

Neurofibromatose type 1 en OPG

Europese richtlijn



Lisethe Meijer, kinderneuro-oncoloog, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncoloogie

Rianne Oostenbrink, kinderarts, Erasmus MC

Opticus glioom (OPG)

- Achtergrond
- PMC cohort
- Symptomen
- Diagnostiek
- Problemen
- Therapie indicatie
- Behandeling
- Casuïstiek

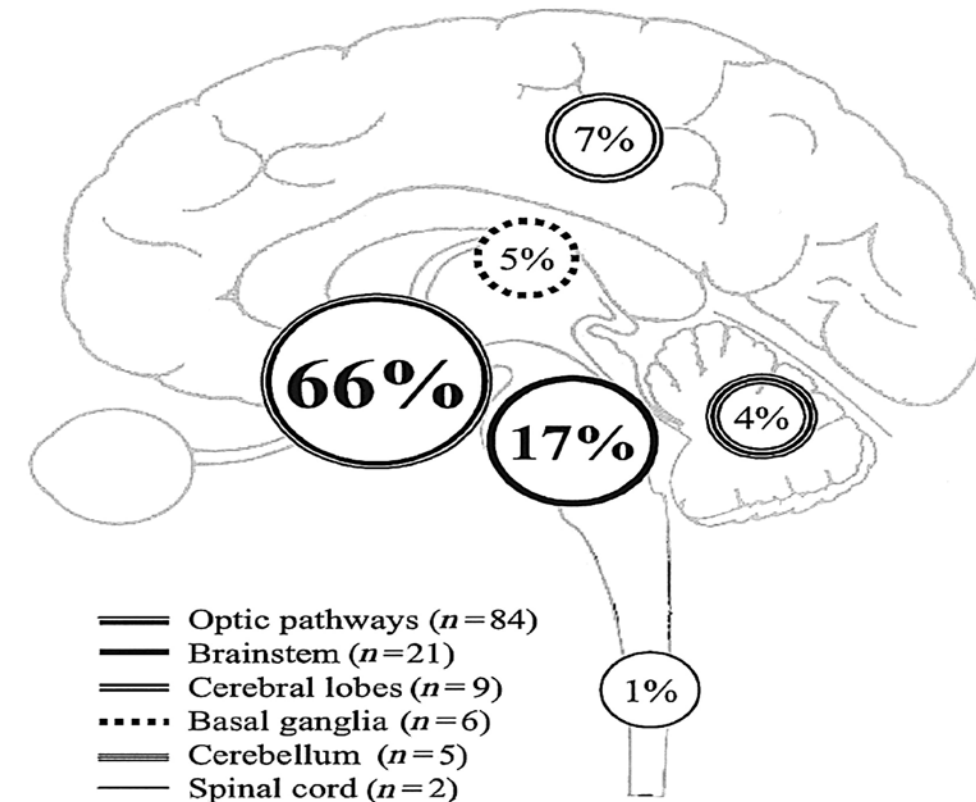
Europese richtlijn

Laag gradig gliomen in NF1

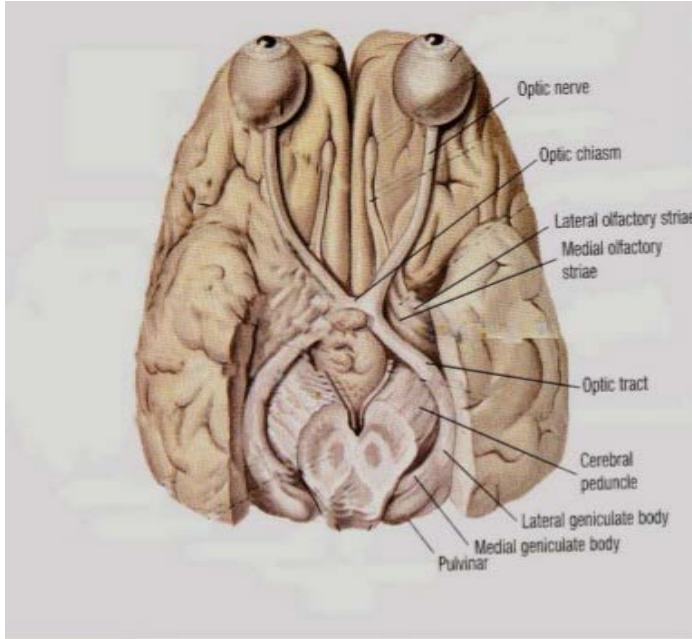
15-20% opticus glioom, mn 1^e 6 jaar:

- 7-10% groei op MRI
- 50% visus verlies of proptosis, of endocriene uitval (vervroegde puberteit)

19% van LGG in NF1 buiten OPG



Opticus glioom – locatie



1% CNS neoplasma general population, 5% in kinderen
60% van de OPG is bij patiënten met NF1
80% <10y, 90% <20y leeftijd diagnose

Mean 8.8y (2.7-15.4), vroeger bij NF1 patiënt > niet NF1 patiënt

50-70% asymptomatisch

35% progressief, met behoefte tot therapie, grotere kans als:

- 
- Symptomatisch <2 j
- Tumor betrokkenheid voorbij chiasma

<i>n</i> =23 (27%)	<i>n</i> =18 (22%)	<i>n</i> =13 (15%)	<i>n</i> =13 (15%)
<i>n</i> =5 (6%)	<i>n</i> =5 (6%)	<i>n</i> =4 (5%)	<i>n</i> =3 (4%)

Bilat OPG = pathognomisch

Tumor karakteristieken PMC cohort

Tumor Type	N	%
- Solitair	82	76,6
- Multifocaal	23	21,5
- Metastasen	2	1,9
Locatie (N=174)		
- OPG	111	63,8
- BS	15	8,6
- Cerebellum	16	9,2
- Suprasellair	14	8,0
- Anders	18	10,3
Progressie	51	44,7
Nieuwe lesies	17	15,9

Symptomen bij diagnose en progressie

Diagnose	N	%	Progressie	N	%
Oogheelkundig	44	41,1		38	35,5
- Scherpte	34	77,3		31	81,6
- GVO	29	65,9		29	76,3
Neurologie	60	56,1		18	16,8
Endocrien	10	9,3		3	2,8
ICP	7	6,5		3	2,8
Slaap	11	10,3		4	3,7
Ander	12	11,2		2	1,9

Behandelingsoverzicht

Biologie	N	%
- Indolent	47	43,9
- 1* behandeling	36	33,6
- 2*	11	10,3
- >2*	13	12,1

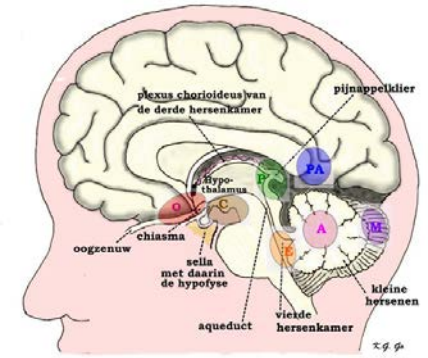
Uitkomsten wait & scan

- Stabiel	58	55,8
- Progressie <1 jaar	26	25
- Progressie >1 jaar	20	19,2
VP drain	10	76,9

Therapie	N	%
Chemotherapie	56	
- Diagnose	21	33,9
- Progressie	41	66,1
Chirurgie	21	
- Diagnose	14	56
- Progressie	11	44
Radiotherapie	6	
- Diagnose	2	28,6
- Progressie	5	71,4

