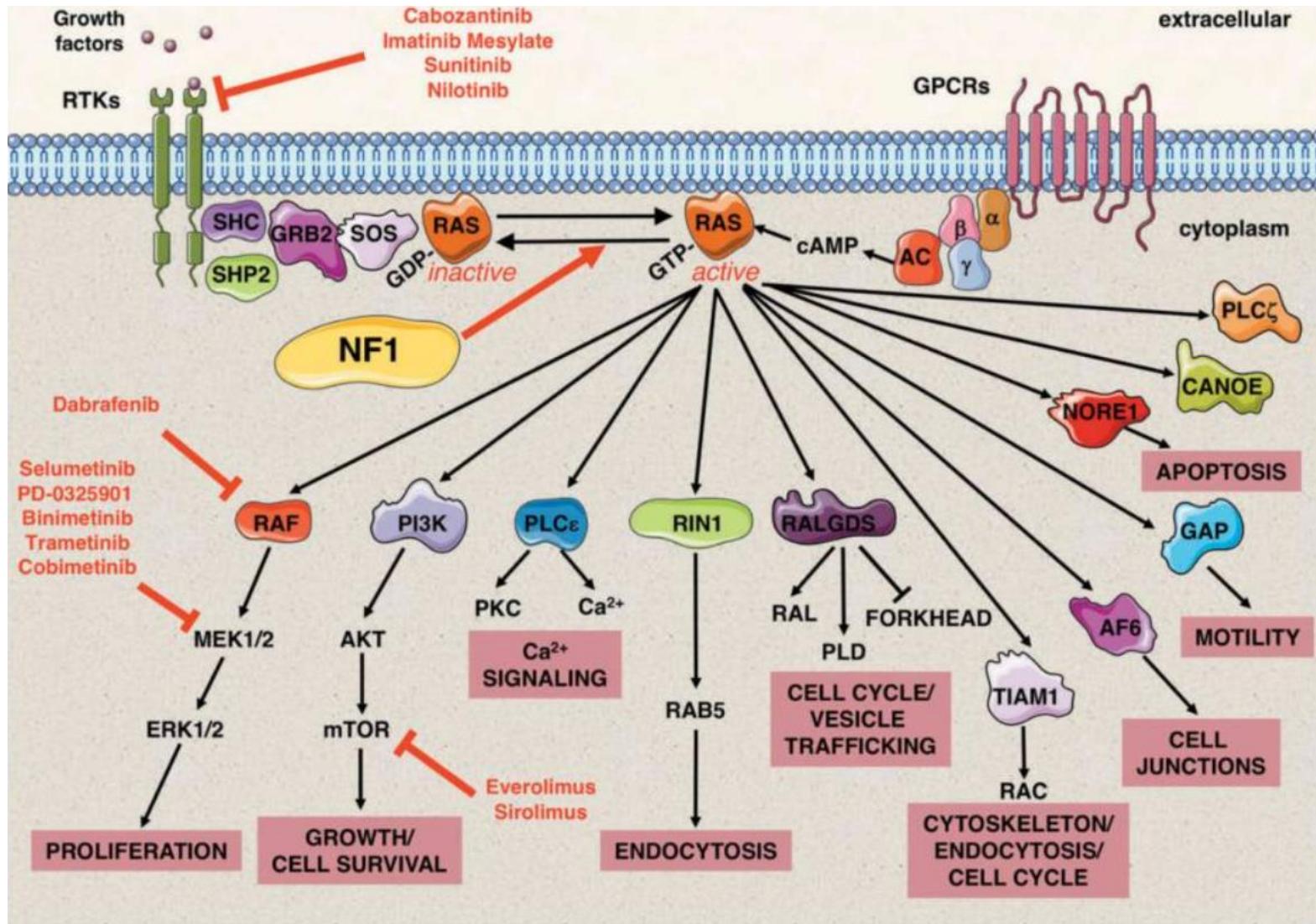
Radiotherapie gecontra-indiceerd (hoog risico op secundaire maligniteit)

Chirurgisch – soms moeilijk/onmogelijk

Medicamenteus?

