

## **Modulaire richtlijn “Neurofibromatose type 1”**

### **Module: Intraparenchymateuze non-opticus laesies bij volwassen neurofibromatose type 1 (NF1) patiënten**

**Auteurs:**

Afdeling Neurologie: Carla Ibrahim-Verbaas, Walter Taal, Martin J. van den Bent, Coriene E. Catsman-Berrevoets, M.H. Thijs van der Vaart; Afdeling Oncologie: Carin C.D. van der Rijt; Afdeling Radiologie: Marion Smits; Afdeling Radiotherapie: Annemarie T. Swaak-Kragten; Afdeling Neurochirurgie: Arnaud J.P.E. Vincent; Afdeling Pathologie: Johan M. Kros; Afdeling Kindergeneeskunde: Rianne Oostenbrink  
Erasmus MC

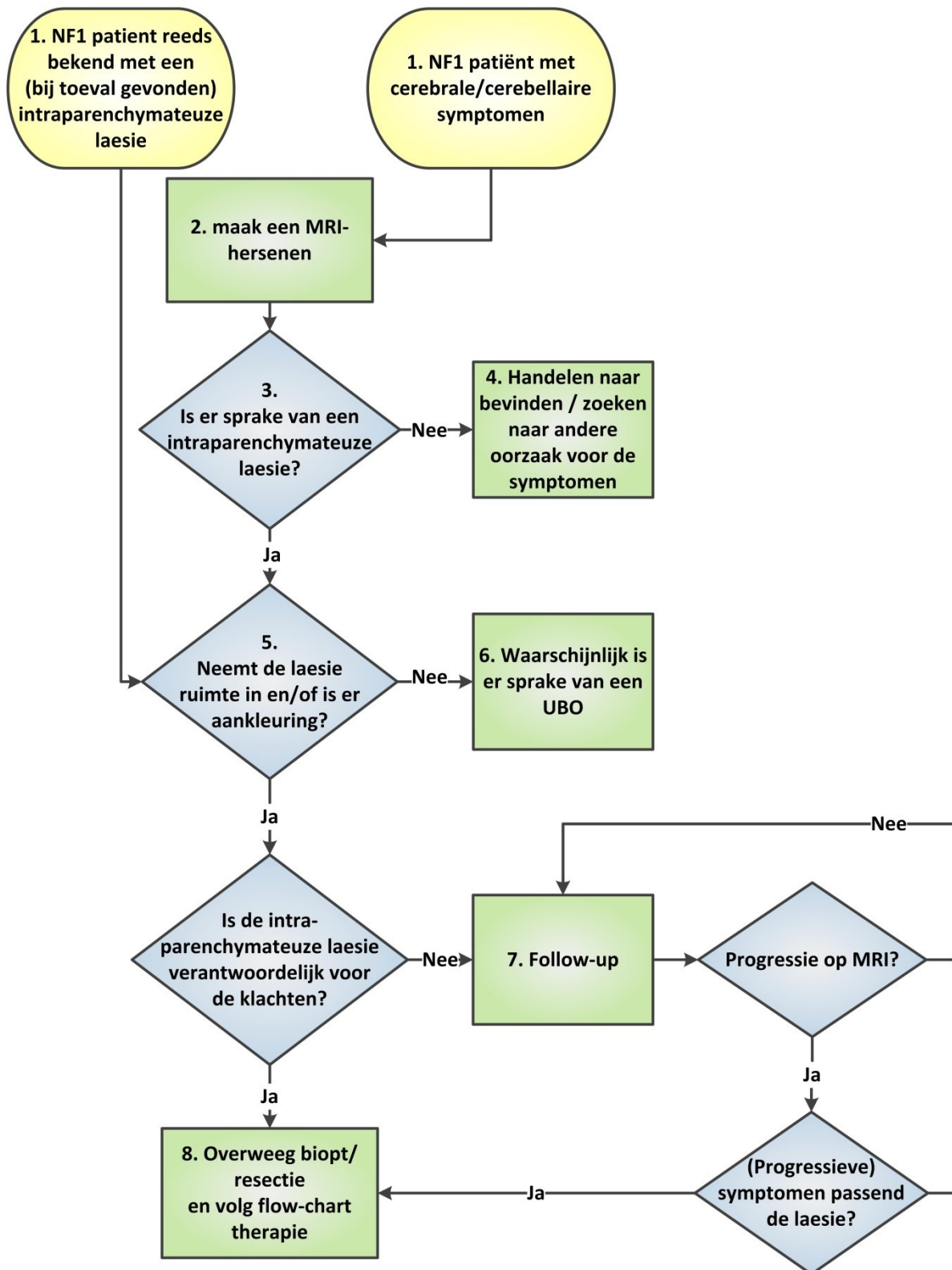
**Datum:** 2 juli 2018

**Geldig tot:** 2 juli 2020; ongewijzigd verlengd tot 2 juli 2023

Disclaimer: De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

# Intraparenchymateuze laesies bij NF1

## Stroomdiagram diagnostiek

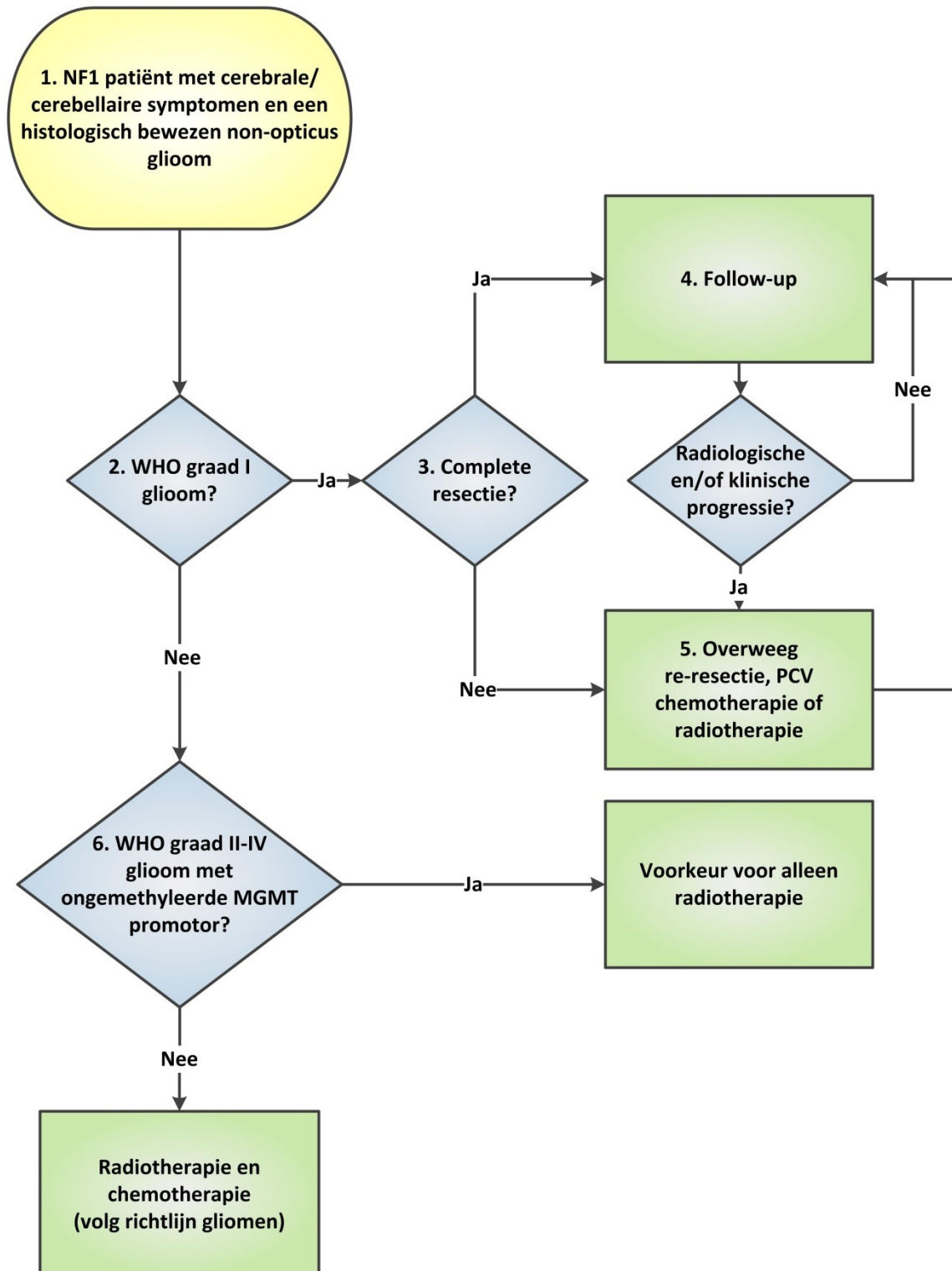


## Toelichting bij de flowchart Diagnostiek

1. Maak geen screenende MRI-hersenen bij volwassenen met neurofibromatose type 1 (NF1). Hoofdpijn komt overigens vaak voor bij NF1.<sup>1</sup> Maak dus alleen een MRI bij alarmsymptomen, zoals een snel progressieve of sterke verandering van de hoofdpijn (bijv. hoofdpijn en/of braken in de nacht en vroege ochtend), cognitieve veranderingen of focale neurologie.<sup>2</sup> Soms is een NF1 patiënt al bekend met een (bij toeval gevonden) intraparenchymateuze laesie. Ga dan direct naar punt 5.
2. Vraag altijd een MRI volgens hersentumor protocol. Hou over het algemeen een termijn van 2 weken aan. Maak de MRI binnen 1 dag bij snel progressieve klachten (binnen dagen) of teken van verhoogde intracraniale druk. Als dit logistiek niet goed mogelijk is, kan een CT schedel als eerste evaluatie gebruikt worden ten aanzien van hydrocefalus of veel massawerking.
3. Naast intraparenchymateuze laesies kunnen bij NF1 ook niet-cerebrale afwijkingen gevonden worden, bijvoorbeeld aan de schedel (bv. dysplasie van het os sphenoidale) of bloedvaten (moya moya), of malformaties zoals corticale migratiestoornissen of arnold-chiari malformaties.<sup>3</sup> Deze vallen echter buiten de focus van deze richtlijn.
4. Overweeg bij focale uitval ook myelumcompressie of (hersenzenuw)uitval door een neurofibroom, waarbij ook gedacht moet worden aan maligne ontaarding (maligne perifere zenuwschede tumor). Daarnaast hebben NF1 patiënten ook een verhoogd risico op het krijgen van epilepsie,<sup>1</sup> polyneuropathie<sup>4</sup> of (zenuwstelsel)metastasen van systemische maligniteiten (bv. mammacarcinoom).<sup>5</sup>
5. Gliomen nemen altijd ruimte in. Aankleuring op de MRI-hersenen na toediening van intraveneus contrast kan wijzen op hooggradige gliomen (WHO graad 3/4) of pilocytair astrocytomen (WHO graad 1) (zie punt 7).
