

Publieksdag  
Hersentumoren



## Nieuwe inzichten

T.J. (Tom) Snijders

Neuroloog/neuro-oncoloog, UMC Utrecht

Zaterdag 16 maart 2024  
De Landgoederij, Bunnik



In samenwerking met:





- Laaggradig glioom en vorasidenib (ASCO 2023, SNO 2023)
- Trials bij glioblastomen
- Zeldzame hersentumoren bij kinderen en jongvolwassenen (EANO 2023, SNO 2023)
- Tumorsyndroom: Von Hippel Lindau
- Toekomst: de bloedhersenbarrière

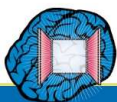
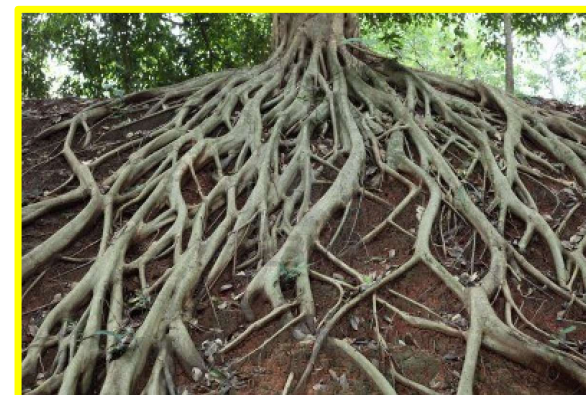
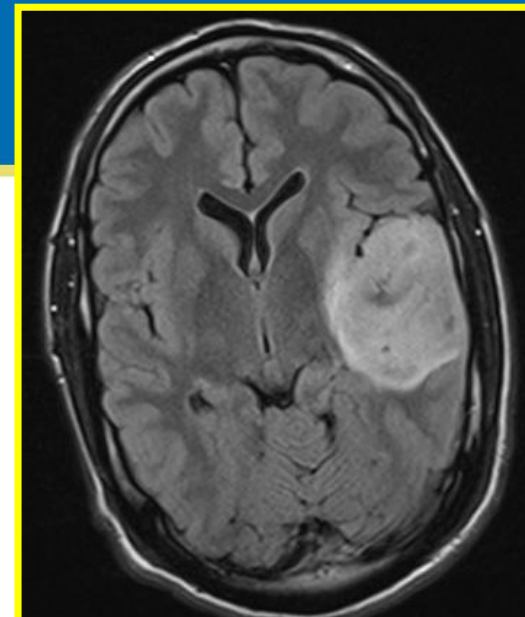
Veel is nog niet in praktijk toepasbaar of beschikbaar!



# Laaggradig glioom & vorasidenib



- Graad 2
  - Astrocytoom
  - Oligodendroglioom
- IDH-mutatie
  - chemische veranderingen in & rond tumorcellen
- Langzaam, diffuus groeiend, uiteindelijk hooggradig
- Niet te genezen, wel te behandelen
- Stap 1, indien mogelijk: operatie
  - ‘maximale veilige resectie’
  - Nooit alles weg, wel prognose
- Na operatie: afwachten of vervolgbehandeling



# INDIGO-studie (ASCO 2023)

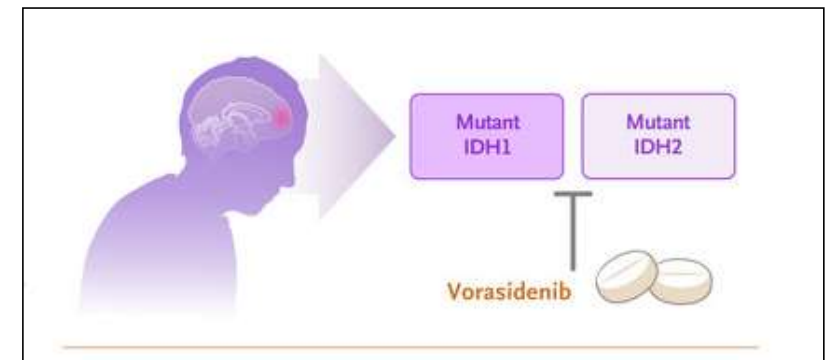
- Bij wie?
  - Graad 2 tumor met IDH-mutatie
  - Operatie gehad 1-5 jaar vooraf
  - Resttumor met weinig of geen groei
  - Bij wie er afgewacht wordt
- Wat en hoe?
  - Groep 1: placebo (dus afwachten)
  - Groep 2: vorasidenib, dagelijkse pillen, tot aan groei of bijwerkingen