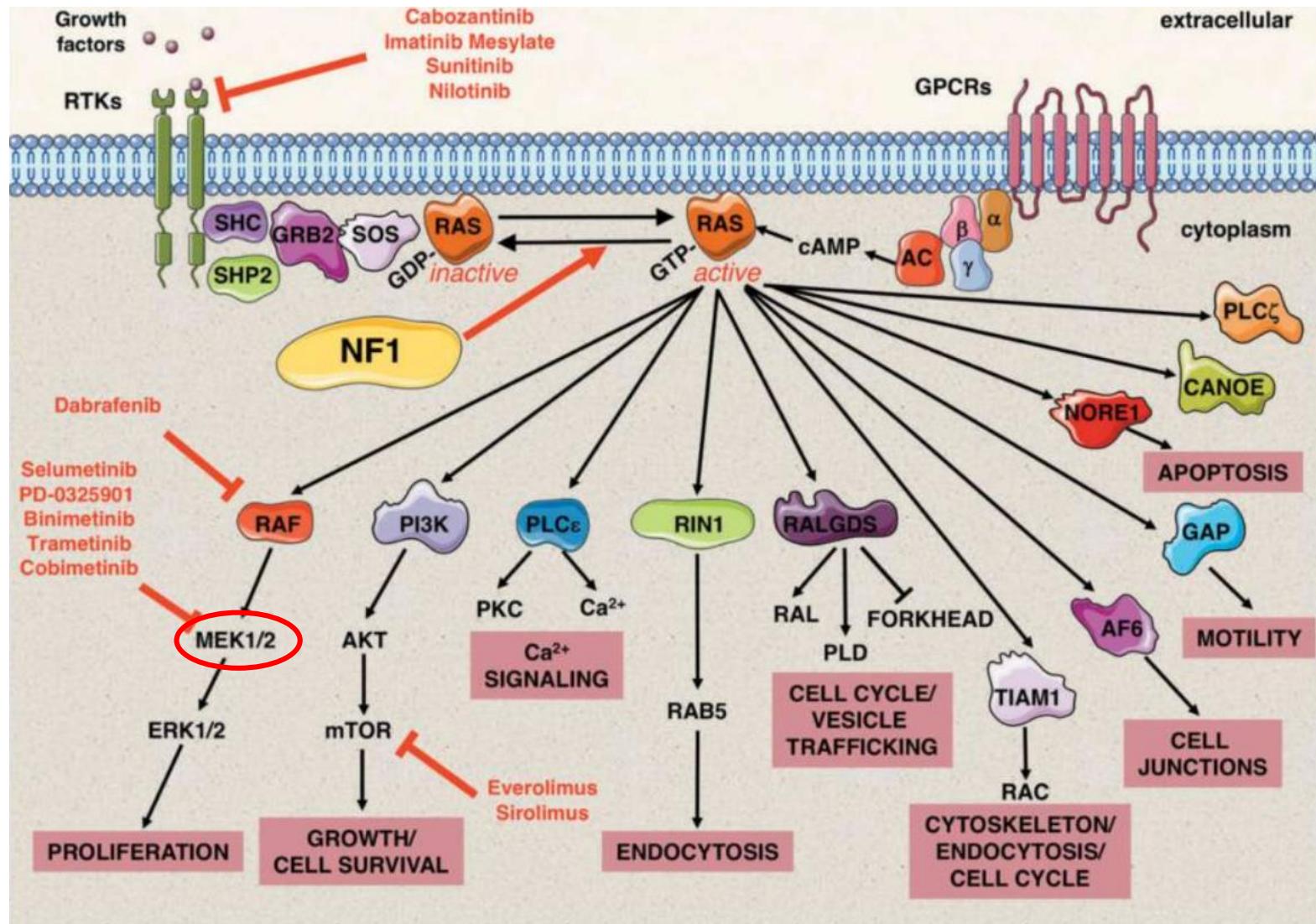
# TARGETED THERAPIES

Mirdametinib=



# TARGETED THERAPIES

Mirdametinib=



# MEK-INHIBITORS

## Selumetinib bij kinderen

Fase I en II studies gepubliceerd in NEJM

50 NF1 kinderen met inoperabel PNF

70% partiële respons (>20% volumeafname)

