

## Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

# Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych

Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Anna Raciborska<sup>2</sup>, Anna Szumera-Ciećkiewicz<sup>3,4</sup>, Paweł Sobczuk<sup>1</sup>, Mateusz Spałek<sup>1</sup>, Hanna Kosela-Paterczyk<sup>1</sup>, Iwona Ługowska<sup>1,5</sup>, Katarzyna Bilka<sup>2</sup>, Monika Gos<sup>6</sup>, Janusz Ryś<sup>7</sup>, Ewa Chmielik<sup>8</sup>, Andrzej Tysarowski<sup>9</sup>, Konrad Zaborowski<sup>1</sup>, Małgorzata Oczko-Wojciechowska<sup>10</sup>, Patrycja Castaneda-Wysocka<sup>11</sup>, Donata Makuła<sup>11</sup>, Marcin Zdzenicki<sup>1</sup>, Marcin Ziętek<sup>12</sup>, Piotr Fonrobert<sup>13</sup>, Kamil Dolecki<sup>14</sup>, Marek Dedecjus<sup>15</sup>, Anna M. Czarnecka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>4</sup>Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>5</sup>Ośrodek Badań Wczesnych Faz, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>6</sup>Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

<sup>7</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Kraków

<sup>8</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Gliwice

<sup>9</sup>Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>10</sup>Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Genomiki Funkcjonalnej,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Gliwice

<sup>11</sup>Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>12</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii i Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>13</sup>Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST

<sup>14</sup>Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięsaki i Czerniaki SARCOMA

<sup>15</sup>Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Neurofibromatoza typu 1 (zespół NF1 w chorobie Recklinghausena, nerwiakowłókniakowatość typu 1), jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a odpowiadają za nią mutacje genu *NF1* kodującego białko neurofibrominy. Pacjenci z NF1 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i żyją około 20 lat krócej niż populacja ogólna. Kryteria National Institute of Health (NIH) umożliwiają postawienie diagnozy już około 4 roku życia. Badanie dzieci i dorosłych powinno objąć badanie przedmiotowe i podmiotowe, ale też badanie genetyczne techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS), badanie

### Jak cytować / How to cite:

Rutkowski P, Raciborska A, Szumera-Ciećkiewicz A, Sobczuk P, Spałek M, Kosela-Paterczyk H, Ługowska I, Bilka K, Gos M, Ryś J, Chmielik E, Tysarowski A, Zaborowski K, Oczko-Wojciechowska M, Castaneda-Wysocka P, Makuła D, Zdzenicki M, Ziętek M, Fonrobert P, Dolecki K, Dedecjus M, Czarnecka AM. *Recommendations of the Polish Sarcoma Group on diagnostic-therapeutic procedures and control in patients with type 1 neurofibromatosis (NF1) and the associated malignant neoplasm of peripheral nerve sheaths* NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 106–128.

histopatologiczne zmian skóry, badanie neurologiczne, okulistyczne i radiologiczne. W przypadku postawienia rozpoznania złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) u chorego na NF1 postępowanie terapeutyczne nie powinno odbiegać od ogólnych zasad leczenia mięsaków tkanek miękkich. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być monitorowani przynajmniej raz w roku, pozostali – raz na 2–3 lata – przez zespół lekarzy specjalistów, a co roku przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), chorób wewnętrznych i dermatologów. Pacjentom należy zapewnić poradnictwo genetyczne.

**Słowa kluczowe:** nerwiakowłókniakowatość 1, diagnostyka, mięsaki, neurofibromatoza 1, diagnoza

## Cel

Wytyczne zawierają zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i kontroli neurofibromatozy typu 1 (NF1) i złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) związanego z NF1. Ich celem jest pomoc wszystkim osobom, które mają wpływ na podejmowanie decyzji w opiece nad chorymi, w tym lekarzom, pielęgniarkom, farmaceutom.

Rekomendacje zawarte w wytycznych dotyczą zdecydowanej większości pacjentów w określonej sytuacji klinicznej. Jednocześnie – uwzględniając populacje szczególne oraz indywidualną sytuację kliniczną pacjentów – w dokumencie przedstawiono szereg opcji diagnostyczno-terapeutycznych, które pozwalają klinicyście wybrać najodpowiedniejszą dla każdego pacjenta metodę postępowania.

Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być dobrane ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z innymi technologiami medycznymi i są finansowane w polskim systemie opieki zdrowotnej. Zawierają ponadto analizę skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nierefundowanych). Wytyczne i zalecenia – w oparciu o najlepsze dostępne dowody – opracował wielodyscyplinarny zespół ekspertów.