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

## Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma

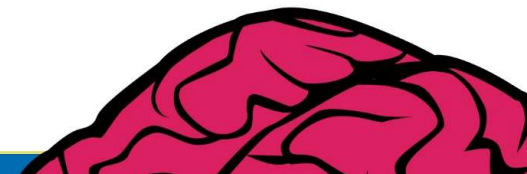
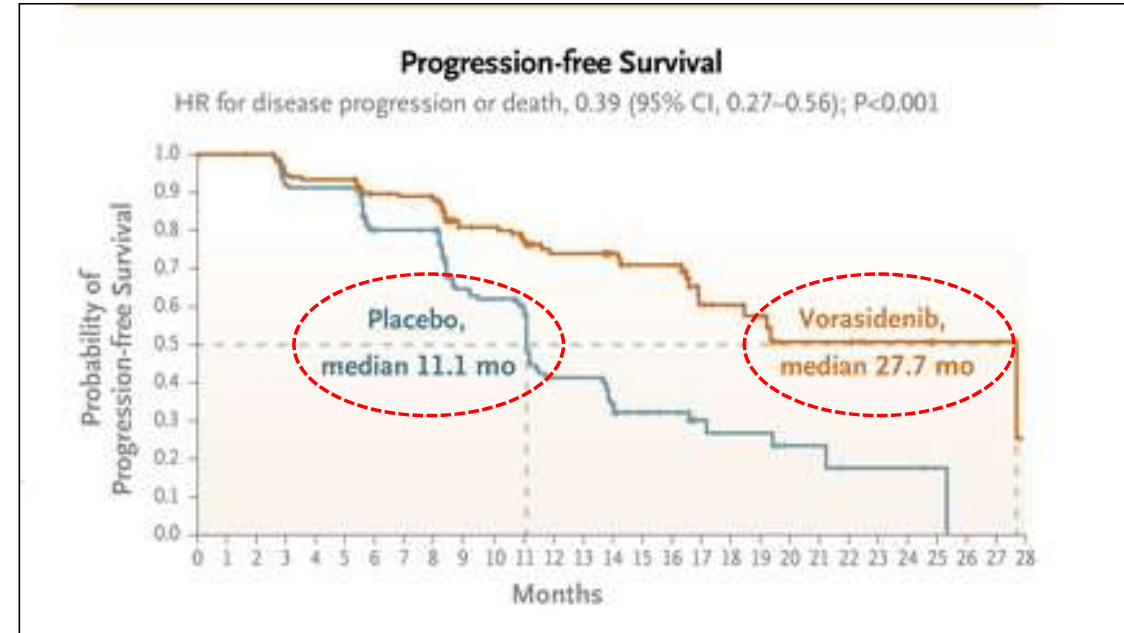
Mellinghoff IK et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194



# INDIGO-studie (ASCO 2023 & SNO 2023): resultaten

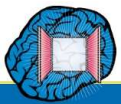
## Groep met vorasidenib:

- Minder snelle teruggroei
- Langere tijd tot volgende behandeling
- Bijwerkingen meestal mild
  - Verstoring van leverwaardes bij >10%
  - Stoppen ivm bijwerkingen ~3%
- Geen verschil met placebo in
  - cognitie (denken, geheugen)
  - Epilepsie
  - Kwaliteit van leven



# Vorasidenib: ...en nu?

- Beoordeling European Medicine Authority → Zorginstituut Nederland
- Vanaf nu: 'compassionate use'
  - Via eigen ziekenhuis, verklaring + toestemming nodig
  - Graad 2 (soms graad 3), na operatie
  - Nog geen bestraling of chemotherapie gehad
  - Niet-groeiend of langzaam groeiend
  - Niet bij tumoren die snelle bestrijding (bestraling + chemo) nodig hebben, bijv snelgroeiend of veel neurologische symptomen
- Gaat starten in Nederlandse ziekenhuizen



# Vorasidenib: toekomst

Vervolgonderzoek nodig!

- Langetermijnseffecten: Blijft de tumor langer rustig? Bijwerkingen? Levensduur?
- Ook voor andere IDH-mutante tumoren (graad 3 en 4; na bestraling en chemo)?