B Patient 20



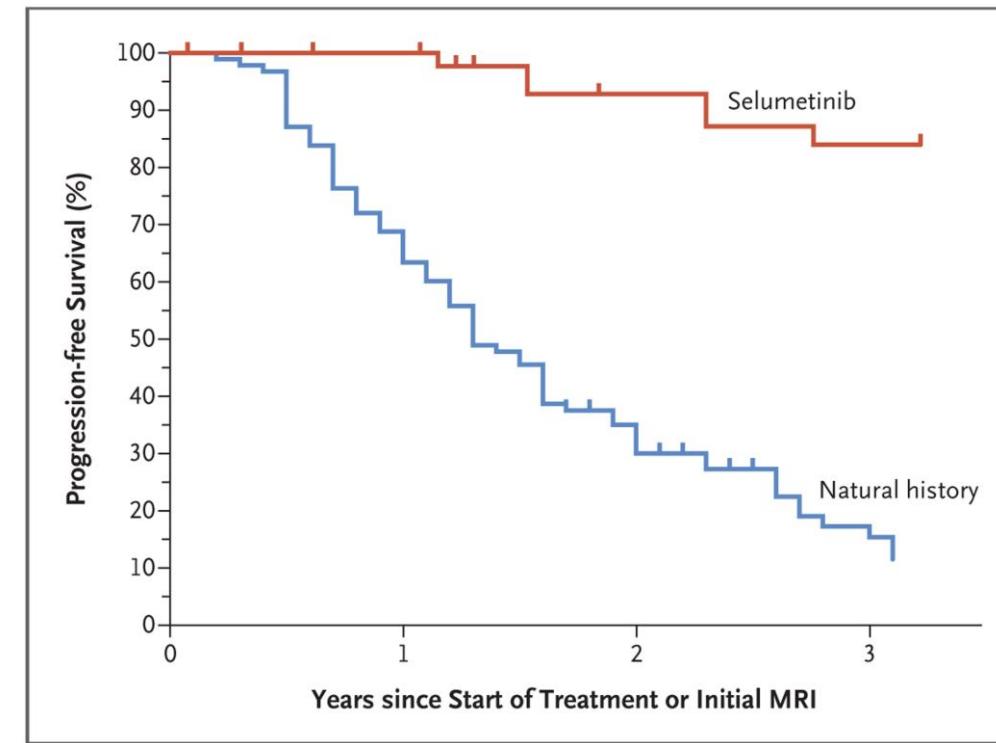
# MEK-INHIBITORS

## Selumetinib bij kinderen

84% progression-free survival 3 jaar na start van de behandeling

Rapporteren ook

- Reductie van pijn
- Verbetering in QoL
- Verbetering motorische functie



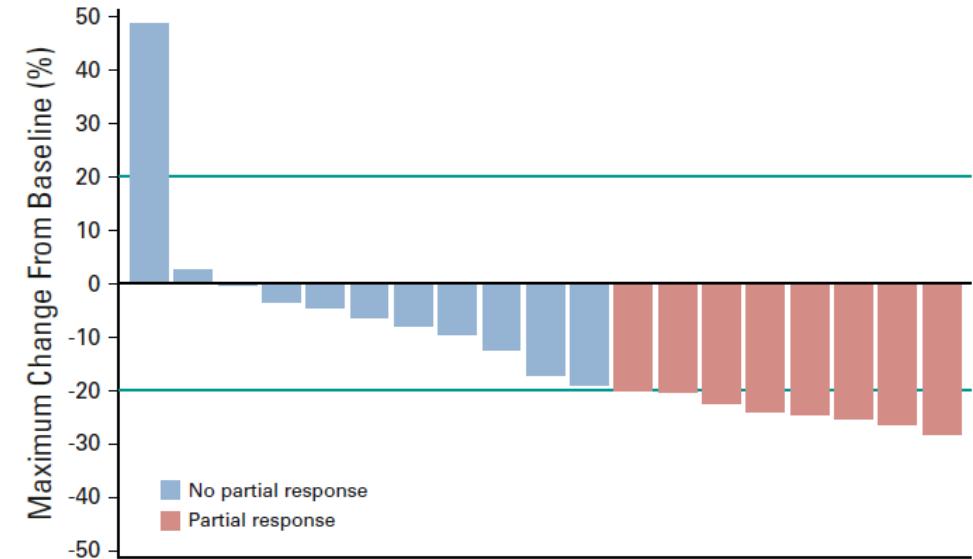
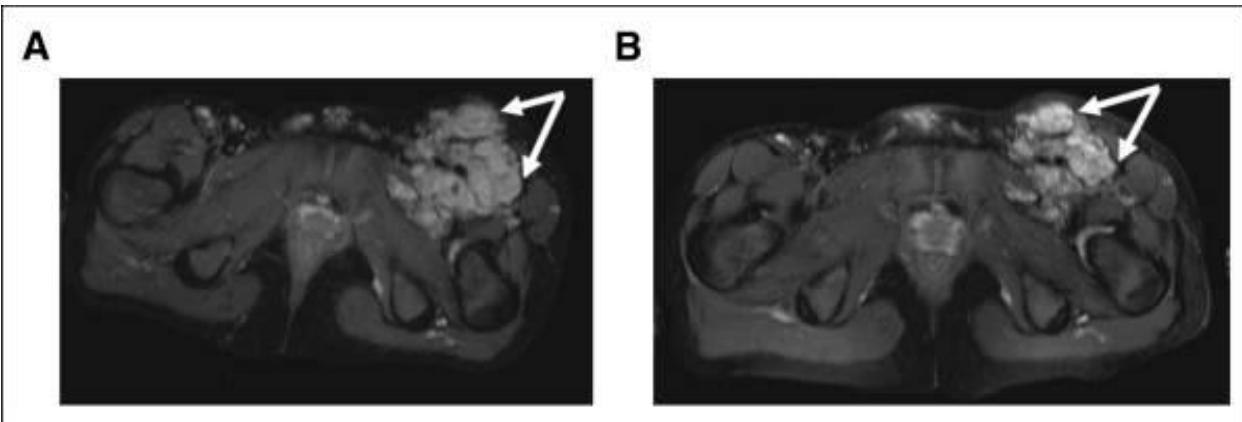
# MEK-INHIBITORS