Opticus glioom – symptomen

- 30-46% bij presentatie verminderde gezichtsscherpte, nystagmus, proptosis
- 16% hoofdpijn, spugen, epilepsie
- Posterieure tumoren:
 - Endocriene afwijkingen: precocious puberteit (10%)
- Anterieure tumoren:
 - Visus afwijkingen
- Minderheid: n III/IV/VI uitval, papiloedeem, optisch atrofie
- Visuele afwijking correleert met tumor locatie
- Gezichtsscherpte en gezichtsvelden zijn moeilijk in jonge kinderen
- 21% van kinderen <2 jaar: diencefaal syndroom; cachexie, macrocefalie, nystagmus, visuele afwijkingen



Opticus glioom – diagnostiek

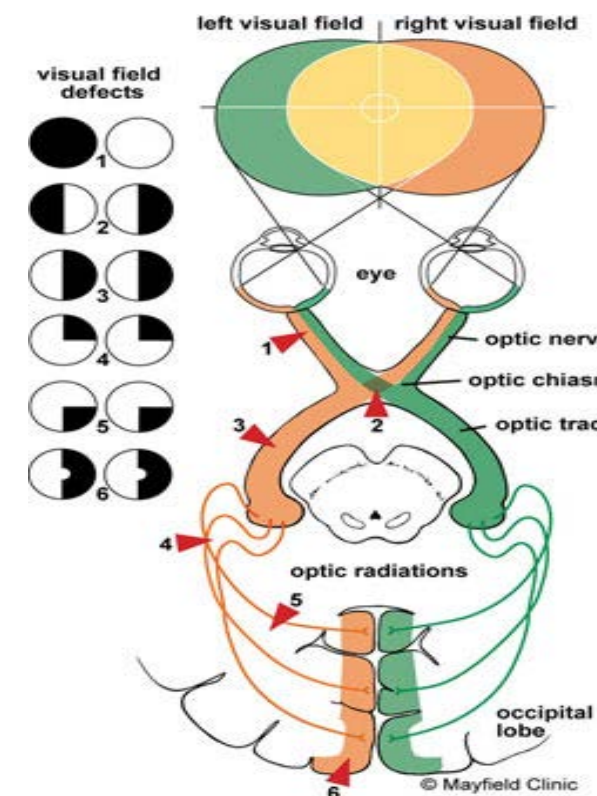
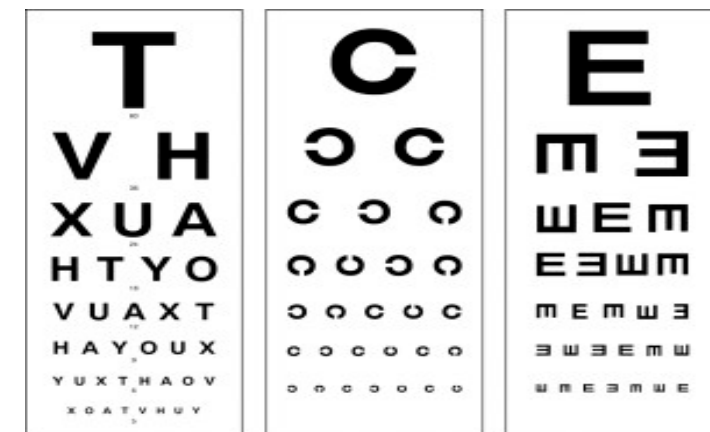
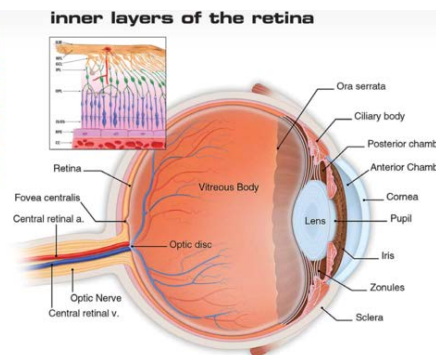
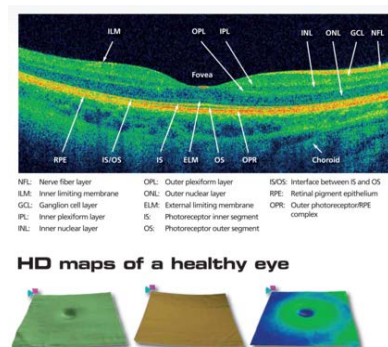
Oogheelkundig onderzoek:

- Gezichtsscherpte (Schnellen):
Bereikt volwassen niveau van 20/20 op leeftijd 3-5 jaar
- Gezichtsvelden
- OCT: optical coherence tomography

MRI

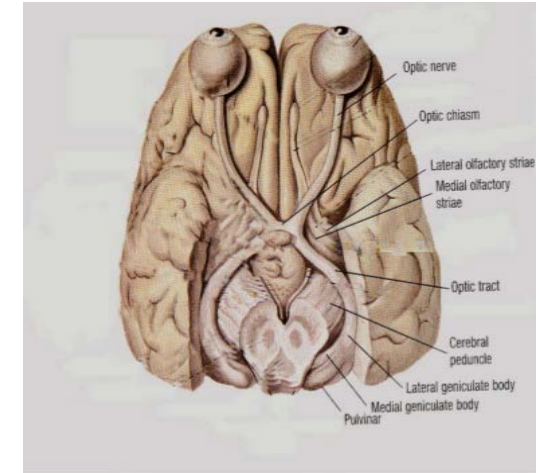
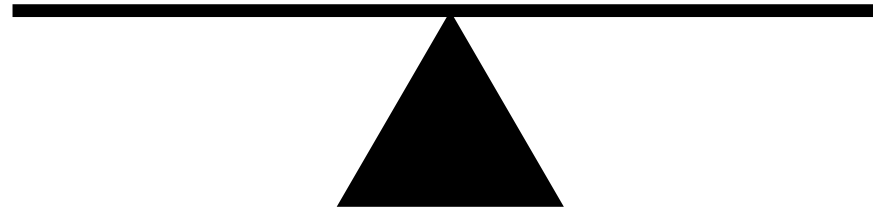
Geen indicatie biopsie (?)

in meeste gevallen pilocytair astrocytoom



Opticus glioom – probleem

Vermindering visus Stabiele visus
stabiele tumoren groei tumoren



MRI afwijkingen niet altijd gerelateerd aan afname gezichtsscherpte/velden

Progressie naar dorsaal, geassocieerd met:

- Agressievere tumor (lagere overleving)
- Toename visus verlies

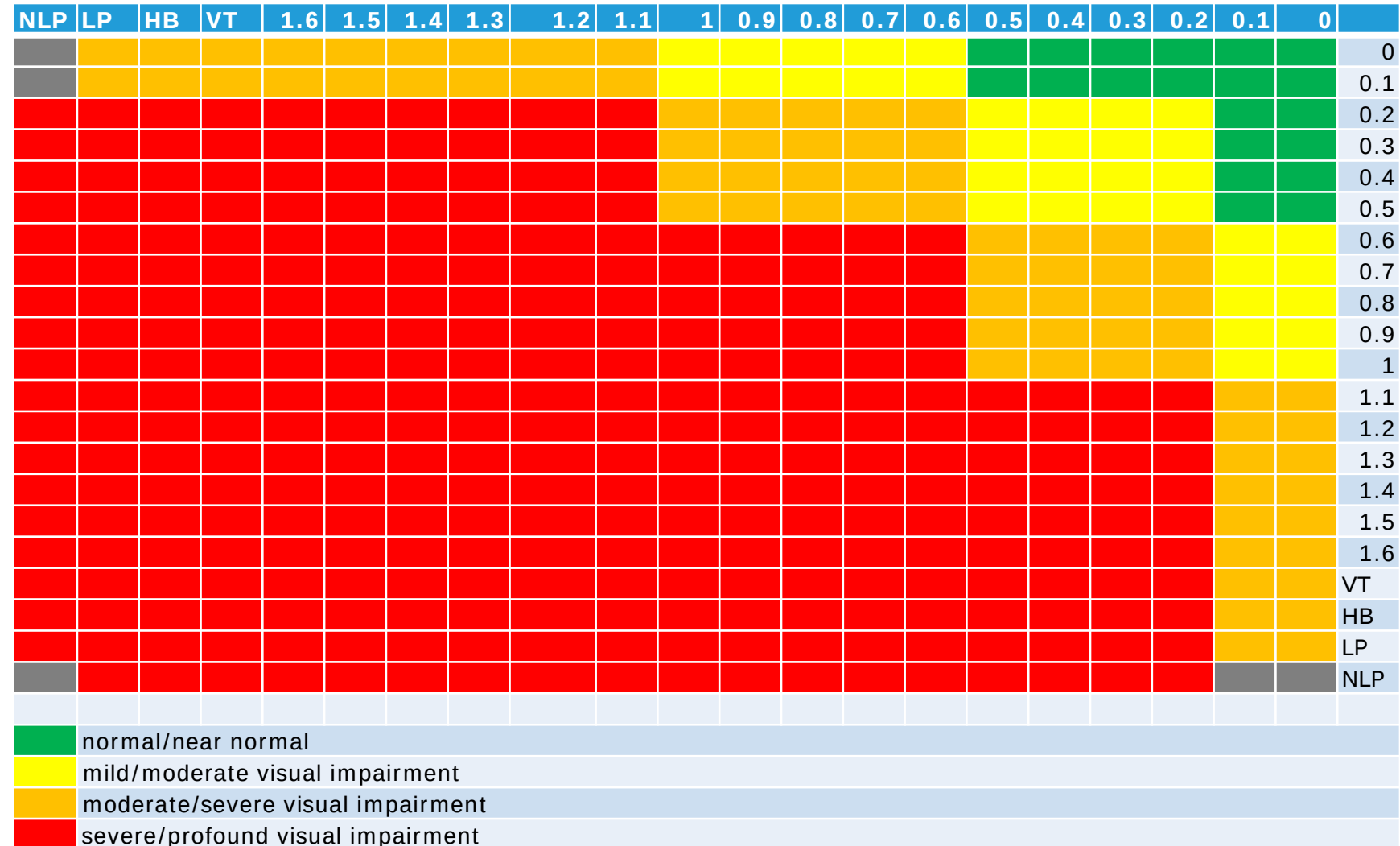
Hersentumoren: opticus gliomen – therapie indicatie

Wanneer therapie obv
Logmar

internationale consensus
SIOPe LGG BTG

0.2 Logmar afname
in goede oog

Schnellen	Logmar
1.0	0
0.63	0.2
0.32	0.5
0.1	1.0
Vingers tellen	1.4
Hand bewegen	2.5
Lichtperceptie	3







Schnellen 0,4 – 0,5 / Logmar 0.4 -0.3



Schnellen 0,3 / Logmar 0.5



Schnellen 0,2 / Logmar 0.7

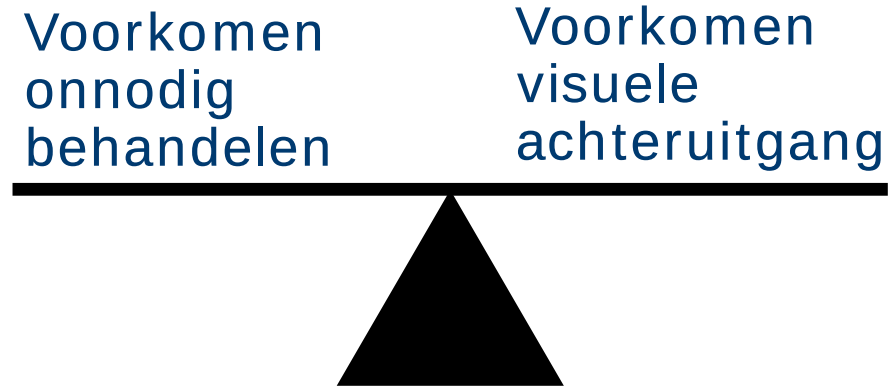


Schnellen 0,1 / Logmar 1



Schnellen 0,05 / Logmar 1.4

Behandeling



Radiotherapie niet aangeraden wegens:

- Secundaire maligniteit
- Neurovasculaire complicaties
- Endocriene complicaties
- Neurocognitieve complicaties

Hersentumoren: opticus glioom – chemotherapie

LGG2004 protocol: Carboplatin en vincristine

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		13	17	21		24	week
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V	V	V			
C			C			C			C		C	C	C			
MRI																

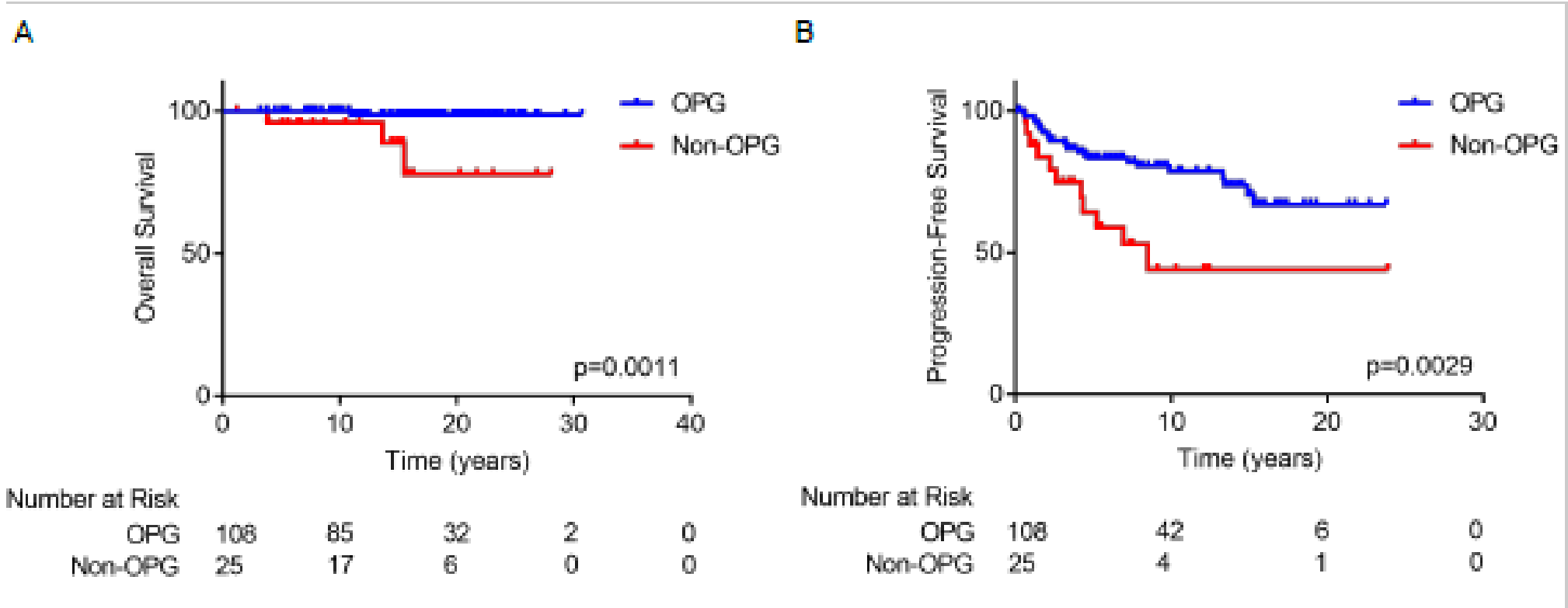
V	Vincristin	1,5 mg/m ² (max. 2 mg)	iv-bolus - d 1
C	Carboplatin	550 mg/m ²	1h infusion - d 1
MRI	Neuroradiologic assessment of response by MRI		

