

Gliomen bij volwassenen met NF1

Netwerkdag 3 april 2023

Walter Taal

Afd Neurologie / neuro-oncologie

Erasmus MC Rotterdam

NF1 gliomen - een vreemde eend in de bijt



- Kliniek / beeldvorming
- LGG versus HGG
 - Histologie vs Moleculaire diagnostiek
- Behandeling
 - LGG
 - HGG
 - Rol van MEKi?
- Conclusies / discussie



Beeldvorming - intraparenchymateuze afwijkingen

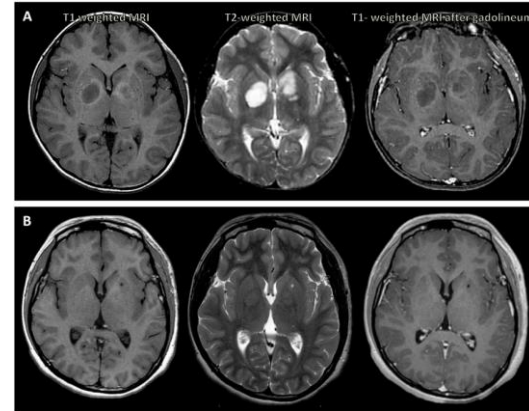
- UBO/FASI
- OPG

- Gliomen
 - LGG vs HGG

UBO / FASI

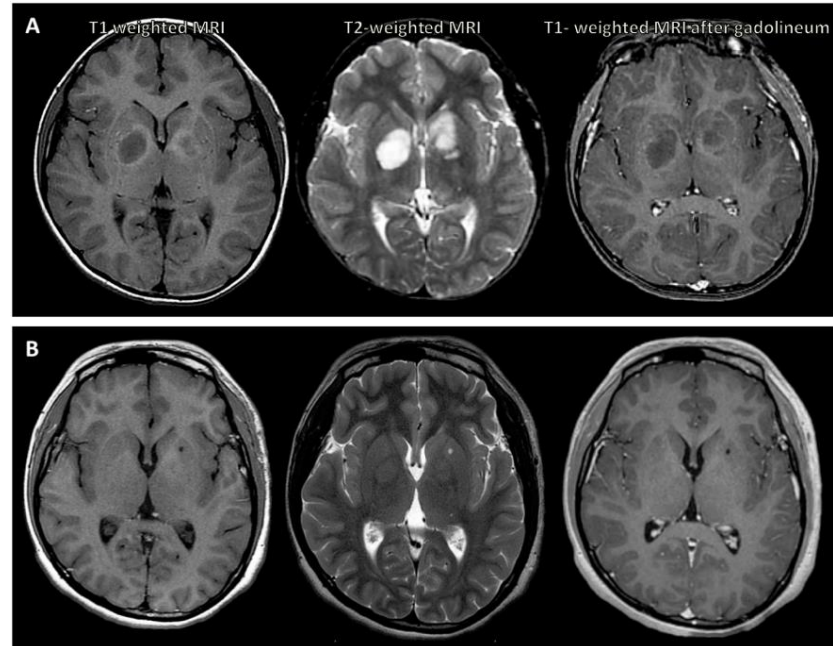
- Unidentified bright objects
- Focal Areas of Signal Intensities

- Karakteristiek voor NF1
 - 40-80% pt: neemt af met de leeftijd



UBO / FASI

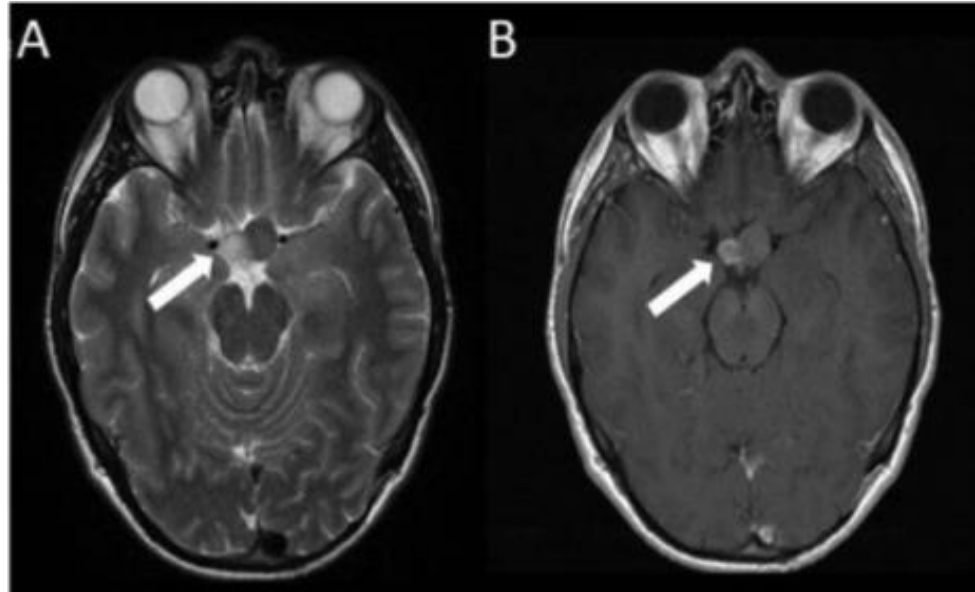
- Vooral in basale ganglia, thalamus, witte stof
- Onderscheid met gliomen soms lastig
 - Nemen geen ruimte in
 - Geen aankleuring na contrast