## Metody

### Grupa opracowująca wytyczne

Grupa opracowująca wytyczne składa się z przewodniczącego panelu oraz ekspertów reprezentujących wszystkie specjalizacje zaangażowane w diagnostykę i leczenie mięsaków tkanek miękkich u dzieci i dorosłych.

Przewodniczący panelu wytycznych w zakresie neurofibromatozy zapewniał nadzór nad działaniami związanymi z opracowywaniem treści oraz włączenie i udział odpowiednich ekspertów klinicznych. Ponadto nadzorował proces wspólnego podejmowania decyzji oraz zapewnił, że każdy członek panelu, mający znaczący konflikt interesów, został wykluczony z udziału w dyskusjach dotyczących obszaru konfliktu.

Członkowie panelu (tab. I) reprezentowali swoje specjalizacje we wszystkich przeglądach i obradach. W celu zapewnienia wielodyscyplinarnej reprezentacji panel wytycznych w zakresie neurofibromatoz składał się z przedstawicieli wszystkich podstawowych specjalizacji medycznych, czyli onkologii klinicznej, onkologii i hematologii dziecięcej, radioterapii, chirurgii onkologicznej, diagnostyki molekularnej, radiologii, patomorfologii, medycyny nuklearnej oraz fizjoterapii.

**Tabela I.** Członkowie panelu opracowującego zalecenia wraz ze specjalizacją oraz zakresem pracy

Autor	Specjalizacja	Zakres prac
Piotr Rutkowski	chirurgia ogólna i onkologiczna	zarys wytycznych, przeszukiwanie piśmiennictwa, zatwierdzenie wytycznych, ocena jakości i siły zaleceń, zatwierdzenie ostatecznej wersji
Anna Raciborska	<ul style="list-style-type: none"> <li>hematologia i onkologia dziecięca</li> <li>pediatria</li> </ul>	zatwierdzenie wytycznych dotyczących populacji dziecięcej, współprzygotowanie rozdziałów dotyczących populacji dziecięcej, analiza literatury w zakresie populacji dziecięcej, korekta tekstu
Anna Szumera-Ciećkiewicz	patomorfologia	przygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki histopatologicznej, analiza literatury w zakresie diagnostyki histopatologicznej, przygotowanie zdjęć histopatologicznych, korekta tekstu
Paweł Sobczuk	onkologia kliniczna	przygotowanie tekstu dotyczącego leczenia MPNST, edycja bibliografii
Mateusz Spalek	radioterapia onkologiczna	przygotowanie tekstu dotyczącego leczenia MPNST radioterapią
Hanna Kosela-Paterczyk	onkologia kliniczna	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Iwona Ługowska	onkologia kliniczna	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Katarzyna Bilka	<ul style="list-style-type: none"> <li>rehabilitacja medyczna</li> <li>pediatria</li> </ul>	współprzygotowanie rozdziałów dotyczących populacji dziecięcej, współprzygotowanie bibliografii
Monika Gos	laboratoryjna genetyka medyczna	współprzygotowanie rozdziałów dotyczących diagnostyki molekularnej, współprzygotowanie bibliografii
Janusz Ryś	patomorfologia	współprzygotowanie testu dotyczącego diagnostyki histopatologicznej

**Tabela I. cd.** Członkowie panelu opracowującego zalecenia wraz ze specjalizacją oraz zakresem pracy

Autor	Specjalizacja	Zakres prac
Ewa Chmielik	patomorfologia	współprzygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki histopatologicznej
Andrzej Tysarowski	biologia molekularna	współprzygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki molekularnej
Konrad Zaborowski	chirurgia ogólna	współprzygotowanie tekstu dotyczącego leczenia chirurgicznego
Małgorzata Oczo-Wojciechowska	patomorfologia	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Patrycja Castaneda-Wysocka	radiologia	przygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki radiologicznej
Donata Makuła	radiologia	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Marcin Zdzienicki	chirurgia ogólna, onkologiczna i naczyniowa	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Marcin Ziętek	chirurgia ogólna i onkologiczna	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Piotr Fonrobert	stowarzyszenie pacjentów	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Kamil Dolecki	stowarzyszenie pacjentów	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Marek Dedecjus	medycyna nuklearna	przygotowanie tekstu dotyczącego analizy PET
Anna M. Czarnecka	<ul style="list-style-type: none"> <li>onkologia kliniczna</li> <li>biologia molekularna</li> </ul>	analiza literatury, współpracowanie koncepcji pracy, współprzygotowanie rozdziałów diagnostyki molekularnej, pediatrycznych oraz onkologicznych, współprzygotowanie bibliografii, edycja i korekta tekstu, zatwierdzenie ostatecznej wersji