## Mirdametinib bij volwassenen

Fase II studie met 19 volwassenen

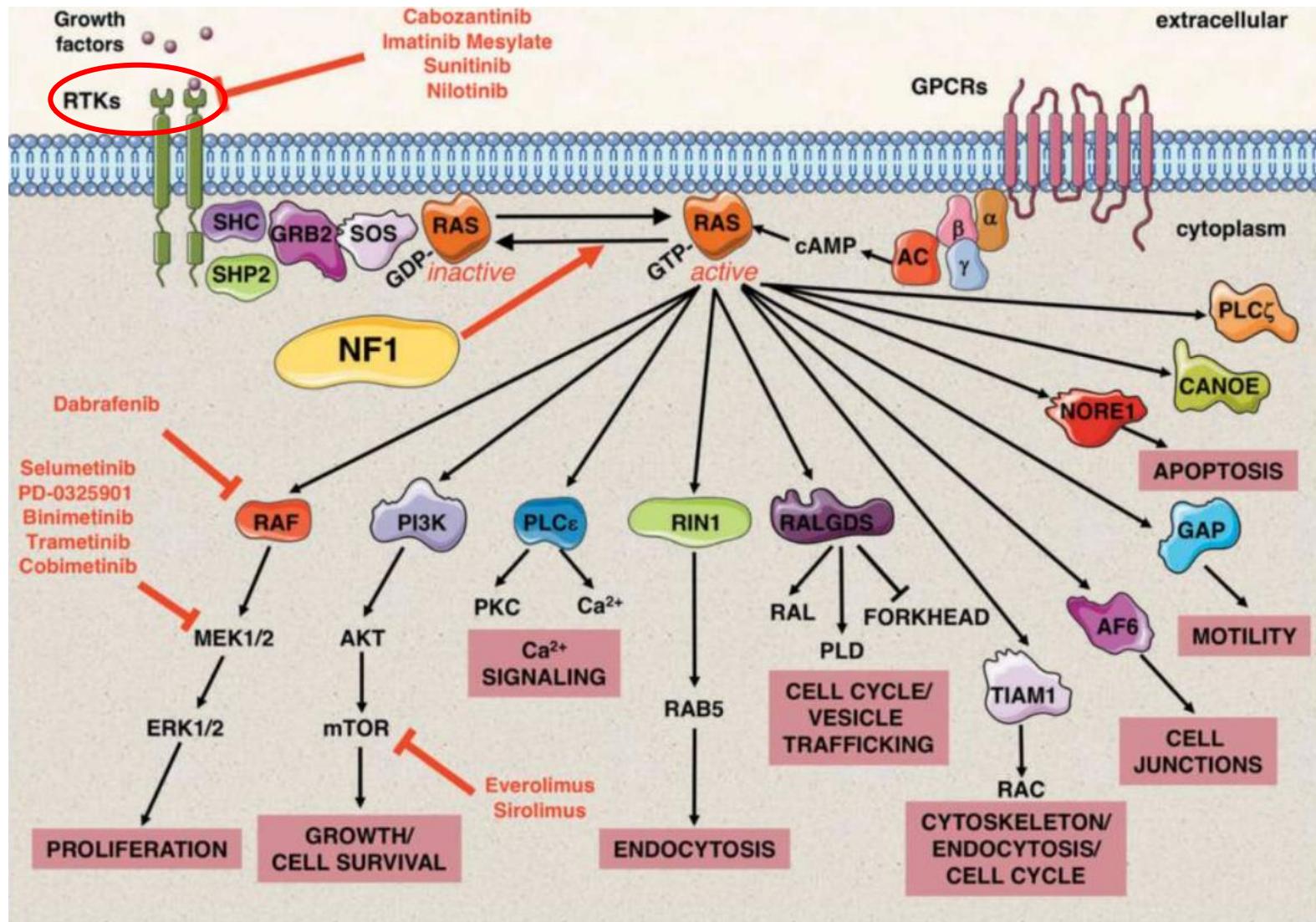
Mirdametinib op 3-week on/1-week off schema

42% partiële respons (20% volumeafname)