Optic pathway glioma (OPG)

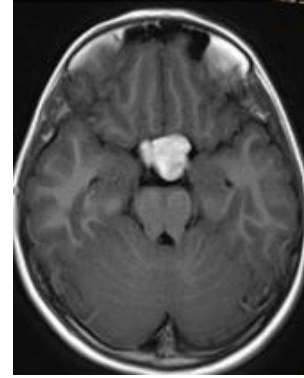


- 15% van NF1 pt
- Histologie: Pilocytair astrocytoom
- zelden groei / symptomen na 12e levensjaar



Optic pathway glioma (OPG)

- Behandeling
 - Chemo
 - carboplatin en vincristine/vinblastine*
 - thioguanine, procarbazine, lomustine en vincristine (T-PCV)*
 - Soms OK
 - Zelden RT



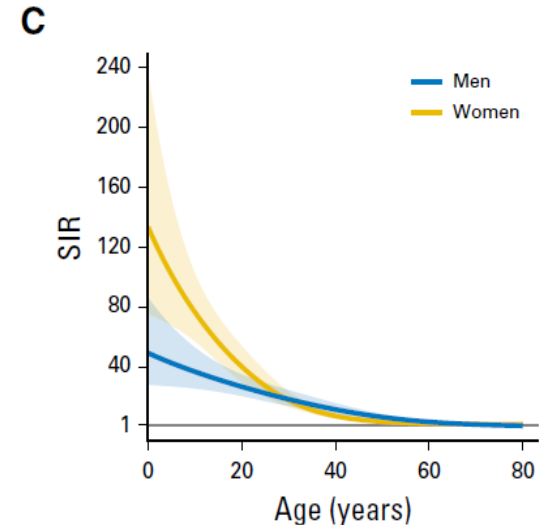
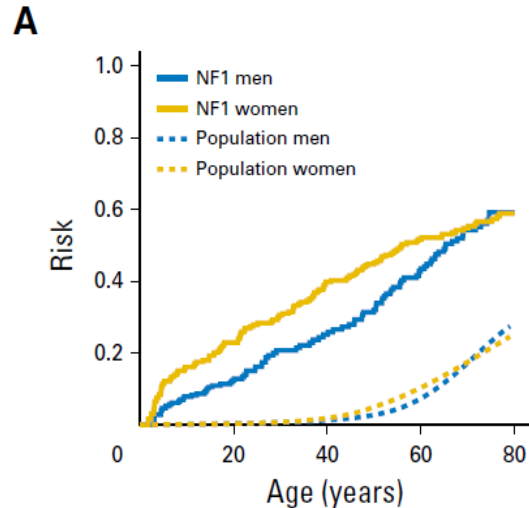
Beeldvorming - intraparenchymateuze afwijkingen

- UBO/FASI
- OPG (zelden groei / symptomen na 12e levensjaar)
- Gliomen
 - LGG vs HGG

Gliomen: Epidemiologie



- (bijna) Altijd astrocytomen
- Sterk verhoogd risico bij NF1
 - SIR \pm 40 (leeftijd 10-50 jr)*