6. Een Unidentified Bright Object (UBO) is hyperintens op T2, neemt geen ruimte in en kleurt niet aan. UBO's komen het meest voor in de witte stof, maar worden ook gezien in de basale ganglia, thalamus en diepe cerebellaire kernen. UBO's nemen in aantal en grootte af met de leeftijd, en zijn voor zover bekend niet van klinisch belang op individueel niveau.<sup>6-8</sup> Bij UBO's hoeft de MRI-hersenen niet herhaald te worden.
7. Er is sprake van een toevallsbevinding, maar de laesie is wel verdacht voor een tumor, vanwege massawerking en/of aankleuring. Zowel pilocytair astrocytomen (WHO graad I) als graad III/IV gliomen vertonen meestal aankleuring. Pilocytair astrocytomen kenmerken zich door een belangrijke cysteuze component en nodulaire of ringvormige aankleuring.<sup>9</sup> Ze komen het meest voor in de achterste schedelgroeve en structuren in (de buurt van) de midline. Alleen massawerking zonder aankleuring past het meest bij een WHO graad II tumor, hoewel ook graad III/IV gliomen (zeker in het begin) niet altijd aankleuren. Een zeer onregelmatig aspect van de aankleuring, met centrale necrose, veel oedeem en diffuse infiltratie passen bij een hooggradige tumor. Maak de eerste follow-up scan altijd na 3 maanden. Ook bij een op het eerste zicht laaggradige laesie kan er toch sprake zijn van een hooggradig glioom. Afhankelijk van het beloop kan een vervolg MRI na 6-12 maanden gemaakt worden, waarna het interval verder uitgebreid kan worden. Het advies is om gedurende minstens 5 jaar follow-up te verzorgen. Instrueer de patiënt bij nieuwe verschijnselen contact op te nemen. Patiënten met een glioom in de thalamus hebben een grotere kans op maligne ontaarding.<sup>10</sup> Herhaal bij een sterk progressieve laesie zonder klachten het neurologisch onderzoek en overweeg cognitieve screening. Naast gliomen zijn overigens ook glioneuronale tumoren als gangliogliomen en dysembryoplastische neuroepitheliale tumoren (DNET) geassocieerd met NF1.<sup>11</sup> Met name bij langdurig stabiele laesies moet hieraan gedacht worden. Ook hamartomen van met name de hypothalamus en corticale migratiestoornissen worden gezien bij NF1.<sup>12</sup>
8. Bespreek patiënt in de multidisciplinaire hersentumor bespreking.

# Intraparenchymateuze laesies bij NF1

## Stroomdiagram behandeling



## Toelichting bij de flowchart Behandeling

1. De histologie van een glioom bij NF1 is vaak niet eenvoudig. Regio's van een laaggradig uitzijnde tumor kunnen toch hooggradig zijn (anaplastisch pilocytair astrocytoma, WHO graad III, is een zeldzame variant)<sup>13, 14</sup>, en laesies kunnen mimics van andere tumoren of zelfs andere ziektebeelden zijn.