### **Wyszukiwanie dowodów i formułowanie zaleceń**

W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach tkanek miękkich/neurofibromatozy typu 1 opublikowane w językach polskim i angielskim w ciągu ostatnich 5 lat. Jakość odnalezionych wytycznych oceniono przy użyciu narzędzia AGREE II. Przeprowadzono także niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. Artykuły z dodatkowych źródeł uznane za istotne z punktu widzenia wytycznych mogły zostać włączone do procesu przeglądu literatury. W szczególności przeprowadzono przegląd wszystkich badań klinicznych II i III fazy dostępnych w PubMed, opublikowanych w latach 1990–2021 i zawierających hasło *neurofibromatosis 1 and MPNST* oraz aktualnych zaleceń ESMO, ASCO, NCCN i PTOK.

Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensusem

wielodyscyplinarnego panelu specjalistów. Uzgadniali je członkowie panelu po przeglądzie i omówieniu dowodów klinicznych oraz po dyskusji nad ich interpretacją. Decyzje dotyczące włączenia odnalezionych dowodów do tworzonych wytycznych podejmowane były w ramach nieformalnego konsensusu.

### **Jakość dowodów i siła zaleceń**

Badania z randomizacją i grupą kontrolną (*randomized controlled trial* – RCT) są uznawane za podstawę wysokiej jakości dowodów klinicznych. Jednak wiele dostępnych dowodów opiera się na danych z badań bez randomizacji lub na retrospektywnych albo prospektywnych badaniach obserwacyjnych. W wielu sytuacjach klinicznych nie istnieją żadne znaczące dane kliniczne, a postępowanie opiera się na doświadczeniu klinicznym.

W tym celu klasyfikacja zaleceń oparta została zarówno na dostępnych dowodach klinicznych, jak i na konsensusie panelu osiąganym w ramach procesu nieformalnego. Poziom dowodów zależy od następujących czynników, które były brane pod uwagę podczas procesu dyskusji: jakość, ilość i spójność danych (tab. II, III).

**Tabela II.** Jakość materiału dowodowego

Stopień	Definicja
I	dowody z co najmniej jednego dużego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez heterogenności
II	małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, lub badań RCT z wykazaną heterogenicznością
III	prospektywne badania kohortowe
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Źródło: ESMO Guidelines Committee (2020); Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores; dostęp z 16.07.2021

**Tabela III.** Siła zaleceń

Kategoria	Definicja
kategoria 1	zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu
kategoria 2A	zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu
kategoria 2B	zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął umiarkowany poziom konsensusu

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie The National Comprehensive Cancer Network. Development and Update of the NCCN Guidelines®, dostęp z 16.07.2021

Udział przewodniczącego i członków (autorów) panelu był dobrowolny i nie otrzymali oni wynagrodzenia za swoje zaangażowanie w proces opracowywania wytycznych. Wszyscy autorzy zostali poproszeni o ujawnienie informacji o potencjalnym konflikcie interesów. Każdy autor przedstawił oświadczenie DOI, nawet jeśli nie zaistniały żadne obszary konfliktu. Każdy autor był odpowiedzialny za zapewnienie, że jego oświadczenie DOI jest dokładne i zgodne z prawdą.

Każdy członek panelu mający znaczący konflikt interesów został wykluczony z udziału w dyskusjach i głosowaniach dotyczących obszaru konfliktu.

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Powinny być one jednak interpretowane w odniesieniu do indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce (co zaznaczono w tekście). W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

## Wstęp

Neurofibromatoza typu 1 (zespół NF1 in. choroba Recklinghausena, nerwiakowłóknikowatość typu 1) jest jednostką chorobową o numerze OMIM 613113 w katalogu chorób genetycznych *Mendelian Inheritance in Man* (tzw. katalogu McKusicka). NF1 to wrodzony zespół chorób skórno-nerwowych (fakomatoz), notowany niezależnie od grupy etnicznej, rasy i płci z częstością 1:2500–3000 urodzeń [1, 2]. Choroba ta jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a odpowiadają za nią mutacje genu *NF1* kodującego białko neurofibrominy, znajdujące się na długim ramieniu chromosomu 17. Dzieci pacjentów z rozpoznaniem NF1 mają 50% ryzyko dziedziczenia choroby. Jednakże połowa przypadków NF1 jest wynikiem nowych mutacji i nie ma charakteru rodzinnego (II) [3]. Mutacje *de novo* występują głównie w chromosomach pochodzenia ojcowskiego [4]. Pacjenci z NF1 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i żyją około 10–20 lat krócej niż populacja ogólna [5, 6]. Najnowsze badanie całej populacji w Finlandii wykazało, że rozpoznanie NF1 znacznie bardziej skraca oczekiwaną długość życia kobiet niż mężczyzn – o 16,5 roku u mężczyzn i o 26,1 roku u kobiet [7, 8]. Podobne wyniki opublikowali Włosi, którzy wskazali średnie skrócenie długości życia pacjentów z NF1 o 20 lat [5]. Badanie aktów