* Uusitalo E. JCO. 2016

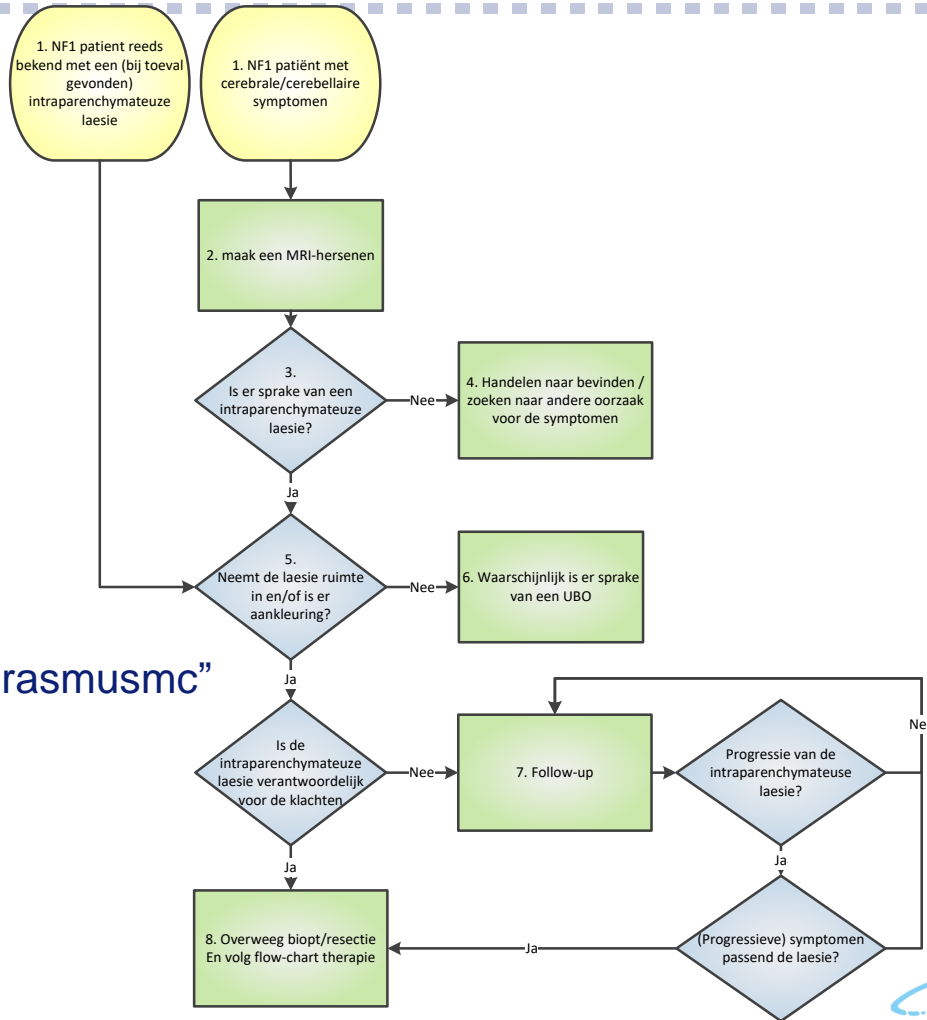
Beeldvorming - Natuurlijk beloop

- Vaak spontane afname
- Ook afname van voor een pilocytair astrocytoom verdachte laesie
 - Zowel cysteuze deel als solide aankleurende deel

Beeldvorming

- Mi geen eerste MRI-hersenen maken indien asymptomatisch
- Wel alarmsymptomen bespreken / meegeven
 - Neurologische uitval
 - Afvallen
 - Hoofdpijn

Richtlijn: diagnostiek



Google op “richtlijnen neurologie erasmusmc”

Follow-up

- Atypisch beeld voor pilocytair astrocytoom (PA):
 - 3 – 6 – 12 maanden, daarna evt langer interval
- Totale follow-up minstens 5 jaar
- Instrueer patient: contact bij nieuwe/toegenomen klachten

Gliomen: Histologie



- (bijna) Altijd astrocytomen
- >70% lage maligniteitsgraad (pilocytaire astrocytomen)
- 7-15% glioblastoma multiforme

* Uusitalo E. JCO. 2016

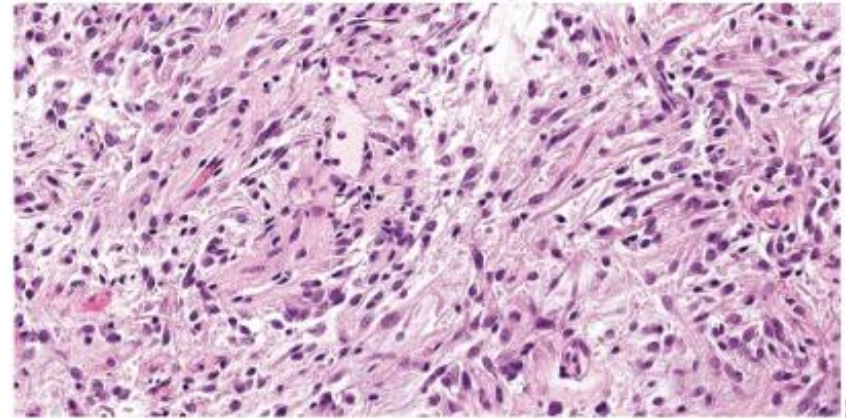
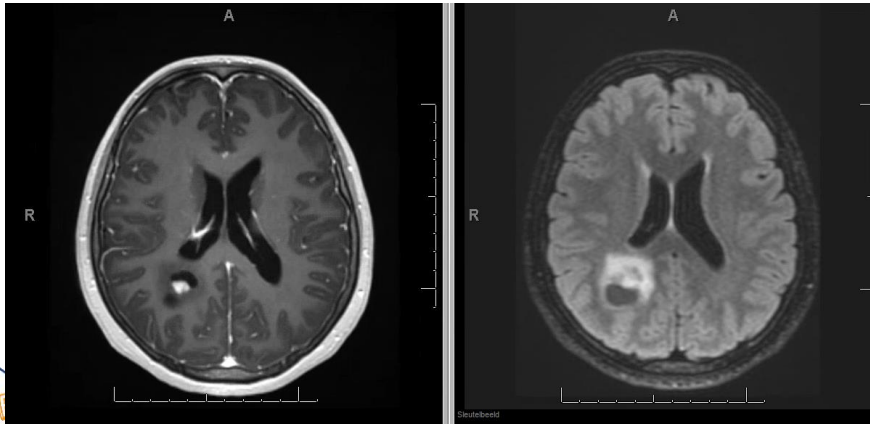
Histologie NF1 gliomen