<sup>15</sup> Een toevallige mitose in een kleine laesie kan een hogere maligniteitsgraad suggereren. In vergelijking met de niet-NF1 geassocieerde tumoren is de moleculaire diagnostiek van beperkte toegevoegde waarde, omdat de NF1 mutatie de drijvende mutatie is; de kenmerkende mutaties van verschillende gliomen in niet-NF1 patiënten worden in het licht van NF1 niet gezien.<sup>16, 17</sup> Naast het pilocytair astrocytoma (WHO graad I) zijn beschreven het diffuus infiltrerend astrocytoma (WHO graad II-IV), niet nader gespecificeerde laaggradige astrocytomen, pilomyxoid astrocytoma, pleiomorf astrocytoma, pleiomorf xanthoastrocytoma. Hiernaast is de aanwezigheid van hamartomen, gangliogliomen en desmoplastisch glioom, dysembryoplastische neuroepitheliale tumoren beschreven. Het grootste deel betreft astrocytachtige gliomen van verschillende maligniteitsgraad.<sup>18, 19</sup>
2. Weinig of geen mitosen en afwezigheid van microvasculaire proliferatie en necrose past bij WHO graad I tumor.
3. Een postoperatieve MRI-hersenen moet binnen 48-72 uur na de operatie gemaakt worden, aangezien een tumorrest in de eerste daarop volgende 1-3 maanden vaak niet meer te onderscheiden is van postoperatieve veranderingen. Bij een pilocytair of laaggradig astrocytoma (WHO graad I-II) kan na een partiele/compleete resectie in principe worden afgewacht.
4. Er is geen consensus over de frequentie van follow-up scans, maar bij een WHO graad I glioom wordt een MRI interval aanbevolen van 12-24 maanden. Maak ook een nieuwe MRI bij terugkerende of nieuwe verschijnselen.
5. Bij (klinische) progressie van een WHO graad 1 tumor is er voorkeur voor (re-)resectie. Indien een resectie niet mogelijk is, kan bij volwassenen chemotherapie of radiotherapie overwogen worden; gedegen literatuur over de behandeling van recidief pilocytair astrocytoma bij volwassenen ontbreekt echter.<sup>20</sup> Bespreek dit altijd in het MDO. N.b. ook WHO graad I tumoren kunnen soms een zeer agressief beeld laten zien.<sup>21</sup>
6. In de spaarzame data zijn geen van de bekende moleculaire afwijkingen bij gliomen (waaronder *IDH*, *TERT*, *TP53*, *ATR mutaties en 1p/19q verlies*) gevonden bij NF1 geassocieerde gliomen.<sup>16</sup> Gezien de betekenis van *NF1* als tumor suppressor gen,<sup>22</sup> en de afwezigheid van de bekende mutaties,<sup>16, 17</sup> is *NF1* waarschijnlijk de enige drijvende mutatie in NF1-geassocieerd glioom. De aanwezigheid van een gemethyleerde *MGMT* promotor is bij NF1 geassocieerde gliomen beschreven.<sup>16, 17</sup> De rol van chemotherapie bij niet NF1 geassocieerde gliomen met een ongemethyleerde *MGMT* promotor is beperkt.<sup>23, 24</sup> Daarnaast is de rol van chemotherapie onduidelijk bij NF1 geassocieerde gliomen. Alleen radiotherapie bij NF1 patiënten met een glioom met een ongemethyleerde *MGMT* promotor is te verdedigen.