# TARGETED THERAPIES

Mirdametinib=

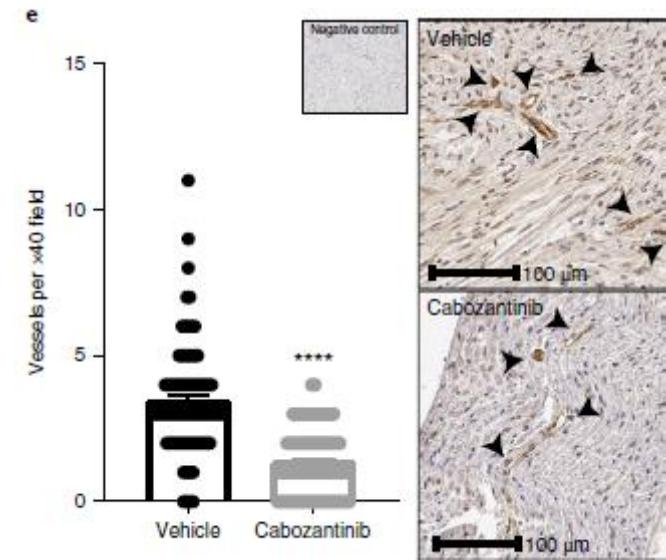
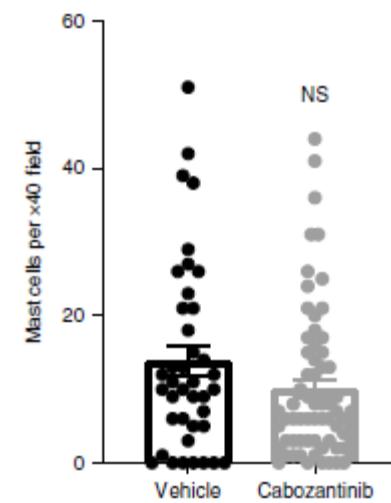
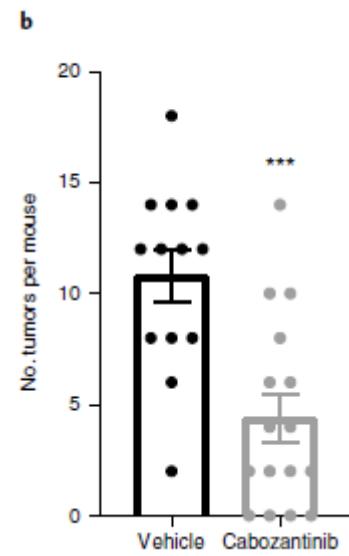


# RTK INHIBITORS

## Cabozantinib

Remt tyrosinekinase-activiteit van receptoren betrokken bij neoangiogenese en tumorgroei.

Muismodel:



# RTK INHIBITORS

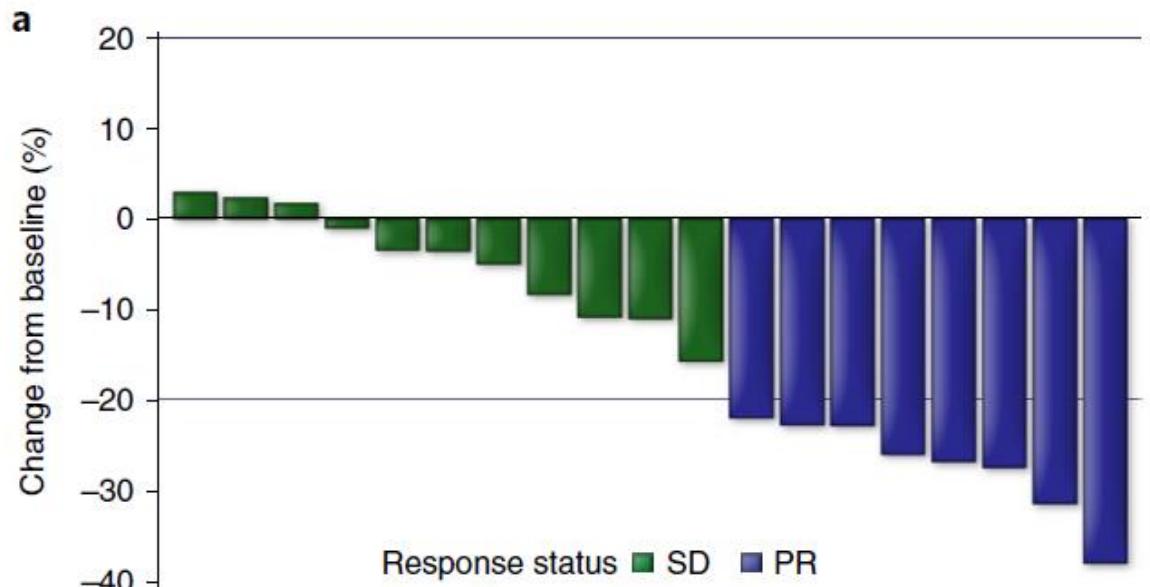
## Cabozantinib

Fase II studie met 19 volwassenen

- 42% (8 patiënten) had partiële respons (>20% afname tumor volume)
- 11 patiënten bleven stabiel, 0 progressie
- Mediane afname tumorvolume van ~16%