- WHO graad I
 - Pilocytair astrocytoom
 - Ganglioglioom
 - Desmoplastisch ganglioom
 - Dysembryoplastische neuroepitheliale tumor
- WHO graad II
 - Pilomyxoid astrocytoom
 - Pleiomorf xantoastrocytoom
 - Diffuus astrocytoom
- WHO graad III
 - Anaplastisch astrocytoom
 - Anaplastisch pilocytair astrocytoom
 - Anaplastisch pleiomorf xantoastrocytoom
- WHO graad IV
 - Glioblastoma multiforme

Ongeveer 50-70% pilocytair astrocytoom

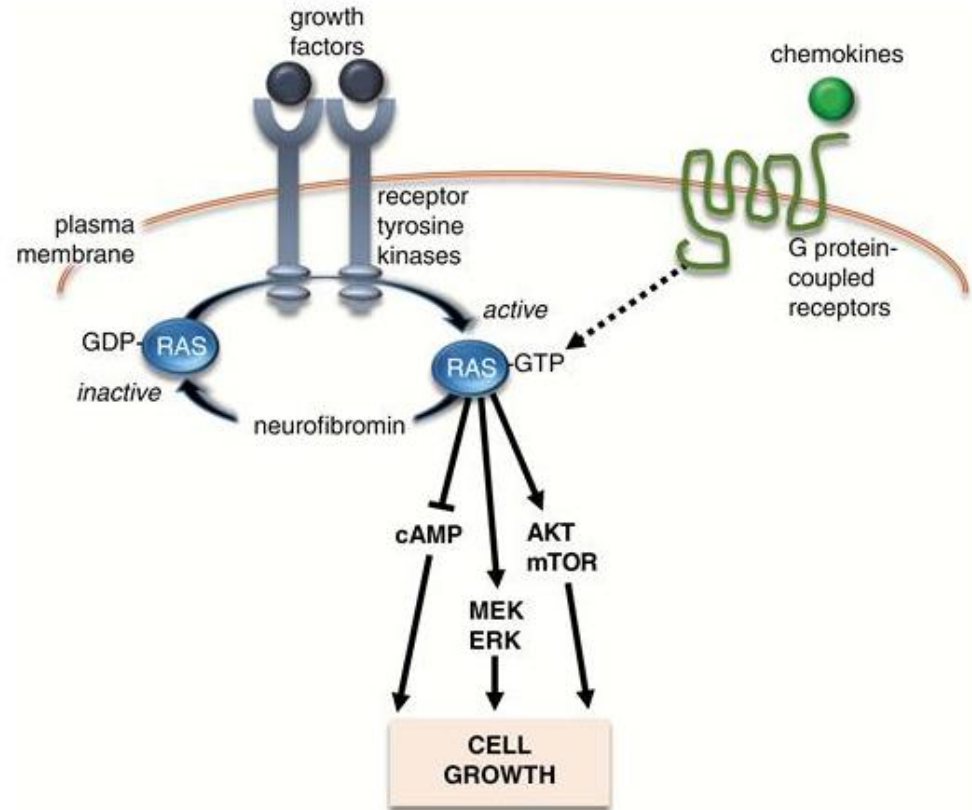
- WHO graad I: in principe goede prognose
- Klassiek aspect:
 - Solide sterk aankleurende nodus
 - Cysteuze component