## Achtergrond

### Afwijkende hersenontwikkeling bij NF1

De hersenen van patiënten met NF1 kennen verschillen in structuur ten opzichte van gezonde proefpersonen. Het totale hersenvolume bij kinderen met NF1 is groter (vaak leidend tot macrocefalie).<sup>25, 26</sup> Bij volwassenen is er minder onderzoek gedaan, maar wordt het vergrote hersenvolume niet consistent teruggevonden.<sup>27</sup> Wel wordt er consistent een vergroot corpus callosum gevonden in zowel kinderen als volwassenen, zowel in absoluut volume als in verhouding tot andere breinstructuren.<sup>27, 28</sup>

Naast een afwijkende ontwikkeling van de hersenen, worden er bij NF1 patiënten soms ook malformaties gevonden. In een serie van 604 NF1 patiënten werd bij 5% van hen een malformatie gevonden, met name Arnold-Chiari malformaties, hamartomen in de hypothalamus en corticale migratiestoornissen.<sup>12</sup> Deze laatste twee zijn geassocieerd met verminderd cognitief functioneren ten opzichte van kinderen met NF1 zonder deze afwijkingen.

Groepen NF1 patiënten hebben een gemiddeld lager IQ ten opzichte van hun non-NF1 gematchte familieleden.<sup>25</sup> De relatie tussen grijze stof volume en intelligentie, die bij gezonde proefpersonen consistent gevonden wordt, ontbreekt bij NF1 patiënten. Een inverse correlatie is wel gevonden, maar niet bevestigd in andere onderzoeken.<sup>25, 26</sup> Er is een negatieve correlatie tussen corpus callosum grootte en het cognitief functioneren,<sup>28</sup> waarbij gedacht wordt dat er ofwel redundante vezels zijn, ofwel de vezels teveel gemyeliniseerd zijn waardoor de integratie van informatie slechter verloopt.

### Niet-cerebrale structurele afwijkingen

Niet-cerebrale structurele afwijkingen die op een MRI-hersenen bij NF1 gevonden kunnen worden, zijn:<sup>3</sup>

- dysplasie van de vleugel van het sphenoid (verwijding van de fissura orbitalis superior, verwijding van de middelste schedelgroeve, vaak samengaand met temporale arachnoidcysten, hernatie van craniale inhoud in de orbita)
- defecten van de lambdoidnaad
- calcificaties van de dura bij de vertex
- moya-moya fenomeen (afsluiting in de cirkel van Willis, met als gevolg collateraalvorming die doet denken aan de "rookwolkjes" van moya-moya ziekte)

### Focale afwijkingen

#### T2 hyperintense laesies

T2 hyperintense laesies worden vaak gevonden op de MRI scans van NF1 patiënten en zijn zeer typisch voor deze patiëntengroep. Deze afwijkingen worden unidentified bright objects (UBO's) of Focal Areas of Signal Intensities (FASI) genoemd, en worden in ongeveer 40 tot 80% van de kinderen met NF1 gezien. Waar UBO's in de eerste 10 levensjaren nog

toenemen, hebben ze daarna de gewoonte om stabiel te blijven, af te nemen (vooral als ze kleiner zijn en gelokaliseerd in ganglia, thalamus en stam) of geheel te verdwijnen.<sup>6, 7, 29</sup> Ook lijken nieuw ontstane gliomen niet te ontstaan op plekken waar eerder UBO's waren.<sup>8</sup> De exacte herkomst van UBO's is onzeker, maar histologisch lijken ze het meest te passen bij hamartomen, goedaardige focale malformaties. Ze komen vooral voor in de witte stof, waar gedacht wordt dat er oedeem of immaturiteit van de witte stof is. Er is geen consistente associatie tussen UBO's bij kinderen en hun cognitief functioneren.<sup>6, 7</sup> Patiënten met UBO's in de thalamus of het cerebellum lijken iets meer cognitieve problemen te hebben dan patiënten zonder deze UBO's of UBO's op andere plaatsen. (er blijft echter geen reden om deze te vervolgen.)

### **Duiding van MRI afwijkingen**

Het onderscheid tussen een UBO en glioom-achtige laesie kan in de praktijk lastig zijn op de MRI. Vooral massawerking en aankleuring pleiten sterk voor een glioom. Aankleuring past in het algemeen bij een meer hooggradige tumor, maar ook pilocytair astrocytomen (WHO graad I) kunnen aankleuren. Een grote cysteuze component kan goed passen bij een pilocytair astrocytoom.<sup>9</sup>

*Aanbeveling: Omdat UBO's op individueel niveau geen duidelijke betekenis hebben, hoeven deze niet radiologisch vervolgd te worden. De aanwezigheid van T2 hyperintense laesies zonder ruimte-inname of aankleuring is dan ook geen reden voor radiologische follow-up. (level of evidence: B)*

*Aanbeveling: Om het onderscheid tussen UBO en glioom te kunnen maken, dient altijd een MRI volgens hersentumorprotocol (=inclusief contrastseries) gemaakt te worden. (level of evidence: C)*

### **Non-opticus gliomen**

Bij jonge kinderen zijn gliomen van de tractus opticus de meest voorkomende tumoren die worden gezien bij NF1. Bij volwassenen zijn nieuw ontstane opticusgliomen zeer zeldzaam, en leiden ze nooit tot problemen. Deze worden dan ook buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn.