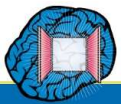
# Glioblastoom (GBM, WHO graad 4)

1<sup>e</sup> behandeling:

- Operatie
- Chemotherapie en/of radiotherapie

Terugkerend glioblastoom: Geen standaard behandeling

- Heroperatie
- Bestraling (reïrradiatie)
- Chemotherapie
- Onderzoek





# Trials bij glioblastoom: operatie (LWNO 2023)

- Soms geen goede operatie mogelijk door gevaarlijke locatie → dan alleen hersenbiopt ('punctie')
- Nieuwe optie: tijdens biopt ook laserbehandeling: 'laser interstitial thermal therapy' (LITT)
- LWNO 2023: pilotstudie verricht, LITT haalbaar en veilig
- Landelijke grootschalige gerandomiseerde trial: EMITT-studie



# Trials bij nieuw ontdekt glioblastoom



## BMX-001 (SNO 2023): fase 2 studie, GBM na operatie

- Gericht op versterken effect bestraling op tumorcellen en beschermen van gezonde cellen tegen bestraling
- Reguliere chemoradiatie; of chemoradiatie + injectie BMX-001 2x/week gedurende 8 weken direct voor en tijdens radiotherapie
- Resultaat (160 patiënten):
  - levensduur 31 maanden met BMX-001 en 25 maanden zonder
  - Minder bestralingslittekens op MRI met BMX-001
- **NOG NIET** in kliniek, fase 3-onderzoek nodig



# Trials bij nieuw ontdekt glioblastoom

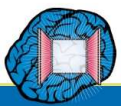


## Immunotherapie via infuus (NRG BN007, EANO 2023)

- Ipilimumab + nivolumab, zoals bij huidkanker; of temozolomide chemo
- Glioblastoom, chemo-ongevoelig (MGMT-ongemethyleerd)
- Resultaat: ipi+nivo niet beter dan chemotherapie

## Immuunstelsel in en rond hersentumor anders dan elders → andere aanpak nodig

- Tumorstellen: Immuunstelsel richten tegen tumorkenmerken? (ASCO2023, EANO 2023, SNO 2023)



# Trials bij terugkerend (recidief) glioblastoom

Lopend in Nederland:

- Reïrradiatie, 4x vs 10x bestraling (RiSING)
- Nieuwe oncologische medicijnen gericht op genetische afwijkingen in hersentumoren (DRUP)
- Binnenkort: Lomustine (Chemotherapie) *versus* lomustine + reïrradiatie (LEGATO)



# Zeldzame 'kinder'tumoren bij (jong-)volwassenen

'Goedaardig' bijv pilocytair astrocytoom:

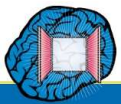
- chirurgie meest gekozen behandeling.
- Veel nieuwe varianten met eigen moleculaire afwijkingen → Steeds meer doelgerichte therapie
- Neurofibroom bij NF1: trametinib (Erasmus MC) ea



# Zeldzame 'kinder'tumoren bij (jong-)volwassenen

'Kwaadaardig: oa diffuus midline glioom (H3K27-mutatie):

- slechte prognose
- Radiotherapie; chemo weinig effect
- Nieuw: ONC201, pillen 1-2x/week in periode na radiotherapie
- Hoopgevende effecten in kleine onderzoeken
- Nu wereldwijde gerandomiseerde trial (ErasmusMC, UMC Utrecht)