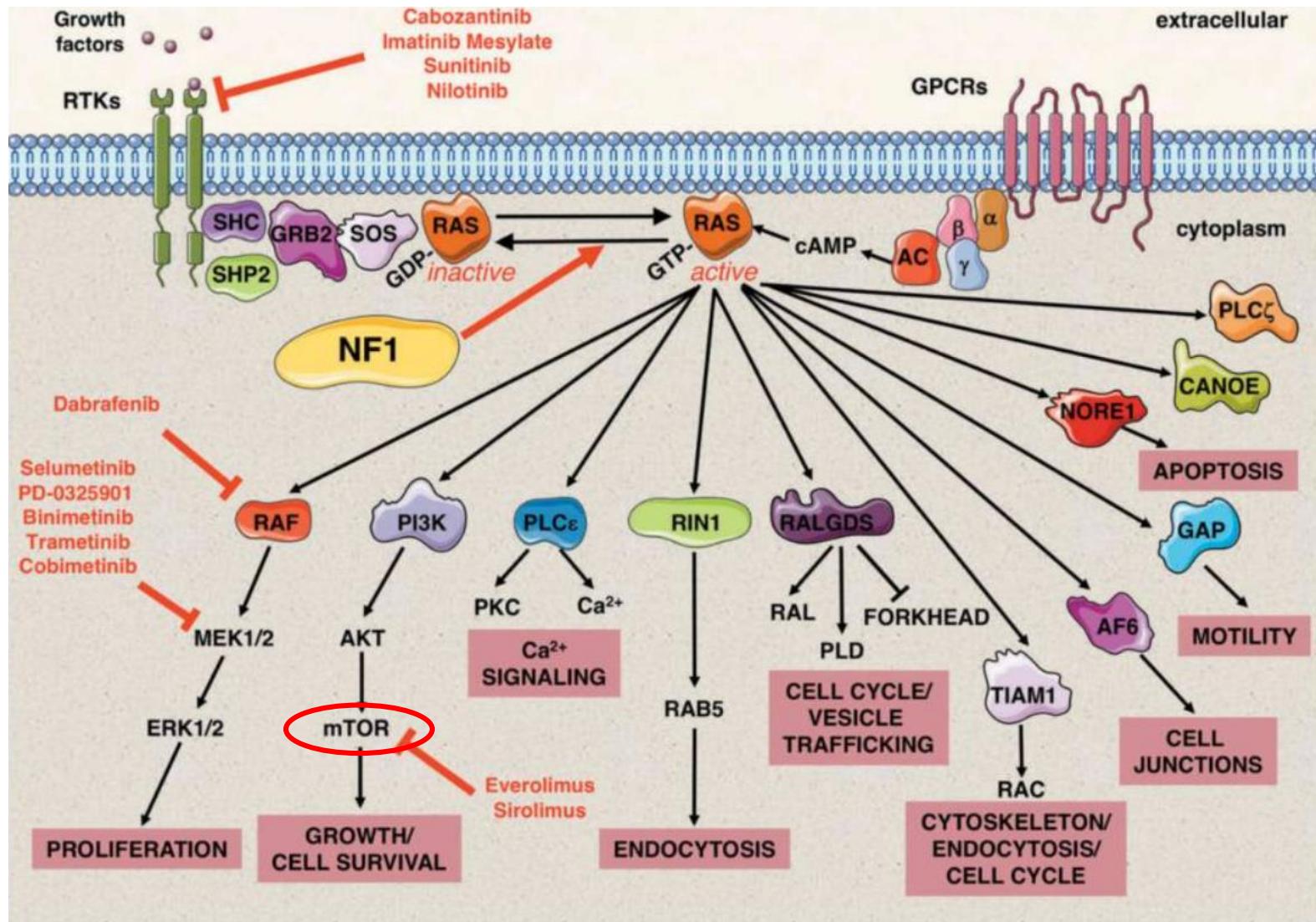
Toxiciteit:

- Hand-voet ziekte
- Hypertensie
- Neutropenie
- Huidinfectie
- Braken



# TARGETED THERAPIES

Mirdametinib=



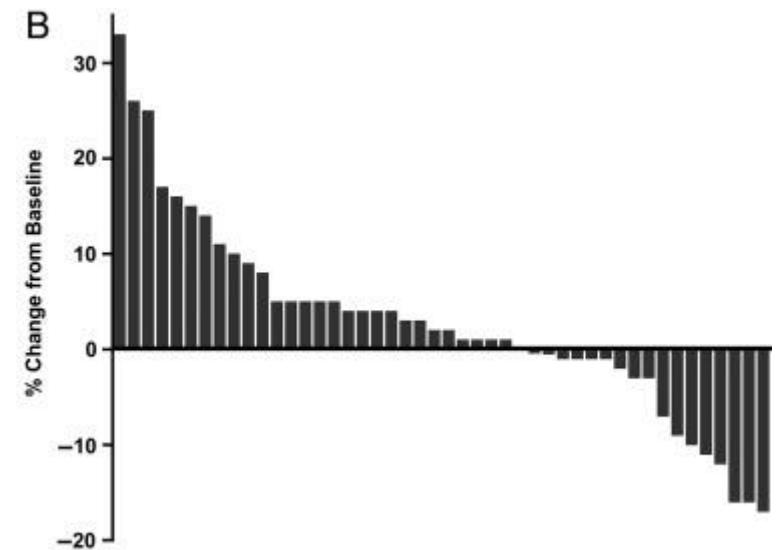
# MTOR INHIBITORS

## Sirolimus

Fase II studie in 2 strata:

1: progressieve plexiforme neurofibromen

- Geen enkele patiënt heeft partiële respons (>20% afname) bereikt
- Maximale afname -17%
- Significant langere time-to-progression vergeleken met controle groep
- Toxiciteit: mucositis, neutropenie, pneumonitis



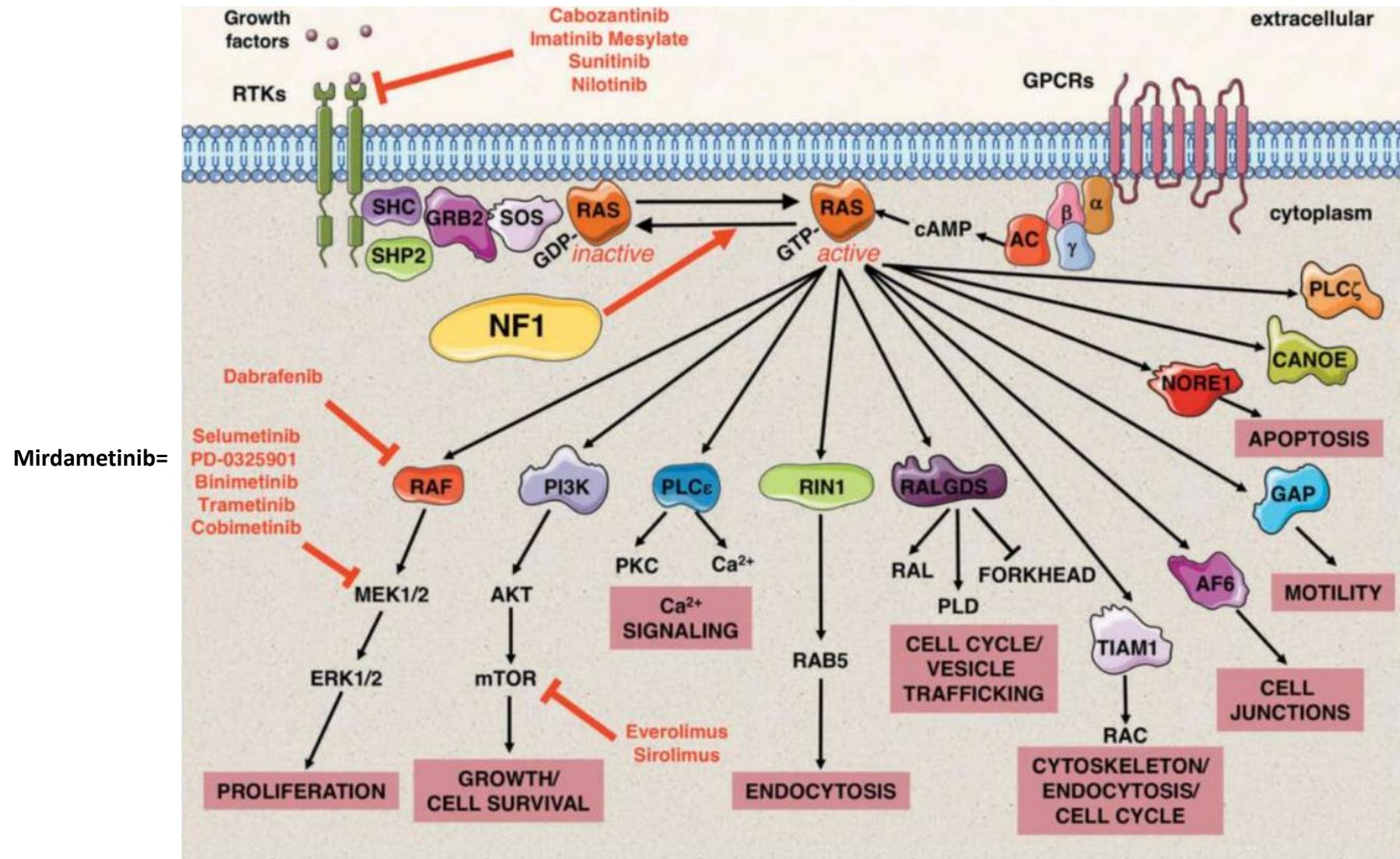
# MTOR INHIBITORS

## Sirolimus

2: niet progressieve plexiforme neurofibromen

- Geen respons, alleen stable disease

# TARGETED THERAPIES



# TRAIN STUDIE

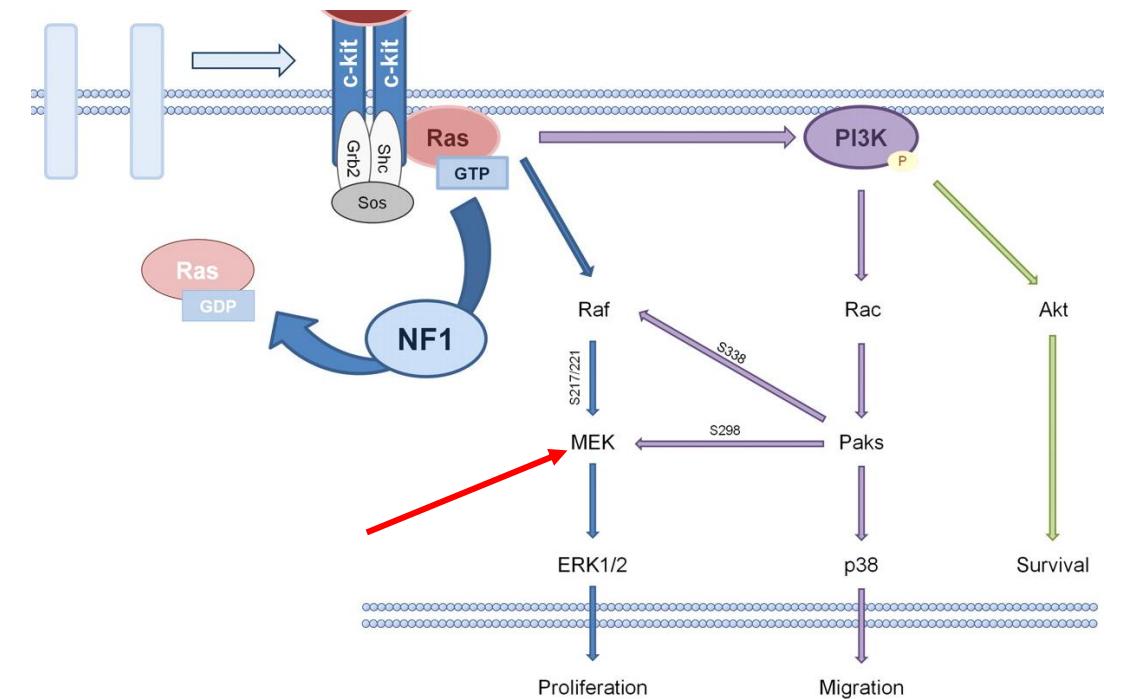
## TRAmetinib In Nf1



Open-label, single arm, fase II studie

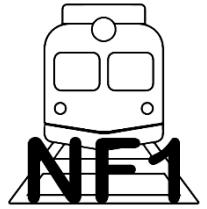
30 volwassen NF1 patiënten met symptomatische inoperabele PNF

- Symptomatisch kan uitval en/of pijn zijn
- Mozaïek NF1 patiënten komen ook in aanmerking



# TRAIN STUDIE

## TRAmetinib In Nf1



Primair eindpunt:

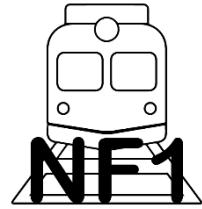
- Respons = >20% volume afname target PNF (1 t/m 3), gemeten op MRI