Pilocytaire astrocytroom - second hit

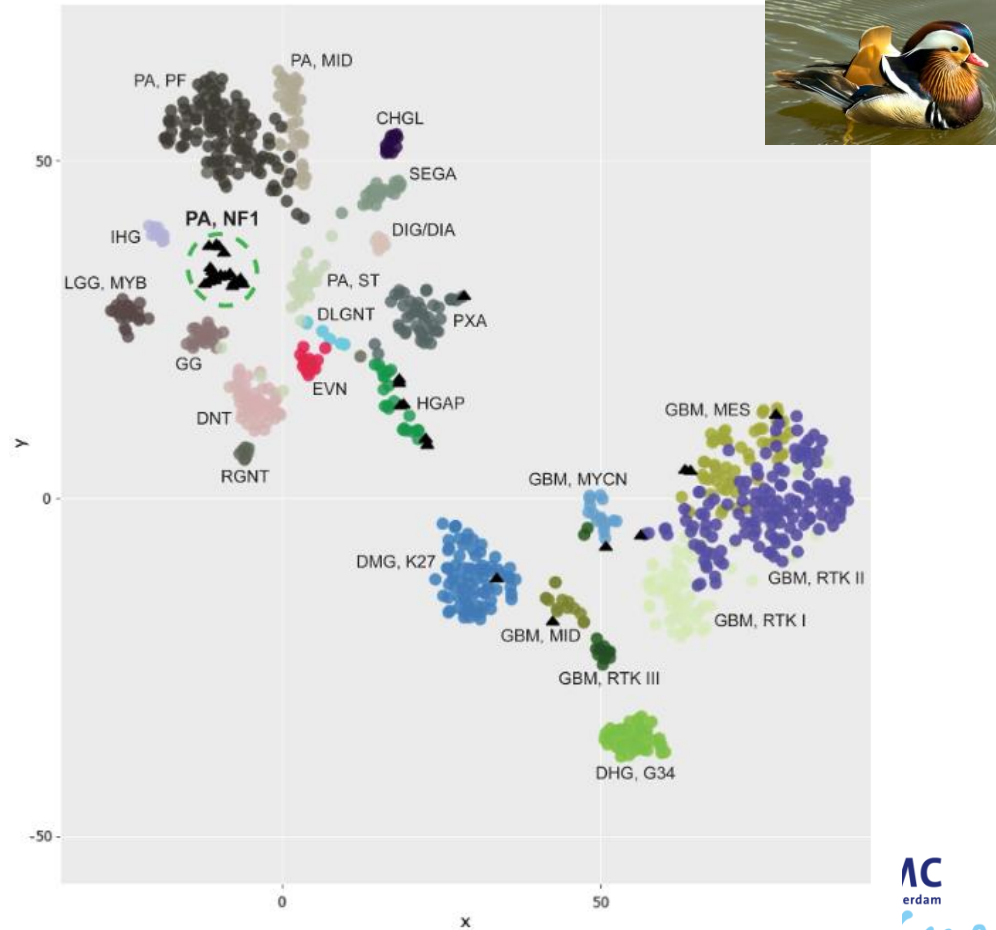


- Moleculair
 - Alleen NF1 mutaties
- inactivatie van beide allelen



Pilozytaire astrocytomen

- DNA methylation clustering*



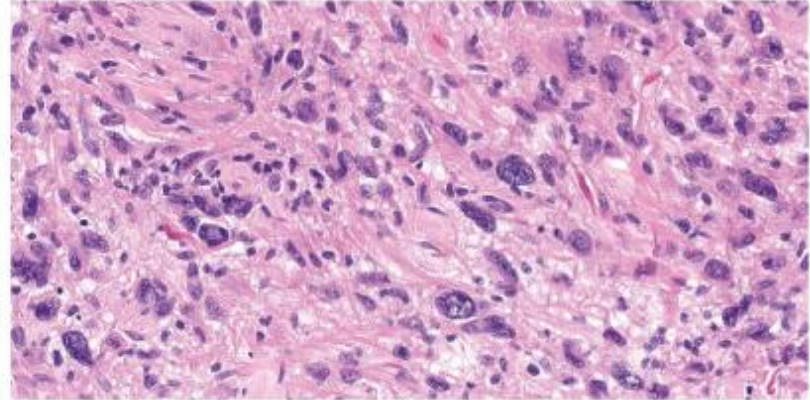
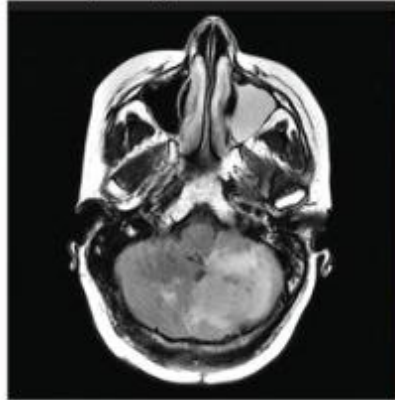
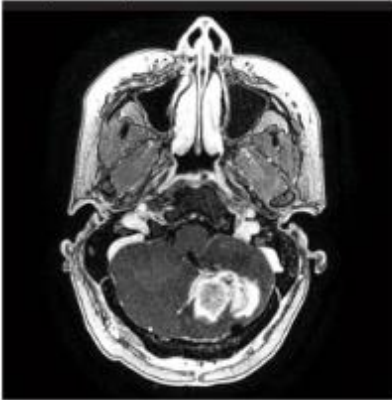
*Calixto-Hope GL et al. Acta Neuropathologica. 2022

Pilocytaire astrocytoma



- Soms anaplastisch pilocytaire astrocytoma
 - Opvallend agressief beloop
 - Soms leptomenigeale metastasen

b Glioma arising in the setting of NF1, high-grade molecular group
Pt #36; 26 y/o F; *NF1* biallelic inactivation + *ATRX* nonsense mut + *CDKN2A/B* homo del; DNA me3 = HGAP
pre-op T1 w/ contrast pre-op T2/FLAIR Histologic impression: anaplastic pilocytic astrocytoma