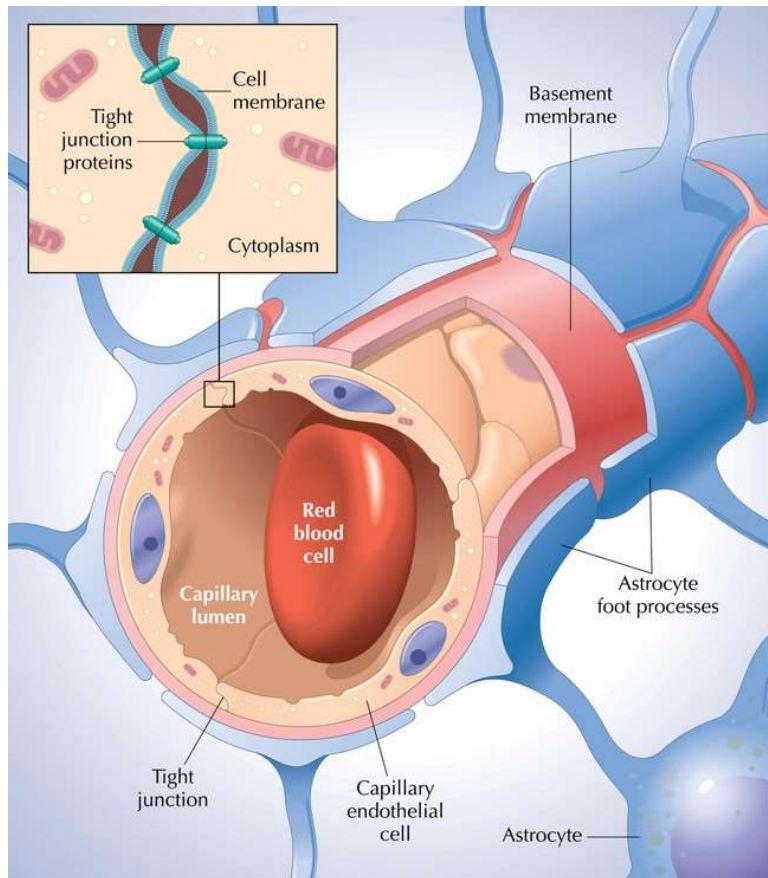
# Genetische tumorsyndromen

Von Hippel Lindau:

- Belzutifan (SNO2023): orale medicatie tegen verschillende tumoren
- Tumoren in zenuwstelsel (hemangioblastomen): sterke remming van groei
- Veel minder behandelingen voor zenuwstel nodig: vóór start belzutifan 94% van de patiënten, na start 4%
- Nadeel: bloedarmoede (90%), vermoeidheid (66%)
- Nog niet beschikbaar in NL, mogelijk nieuw onderzoeksprogramma



# Toekomst: Medicatie door de bloedhersenenbarrière heen



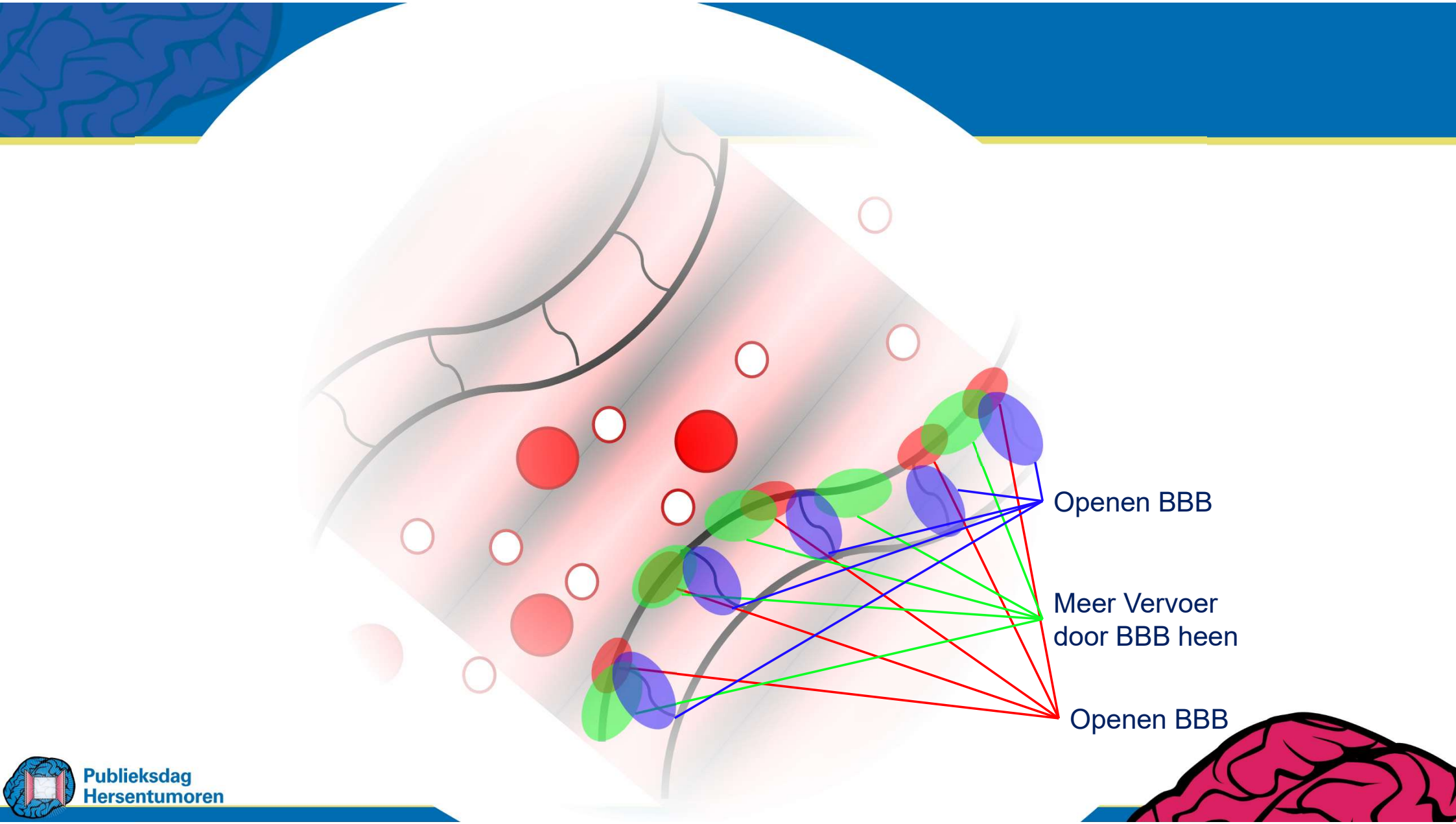
Probleem:  
de bloedhersenenbarrière  
Engels: blood-brain-barrier  
(BBB)