Secundaire eindpunten:

- PROMS (NRS, pain interference, QoL)
- Effect op misvorming
- Bijwerkingen/toxiciteit
- Duur respons
- Incidentie chirurgische ingrepen

# TRAIN STUDIE

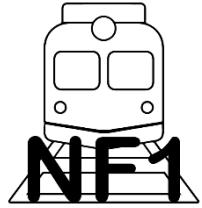
## Interimanalyse



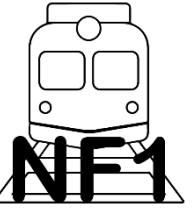
Slides t.a.v. de interimanalyse werden voor online publicatie verwijderd.

Concluderend is de interimanalyse goedgekeurd door de METC, er is veel pijnreductie en weinig ernstige toxiciteit.

# CONCLUSIE



- Ontstaan van PNF voor de geboorte door second hit NF1 in schwann cellen
  - CDKN2A belangrijke rol in ontwikkeling van ANNUPP en MPNST  
→ mogelijk target voor therapie?
- 
- MEK-remmers hebben veelbelovend effect, verder onderzoek naar targeted therapies en combinaties
  - TRAIN studie loopt goed, nieuwe inclusies zijn welkom!



# CONTACT?

[NF1@erasmusmc.nl](mailto:NF1@erasmusmc.nl)

**010-7041415**