25	31	37	43	49	54	week
55	61	67	73	79	85	
VVV	VVV	VVV	VVV	VVV		
C	C	C	C	C		
MRI						

V	Vincristine	1,5 mg/m ² (max. 2mg)	iv-bolus
			d1, 8, 15 of each 6 week cycle
C	Carboplatin	550 mg/m ²	1h infusion
			d1 of each 6 week cycle
MRI	Neuroradiological assessment of tumor size / response		

Verbetering 32%
 Stabiel 40%
 Afname 28%

Overall and progression free survival of LGG in NF1



(A) Kaplan-Meier plot of OS with OPG vs. outside optic pathway
(B) Kaplan-Meier plot of PFS with OPG vs. outside optic pathway

Opticus glioom – andere (chemo)therapie

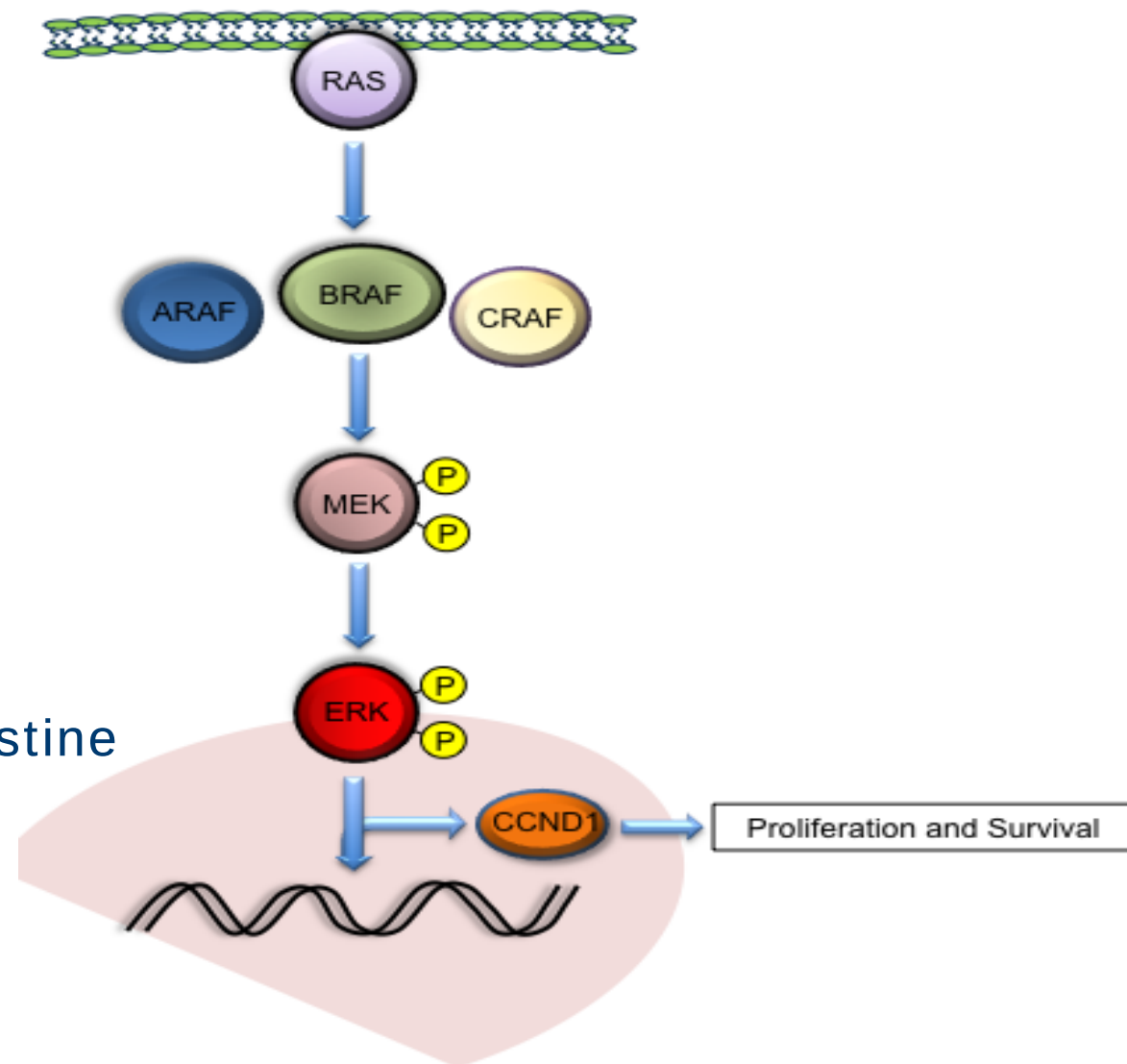
Vinblastine wekelijks voor een jaar,
PFS: NF1 > niet-NF1 (81% vs 42%)