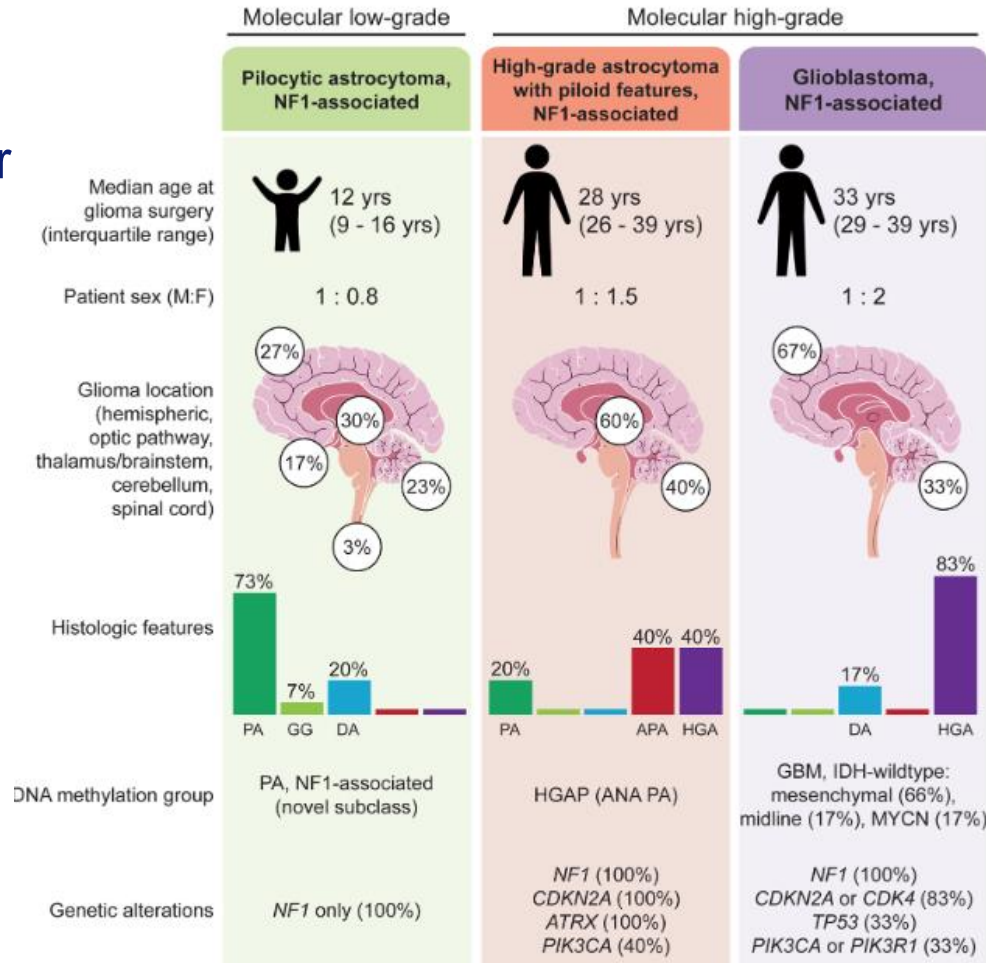
NF1 -gliomen

- Histologie / moleculair
- Geen IDHm
- HGG:
 - CDKN2A/B
 - ATRX
 - TP53
 - PIK3

*Calixto-Hope GL et al. Acta Neuropathologica. 2022

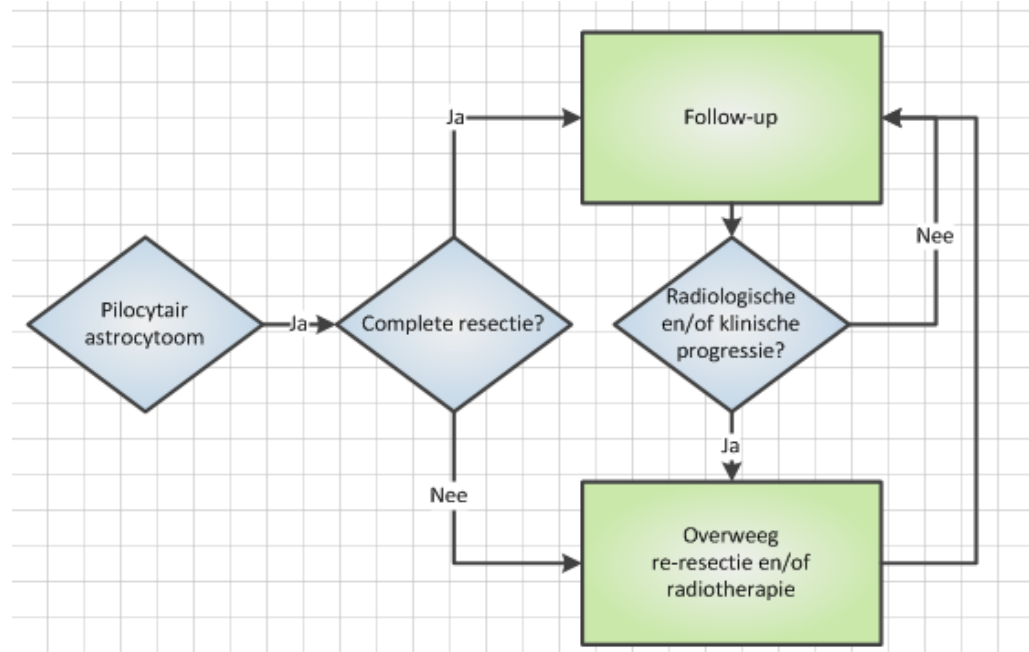
**D'Angelo F et al. Nature medicine. 2018