### **Epidemiologie**

NF1 patiënten hebben een sterk verhoogd risico op tumoren vanuit gliaweefsel. Het grootste deel hiervan betreft pilocytair astrocytomen op de kinderleeftijd, maar op alle leeftijden kunnen tumoren gezien worden, inclusief hooggradige gliomen. Bijzonder is dat evident laaggradige gliomen soms ook spontaan in regressie blijken te gaan bij follow up. In een grote serie van MRI's in volwassen NF1 patiënten werden glioom-achtige laesies gezien in 21% van de patiënten. (Zick et al, 2018) In opsomming worden de volgende gliomen beschreven bij NF1:<sup>18, 19, 30</sup> pilocytair astrocytoom, diffuus infiltrerend astrocytoom (WHO II-IV), niet nader gespecificeerde laaggradige astrocytomen, glioblastoma multiforme, pilomyxoid astrocytoom, pleiomorf astrocytoom, pleiomorf xanthoastrocytoom. Hiernaast is de aanwezigheid van hamartomen, gangliogliomen en desmoplastisch glioom, dysembrioplastische neuroepitheliale tumoren beschreven.<sup>11, 12</sup> In een serie van 100 gliomen bij NF1 patiënten van alle leeftijden was 49% een pilocytair astrocytoom, 27% diffuus infiltrerend astrocytoom van verschillende maligniteitsgraden, 17% niet nader

gespecificeerde laaggradige astrocytomen, 2% pilomyxoid astrocytoma, 1 desmoplastisch infantiel ganglioglioma, 1% gewoon ganglioglioma. Naar maligniteitsgraad was 22% WHO graad II, 15% graad III, 7% graad IV astrocytomen.<sup>18</sup> De laaggradige gliomen kenden een opvallend gunstig beloop, vergelijkbaar met de pilocytair astrocytomen. In een andere serie gebaseerd op een internationale database werd een prevalentie van 0.8% gevonden voor gliomen, voor betreffende groep tussen 10 en 50 jaar is dit meer dan 100x meer dan in de algemene populatie.<sup>19</sup> In deze groep waren van de tumoren met PA 2/15 pilocytair astrocytomen, 6/15 graad II, 4/15 graad III, en 2/15 graad IV. Alle graad III en IV gliomen waren in patiënten ouder dan 20 jaar. 15 van de 17 patiënten hadden (onder meer) hoofdpijn als presenterende klacht. <sup>1</sup> Een voorkeur voor cerebellaire lokalisatie van een GBM bij NF1 is gesuggereerd.<sup>17</sup>

Bijzondere aandacht verdient verder de groep van de anaplastische pilocytair astrocytomen, die vallen onder WHO graad III met bijbehorend agressief beloop, en de pilocytair astrocytomen die ondanks een WHO I histologische maligniteitsgraad zich maligne gedragen.<sup>13, 14, 21</sup>

### **Alarmsymptomen**

De alarmsymptomen voor intracranieële pathologie bij NF1 zijn dezelfde als die bij andere patiënten. Hoofdpijn is een veel voorkomende klacht bij NF1 patiënten. Overweeg een glioom bij een snel progressieve of sterke verandering van de hoofdpijn (bijv. hoofdpijn en/of braken in de nacht en vroege ochtend).<sup>2</sup> Ook algemene neurologische verschijnselen zoals ataxie, focale uitval, cognitieve stoornissen of visusklachten kunnen uiteraard wijzen op een intracranieel probleem. Denk ook aan glioom bij nieuwe (klachten passend bij) endocriene afwijkingen, daar dit kan duiden op betrokkenheid of verdringing van hypothalamus en/of hypofyse door een glioom.<sup>9</sup>

*Aanbeveling: maak bij alarmsymptomen op korte termijn een MRI volgens hersentumorprotocol (level of evidence: B)*

### **Natuurlijk beloop en follow-up**

In retrospectief onderzoek binnen het Erasmus MC (Zick et al, 2018) presenteerden alle hooggradige (WHO III-IV) gliomen zich met symptomen, die ook in niet-NF1 patiënten verdacht zouden zijn voor glioom (insulten, uitval, cognitieve stoornissen). Bij patiënten met specifieke klachten of hoofdpijn zonder alarmsymptomen als reden voor een MRI werden geen hooggradige tumoren gevonden. Het lijkt er daarom op, dat routine beeldvorming bij NF1 patiënten niet leidt tot de (vroeg)ontdekking van klinisch significante laesies, terwijl dit wel aanleiding kan geven tot ongerustheid en belasting voor de patiënt en hogere zorgkosten.

*Aanbeveling: verricht geen routine beeldvorming bij NF1 patiënten (level of evidence: B)*

In retrospectief onderzoek is bij herhaling beschreven dat glioom-achtige laesies bij NF1 ook stabiel kunnen blijven of spontaan in remissie gaan.<sup>31</sup> Deze spontane regressie wordt niet in alle grote series beschreven.<sup>8</sup> In genoemde serie uit het Erasmus MC werd bij 16 uit 48 glioom-achtige laesies een afname of zelfs verdwijnen van de tumor gezien; van de 28 aankleurende glioom-achtige laesies verdween de aankleuring spontaan met de tijd (Zick et al, 2018). Ook het feit dat asymptomatische glioom-achtige laesies in langdurige follow-up



(tot 20 jaar) niet tot problemen leiden, ondersteunt de gedachte dat veel glioom-achtige laesies geen werkelijke maligniteit betreffen en geen behandeling behoeven.