Bevacizumab

- Met/zonder irinotecan
- Met/zonder vinblastine

Precision medicine

- ACNS1831: Selumetinib vs carboplatin/vincristine
- Fyerfly: DAY101 - pan-RAF inhibitor



Richtlijn neurofibromatose type 1

Nederlandse richtlijn

Follow-up	OOG	MRI	< 8 jaar jaarlijks oogarts
1 ^e jaar	3 maand	6 maand	MRI bij:
2 ^e jaar	6 maand	6 maand	- Endocriene afwijkingen
> 2 ^e jaar	12 maand	12 maand	- Oogheelkundige afwijkingen

Europese richtlijn

Diagnose NF

- OOG onmiddellijk na diagnose
- MRI, bij afwijking OOG of onbetrouwbaar OOG onderzoek

OOG

Elke 6 tot 12 maand

Bij twijfel snel herhalen/MRI

Diagnose OPG-niet behandeld

Iedere patiënt moet verwezen naar neuro-oncologie unit

Start:

- | | | |
|-------|-------------------------------------|----------|
| - OOG | 1 ^e jaar | 3 maand |
| | 2 ^e /3 ^e jaar | 6 maand |
| | < 18 jaar | 12 maand |
| - MRI | 1 ^e jaar | 3 maand |
| | 2 ^e /3 ^e jaar | 6 maand |
| | < 8 jaar | 12 maand |

Indien 3-5 jaar stabiel stoppen

Overleg en verwijzing

Hoe te verwijzen naar Prinses Maxima Centrum?

2 maal per week tumorboard: dinsdag en vrijdag 15.00-16.00 uur

Optie 1:

Beeldvorming en verwijzing naar ons

Bespreking tumorboard

Terugkoppeling naar verwijzer met beleid

Optie 2:

Bovenstaande waarbij verwijzer aansluit bij tumorboard

Optie 3:

Patiënt presenteert zich bij ons en blijft in follow-up – bij grote kans op behandeling

Take home message OPG en NF1

- Visus follow-up belangrijker dan MRI
- Behandeling geïndiceerd bij:
 - 0.2 LogMAR afname scherpte goede oog
 - Toename gezichtsveld uitval
 - Uitbreiding naar dorsaal voorbij chiasma, of >25% toename in grootte
- Behandeling geen garantie voor behoud visus, sterk afhankelijk van mate visus bij presentatie en leeftijd patient

Regelmatige controle noodzakelijk om symptomen vroeg aan te pakken
mn op jonge leeftijd

Vragen?

Dank u voor uw aandacht