Gliomas arising in the setting of neurofibromatosis type 1



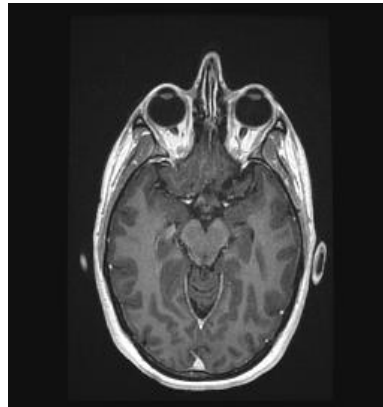
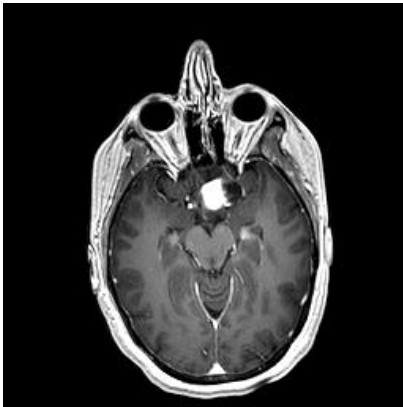
Behandeling pilocyttaire astrocytomen

- Alleen indien symptomatisch
- Resectie!!
- Resectie niet mogelijk:
 - Geen evidence
 - RT: risico van secundaire tumoren



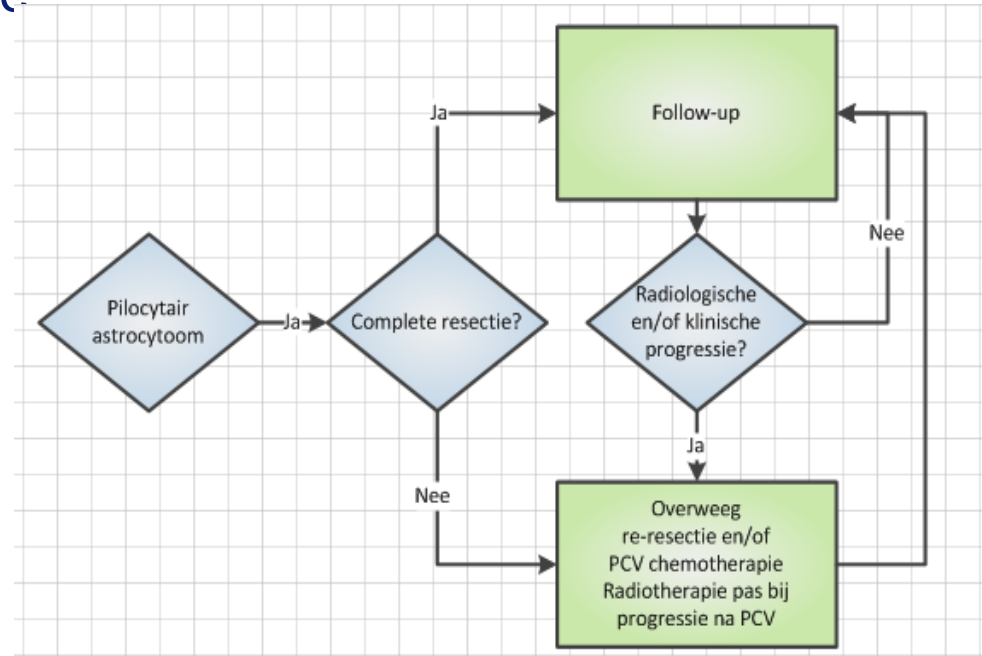
PCV bij NF1 pilocytair astrocytoom?

- Procarbazine, CCNU en Vincristine: wel duidelijke responses gezien.
- Nu landelijke retrospectieve studie vanuit LWNO



Behandeling pilocyttaire astrocytomen

- PCV chemotherapie naar analogie kinderen?
- Kinderschema te toxisch bij volwassenen
- T-PCV bij kinderen vergelijkbare resultaten
- Rol voor PCV chemotherapie bij volwassenen?



Behandeling NF1 - HGG

- ERN richtlijn
 - Zelfde behandeling als sporadische HGG
 - RT met (concomitant en) adjuvant TZM?

RT+TMZ?