In een van de weinige grote follow-up series van gliomen bij NF1 waarin ook volwassenen zijn meegenomen, bleken laesies die uiteindelijk symptomatisch werden, dat vrijwel altijd te worden binnen 5 jaar na ontdekken van de tumor. Ook bleken glioom-achtige laesies in de thalamus zich het vaakst maligne te ontwikkelen. Het is dan ook aan te bevelen om patiënten met een glioom-achtige laesie minstens 5 jaar te vervolgen, en intensievere follow-up uit te voeren bij laesies in de thalamus.<sup>10</sup> Bij tumorprogressie loopt de radiologische progressie vaak voor de klinische progressie uit,<sup>32</sup> waardoor volledig varen op de kliniek kan leiden tot (te) laat ingrijpen. Bij de indruk van radiologische progressie zonder evidente kliniek is een meer intensieve follow-up, ook en vooral van neurologische verschijnselen (neurologisch onderzoek!) op zijn plaats. Maak de eerste follow-up scan altijd na 3 maanden. Ook bij een op het zicht laaggradige laesie kan er toch sprake zijn van een hooggradig glioom. Afhankelijk van het beloop kan een vervolg MRI na 6-12 maanden gemaakt worden, waarna het interval verder uitgebreid kan worden. Het advies is om gedurende minstens 5 jaar follow-up te verzorgen.

*Aanbeveling: een voor glioom verdachte laesie op MRI verdient altijd radiologische follow-up, eerst na 3 maanden en dan laagfrequent tot tenminste 5 jaar na ontdekking (level of evidence: B)*

### **Symptomatische laesies: diagnostiek**

Bij symptomatische glioom-achtige laesies is verdere diagnostiek (biopsie of PA bij resectie) en behandeling noodzakelijk. De histologische indeling van gliomen bij NF1 is dezelfde als die bij niet-NF1 patiënten, echter de moleculaire diagnostiek kan niet als ondersteuning gebruikt worden (zie hieronder). Daarom is het zeker bij biopsieën met beperkt materiaal goed de Ki67/MIB-1 labeling index te laten bepalen.<sup>33</sup> Het MIB-1 antilichaam bindt aan antigenen die alleen tijdens de celdeling tot expressie komen, en de labeling index vormt daarmee een maat voor de snelheid van celdeling. Deze index is vooral van waarde om te onderscheiden tussen WHO graad II en graad III tumoren. Beschreven waarden zijn onder 4% in diffuse astrocytoma, 3 tot 5% in oligodendroglioma, en onder 6% in oligoastrocytomas. Hogere waarden duiden op een graad III tumor. Er zijn geen studies die een voordeel van de MIB-1 labeling index beschrijven in WHO graad I laesies.

### **Moleculaire diagnostiek**

Het lijkt erop dat de bekende mutaties bij gliomen in de algemene bevolking geen rol spelen bij NF1 patiënten; de literatuur hierover is echter beperkt.<sup>16, 17</sup> Ook het *NF1* (neurofibromin) gen zelf is geassocieerd met gliomen,<sup>34</sup> en met name een grote germline deletie in het *NF1* gen lijkt geassocieerd met hooggradige astrocytomen.<sup>35</sup> Er is allelic loss beschreven op het *PTEN* locus bij NF1 geassocieerde pilocytair astrocytomen.<sup>36</sup> In de literatuur is geen 1p/19q verlies beschreven bij WHO graad III tumoren in NF1.

Er zijn dus sterke aanwijzingen, dat bekende glioom mutaties geen rol spelen bij gliomen in het kader van NF1.<sup>16, 17</sup> Ook het KIAA1549-BRAF fusion gene of BRAFV600E mutaties worden bij NF1 gerelateerde pilocytair astrocytomen niet gevonden.<sup>37</sup> Moleculaire diagnostiek heeft dus bij NF1 gerelateerde gliomen hoogst waarschijnlijk geen meerwaarde, met uitzondering van de *MGMT* (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase) promotor

methylering, die belangrijke voorspellende waarde heeft voor therapierespons en uitkomst.<sup>16, 17, 38</sup> MGMT is een DNA reparatie-eiwit, dat de schade toegebracht aan tumorcellen door alkylerende chemotherapie zoals temozolomide snel weet te herstellen. Alleen als de MGMT productie geremd wordt door methylering van de MGMT promotor, heeft alkylerende chemotherapie een duidelijk voordeel op tumorprogressie en overleving.<sup>38</sup>

*Aanbeveling: verricht geen routine moleculaire diagnostiek, maar alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Bepaal wel altijd de MGMT promotor methyleringsstatus (level of evidence: B)*

## **Behandeling**

### *Pilocytair astrocytoom*

Bij (klinische) progressie van een pilocytair astrocytoom is een (re-)resectie de behandeling van eerste keuze. Als dit niet mogelijk is, wordt in de algemene bevolking radiotherapie als eerste keuze aangeraden.<sup>20</sup> Echter, bij kinderen met NF1 en in NF1 heterozygote knock-out muizen geeft radiotherapie een groot risico op secundaire tumoren of vaatafwijkingen.<sup>39-41</sup> Bij kinderen met irresectabel pilocytair astrocytoom is er, mede daarom, ruime ervaring met behandeling middels carboplatin en vincristine.<sup>42, 43</sup> Een studie met thioguanine, procarbazine, lomustine en vincristine (TPCV) versus carboplatin en vincristine in jonge kinderen zonder NF1 geeft vergelijkbare resultaten.<sup>44</sup>