Meeste medicijnen passeren  
niet, ook 90% van de 'kleine  
moleculen' niet.

Mogelijke oplossing  
Focused ultrasound



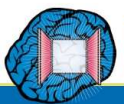


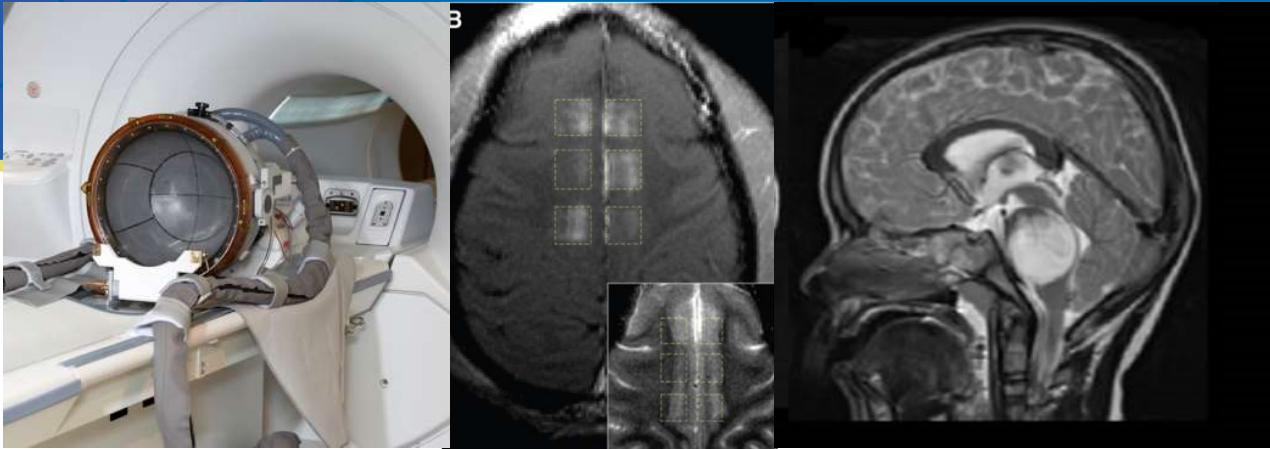


Openen BBB

Meer Vervoer door BBB heen

Openen BBB



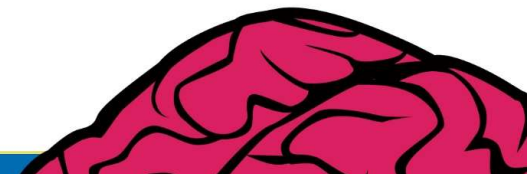


## Toepassingen VS, Europa:

- Glioblastoom en temozolomide
- Diffuus midline glioom en nieuwe medicatie

## Ook start in Nederland

- Implanteerbare FUS bij operatie glioblastoom
- FUS-apparaat voor diffuus midline glioom (Utrecht)



# Nieuwe inzichten

- Vorasidenib is een optie voor geopereerde laaggradige gliomen met IDH-mutatie
- Gliomen en immunotherapie: wel mogelijkheden, nog geen brede praktische toepassingen
- Zeldzame kinder/jongere tumoren: veel ontwikkelingen met doelgerichte medicatie
- Toekomst: bloedhersenbarrière openen

**Deelname aan onderzoek helpt de huidige en toekomstige patiënt**