Summary of 24 adult patients with NF1 diagnosed with glioblastoma, with

treatment, recurrence, and survival



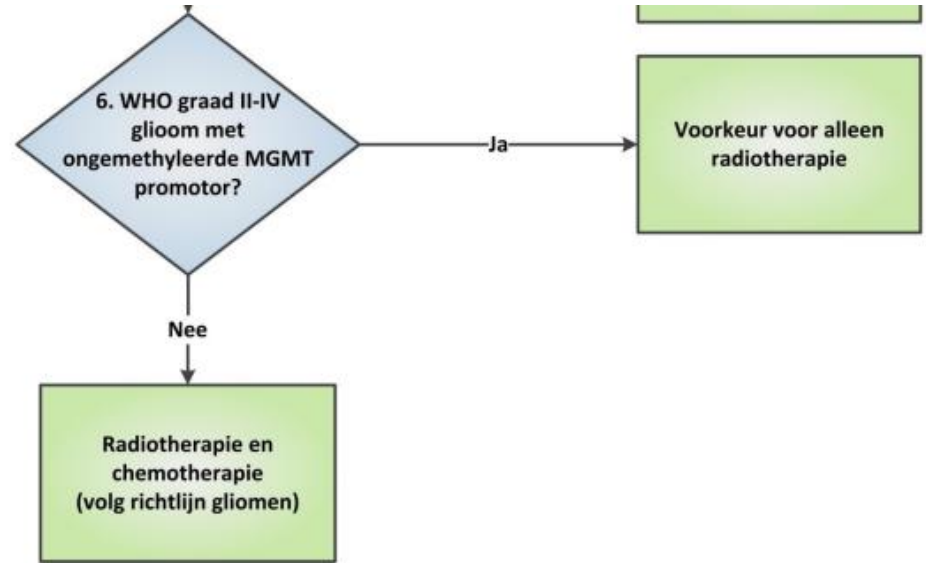
Authors & Year	Age (yrs)/ Sex	Location	Molecular Features	Treatment	Recurrence	Survival (mos)	Functional Status
Miaux et al., 1997 ¹⁷	32/F	Occipital	NA	NA	NA	NA	NA
Miyata et al., 2005 ¹⁸	30/F	Right frontal	NA	SR + RT + chemotherapy (PCV)	10 mos	12 mos +	NA
Mehta et al., 2008 ¹⁹	63/M	Parietal	NA	Biopsy	NA	2 mos	NA
Hakan et al., 2008 ²⁰	28/F	Frontal	NA	SR + RT + chemotherapy (TMZ)	NA	41 mos +	NA
Broekman et al., 2009 ²¹	28/F	Right cerebellar	NA	SR + RT + chemotherapy (TMZ)	6 mos	12 mos	Nystagmus, diplopia, facial numbness, ataxia

Basindwah S et al. J Neurosurg Case Lessons. 2022



Richtlijn: behandeling HGG

- Alleen bij gemethyleerde *MGMT* promotor?:
 - RT + temozolomide
 - volgens richtlijn gliomen



MGMT

- *MGMT* gen codeert voor MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase)
- DNA reparatie eiwit
- Bij ongeremde MGMT productie wordt effect chemotherapie snel ongedaan gemaakt: geen duidelijk voordeel van alkylerende chemotherapie
- Bij gemethyleerde *MGMT* promotor: minder MGMT aanmaak, dus duidelijk beter effect chemotherapie

MEKi?



- Case reports
- Meest gebruikt selumetinib, trametinib
- In combinatie met / na andere targeted treatment / chemotherapie
 - bv bevacizumab, BRAFi
- Minder goed werkzaam in GBM?

MEKi

- Veel studies gaande
- Kan gegeven worden in de DRUP studie

Trial	Study number	Status	Sponsor	Phase	Ages	Disease status
Selumetinib	NCT03871257	Not yet recruiting	NCI	III	2–21 y	Progressive
Selumetinib	NCT03326388	Not yet recruiting	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust	I/II	3–18 y	Progressive, relapsed
Trametinib	NCT03363217	Recruiting	St. Justine's Hospital	I/II	1 month to 25 y	Refractory
MEK162	NCT02285439	Recruiting	Children's Hospital Los Angeles	I/II	1–18 y	Recurrent, refractory, progressive
Vinblastine +/- Bevacizumab	NCT02840409	Recruiting	The Hospital for Sick Children	II	6 months to 18 y	Unresectable or progressive
Selumetinib	NCT01089101	Recruiting	NCI	II	3–21 y	Recurrent, refractory
Trametinib	NCT02465060	Recruiting	NCI	II	>18 y	Advanced refractory
RAD0001 (everolimus)	NCT01158651	Active, not recruiting	University of Alabama at Birmingham	II	1–21 y	Chemotherapy refractory, radiologically progressive
Lenalidomide	NCT01553149	Active, not recruiting	NCI	II	<21 y	Recurrent, refractory, or progressive
TAK-580	NCT03429803	Active, not recruiting	Karen D. Wright, MD	I/II	<18 y	Refractory



Samenvatting / take home messages



- Sterk verhoogd risico op gliomen bij NF1 (SIR 40)
- Geen screenende MRI's
- Moleculaire diagnostiek belangrijker dan histologie
- Behandeling
 - Asymptomatische laesies: geen behandeling!
 - LGG: resectie, liefst geen RT (secundaire tumoren), rol PCV?
 - HGG: RT, TMZ alleen bij MGMTmeth?, rol MEKi?