Hoe groot het risico is van radiotherapie op de lange termijn bij volwassen NF1 patiënten met een symptomatisch irresectabel pilocytair astrocytoom is niet bekend, maar aangezien het vaak gaat om jong volwassenen met een relatief lange overleving zal dit waarschijnlijk ook een rol spelen.<sup>21</sup> In twee recente grote studies van pilocytair astrocytomen bij volwassenen wordt chemotherapie echter niet als optie besproken.<sup>45, 46</sup> Ook verder is er geen literatuur over chemotherapie bij pilocytair astrocytomen in volwassenen. Voor BRAF-remming lijkt vooralsnog geen plaats bij het NF1-geassocieerd pilocytair astrocytoom, aangezien klassieke BRAFv600E mutaties ontbreken.<sup>37</sup> Samenvattend ontbreekt literatuur over het beste beleid bij NF-geassocieerd pilocytair astrocytoom in volwassen NF1-patiënten. Hoewel voor radiotherapie nog het meeste bewijs lijkt te bestaan, kan naar analogie van het beleid bij kinderen chemotherapie overwogen worden bij volwassenen met een symptomatisch irresectabel pilocytair astrocytoom. Procarbazine, lomustine en vincristine (PCV) zou dan voor de hand liggen, aangezien het meest gebruikte chemotherapieschema bij kinderen (carboplatin en vincristine) bij volwassenen vaak teveel beenmergtoxiciteit geeft, met PCV vergelijkbare resultaten zijn gezien en er veel ervaring is met PCV chemotherapie bij volwassenen met gliomen. Er zijn daarom plannen om een registratiestudie te doen, via de werkgroep “zeldzame tumoren” van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO), naar het effect van upfront PCV chemotherapie bij volwassenen (NF1- en niet NF1 gerelateerd) met een symptomatisch irresectabel pilocytair astrocytoom.

*Aanbeveling: resectie is de behandeling van eerste voorkeur bij primair en recidief pilocytair astrocytoom. (level of evidence: B). Indien dit niet mogelijk is, moet de afweging voor radio- of chemotherapie op individuele basis gemaakt worden. (level of evidence: C)*

### *Overige tumoren*

De rol van chemotherapie bij niet NF1 geassocieerde gliomen met een ongemethyleerde *MGMT* promotor is beperkt.<sup>23, 24, 38</sup> Daarnaast is de rol van chemotherapie onduidelijk bij NF1 geassocieerde gliomen. Het advies is dan ook bij graad II-IV gliomen bij NF1 patiënten altijd de *MGMT* methyleringsstatus te bepalen, en bij een ongemethyleerde *MGMT* promotor in principe alleen radiotherapie te geven. Raadpleeg voor details met betrekking tot de behandelcriteria en chemotherapeutische opties altijd de richtlijn Gliomen van het Erasmus MC (<https://www.erasmusmc.nl/47445/5464293/5931241/674532/2253731/2261585.pdf>).

*Aanbeveling: behandel graad II-IV gliomen bij NF1 met radiotherapie en chemotherapie bij een positieve MGMT promotor methyleringsstatus, en met alleen radiotherapie bij een negatieve MGMT promotor methyleringsstatus (level of evidence: II-III).*

## Referenties

1. Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int* 2017.
2. Goadsby P. Headache. In: Clarke CH, M.; Rossor, R.; Shorvon, S., ed. *Neurology: a Queen Square textbook*. London: Blackwell Publishing, 2009: 449-464.
3. Di Muzio B. Neurofibromatosis type 1 (CNS manifestations) [online]. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/neurofibromatosis-type-1-cns-manifestations-1>. Accessed January 3rd.
4. Ferner RE, Hughes RA, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2004;41:837-841.
5. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10:508-515.
6. Payne JM, Pickering T, Porter M, et al. Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: an 18-year study. *Am J Med Genet A* 2014;164A:661-665.
7. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology* 2003;60:1139-1145.
8. Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M, et al. Non-optic glioma in adults and children with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:34.
9. Rees JB, R; Brandner, S; Fersht, N; Jäger, R; Wilson, E. Chapter 20: Neuro-oncology. *Neurology: a Queen Square Textbook*. London: Wiley Blackwell, 2016.
10. Byrne S, Connor S, Lascelles K, Siddiqui A, Hargrave D, Ferner RE. Clinical presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non-optic pathway brain gliomas. *J Neurooncol* 2017;133:609-614.
11. Fedi M, Anne Mitchell L, Kalnins RM, et al. Glioneuronal tumours in neurofibromatosis type 1: MRI-pathological study. *J Clin Neurosci* 2004;11:745-747.
12. Acosta MT, Walsh KS, Kardel PG, et al. Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformations. *Pediatr Neurol* 2012;46:231-234.
13. Azad A, Deb S, Cher L. Primary anaplastic pilocytic astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2009;16:1704-1706.
14. Fiechter M, Hewer E, Knecht U, et al. Adult anaplastic pilocytic astrocytoma - a diagnostic challenge? A case series and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;147:98-104.
15. Matyja E, Grajkowska W, Stepień K, Naganska E. Heterogeneity of histopathological presentation of pilocytic astrocytoma - diagnostic pitfalls. A review. *Folia Neuropathol* 2016;54:197-211.

16. Shibahara I, Sonoda Y, Suzuki H, et al. Glioblastoma in neurofibromatosis 1 patients without IDH1, BRAF V600E, and TERT promoter mutations. *Brain Tumor Pathol* 2017.
17. Picart T, Barrिताult M, Berthillier J, et al. Characteristics of cerebellar glioblastomas in adults. *J Neurooncol* 2017.
18. Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, et al. Gliomas in neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic study of 100 patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:240-249.
19. Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology* 2002;59:759-761.
20. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18:e315-e329.
21. Strowd RE, 3rd, Rodriguez FJ, McLendon RE, et al. Histologically benign, clinically aggressive: Progressive non-optic pathway pilocytic astrocytomas in adults with NF1. *Am J Med Genet A* 2016;170:1455-1461.
22. Alkindy A, Chuzhanova N, Kini U, Cooper DN, Upadhyaya M. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations? *Hum Genomics* 2012;6:12.
23. Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol* 2014;10:372-385.
24. Hegi ME, Stupp R. Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter--still a dilemma? *Neuro Oncol* 2015;17:1425-1427.
25. Greenwood RS, Tupler LA, Whitt JK, et al. Brain morphometry, T2-weighted hyperintensities, and IQ in children with neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 2005;62:1904-1908.
26. Moore BD, 3rd, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE. Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology* 2000;54:914-920.
27. Wignall EL, Griffiths PD, Papadakis NG, et al. Corpus callosum morphology and microstructure assessed using structural MR imaging and diffusion tensor imaging: initial findings in adults with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:856-861.
28. Pride N, Payne JM, Webster R, Shores EA, Rae C, North KN. Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2010;25:834-841.
29. Ferraz-Filho JR, da Rocha AJ, Muniz MP, Souza AS, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Diffusion tensor MR imaging in neurofibromatosis type 1: expanding the knowledge of microstructural brain abnormalities. *Pediatr Radiol* 2012;42:449-454.
30. Yokoo H, Kamiya M, Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, Kurachi H. Neurofibromatosis type 1-associated unusual pleomorphic astrocytoma displaying continual malignant progression. *Pathol Int* 2001;51:570-577.
31. Lucchetta M, Manara R, Perilongo G, Clementi M, Trevisson E. Regression of gadolinium-enhanced lesions in patients affected by neurofibromatosis type 1. *Radiol Med* 2016;121:214-217.
32. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol* 2011;84 Spec No 2:S107-111.
33. Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* 2007;69:1366-1373.
34. Vizcaino MA, Shah S, Eberhart CG, Rodriguez FJ. Clinicopathologic implications of NF1 gene alterations in diffuse gliomas. *Hum Pathol* 2015;46:1323-1330.
35. Gutmann DH, James CD, Poyhonen M, et al. Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. *Neurology* 2003;61:1397-1400.
36. Tada K, Kochi M, Saya H, et al. Preliminary observations on genetic alterations in pilocytic astrocytomas associated with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2003;5:228-234.
37. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:30-41.
38. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.

39. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:2570-2575.
40. Grill J, Couanet D, Cappelli C, et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999;45:393-396.
41. Choi G, Huang B, Pinarbasi E, et al. Genetically mediated Nf1 loss in mice promotes diverse radiation-induced tumors modeling second malignant neoplasms. *Cancer Res* 2012;72:6425-6434.
42. Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997;86:747-754.
43. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood ( $\leq 16$  years) low grade glioma - A final report. *Eur J Cancer* 2017;81:206-225.
44. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2641-2647.
45. Lee KJ, Marchan E, Peterson J, et al. Management and Survival of Adult Patients with Pilocytic Astrocytoma in the National Cancer Database. *World Neurosurg* 2018.
46. Bond KM, Hughes JD, Porter AL, Orina J, Fang S, Parney IF. Adult Pilocytic Astrocytoma: An Institutional Series and Systematic Literature Review for Extent of Resection and Recurrence. *World Neurosurg* 2018;110:276-283.

## **Addendum: totstandkoming van de richtlijn**

Deze richtlijn is tot stand gekomen op basis van beschikbare wetenschappelijke publicaties in combinatie met de in het Erasmus MC beschikbare expertise op het gebied van NF1.

Literatuur over gliomen bij volwassenen met NF1 is zeer schaars. Door de lage patiënten aantallen zijn experimentele studies niet mogelijk, en bevatten observationele studies een relatief klein aantal patiënten, zeker waar het histologische studies betreft.

Waar de beschikbare studies over volwassenen onvoldoende duidelijkheid bieden, wordt kennis over gliomen in NF1 op de kinderleeftijd waar mogelijk geëxtrapoleerd naar volwassenen. Ook literatuur over gliomen buiten het kader van NF1 is geraadpleegd waar nodig.

Literatuur is verzameld door middel van PubMed searches, waarbij zoektermen afhankelijk van de deelvraag werden gebruikt. Een gerichte zoekterm leverde vrijwel nooit een aantal recente publicaties op wat niet bij titel te screenen was op relevantie. Voorrang werd gegeven aan de meest recente publicaties, en artikelen van voor 2000 werden alleen gebruikt wanneer van duidelijk historisch belang. Waar relevante informatie in deze stukken werd geciteerd uit een ander artikel, werd het oudere artikel geraadpleegd en geciteerd. Ook via PubMed gevonden reviews werden gebruikt om de oorspronkelijke meest relevante artikelen te achterhalen.

Hiernaast is de richtlijn in belangrijke mate tot stand gekomen door de ervaring van de auteurs, in het bijzonder dr. Taal, met belangrijke input van prof. Van der Bent. In de commentaarfase hebben de andere mede-auteurs belangrijke input geleverd. Waar nodig heeft consensus-overleg tussen de auteurs plaatsgevonden.