zgonu w Stanach Zjednoczonych wykazało, że osoby z NF1 żyły średnio 54,4 roku, a mediana wynosiła 59 lat – znacznie poniżej norm populacyjnych, które dla tego samego okresu wynosiły odpowiednio 70,1 i 74 lata [6].

Z punktu widzenia onkologii istotne jest, że gen *NF1* odgrywa w komórkach rolę genu supresorowego dla nowotworów [3]. Neurofibromina należy do rodziny białek aktywujących hydrolazę guanozynotrifosoranu (GTPazy) (*guanine nucleotide activating protein* – GAP), które stymulują wewnętrzną aktywność GTPazy w rodzinie białek RAS (*rat sarcoma virus protein*) – p21. Kluczową rolę neurofibrominy jest obniżenie poziomu aktywowanego RAS związanego z GTP poprzez stymulację niskiej wewnętrznej aktywności GTPazy samych białek RAS, promując w ten sposób konwersję aktywnego RAS-GTP do jego nieaktywnego stanu RAS-GDP [9]. RAS aktywuje szereg szlaków sygnalizacyjnych, które obejmują ścieżkę sygnałową czynnika komórek macierzystych (SCF)/c-kit, ssaczego celu rapamycyny (mTOR) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK) [10].

Określenie mutacji *NF1* nie pozwala na przewidywanie nasilenia ani powikłań choroby. Nie zidentyfikowano bezpośrednich korelacji genotyp-fenotyp dla pacjentów z mutacjami *NF1* [7]. U chorych z mutacjami tego genu mogą występować glejaki nerwu wzrokowego lub ośrodkowego układu nerwowego, mięsaki typu *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) oraz inne rzadsze nowotwory (m.in. nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego [*gastrointestinal stromal tumors* – GIST]). Zgodnie z rolą genu *NF1* jako klasycznego supresora nowotworu, w niektórych nowotworach u pacjentów z NF1 wykryto utratę heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH) lub mutacje somatyczne w drugim wyjściowo normalnym allelu genu [3]. Częstość występowania somatycznych mutacji *NF1* w komórkach wybranych nowotworów wynosi [11, 12]:

- ostra białaczka szpikowa (AML) 3,5–23,6%
- czerniak desmoplastyczny 45–90%
- czerniak skóry 12–30%
- glejaki 14–23%
- gruczolakorak jelita grubego 3,8–6,25%
- neuroblastoma 2,2–6%
- ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa 3%
- przyzwójak (*paraganglioma*)/ guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*) 21–26%

• rak jajnika	12–34,4%
• rak gruczołowy płuca	7–11,8%
• rak piersi	2,5–27,7%
• rak płaskonabłonkowy płuca	10,3–11%
• rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego	6–14%

### Diagnostyka kliniczna neurofibromatozy typu 1

Ogólne zasady rozpoznania NF1 są podobne we wszystkich grupach wiekowych. Odrębności w kryterium rozpoznania dotyczy wielkości plam *café au lait* (CAL) – u małych dzieci plamy 0,5 cm mogą być już kwalifikowane jako objaw choroby (u dorosłych to minimum 1,5 cm) [13]. Zdefiniowane kryteria diagnostyczne nie istniały aż do roku 1987, kiedy zostały opracowane i przedstawione przez Narodowy Instytut Zdrowia w USA (National Institute of Health – NIH) podczas NIH Consensus Development Conference – NIH-CC-86 z późniejszymi modyfikacjami [14]. Kryteria te zostały utrzymane w kolejnych wytycznych leczenia neurofibromatozy [1]. Wytyczne NIH określają, że aby rozpoznać chorobę, konieczna jest obecność przynajmniej 2 cech spośród niżej wymienionych:

- co najmniej 6 plam *café au lait* o średnicy 0,5 cm lub większej przed okresem dojrzewania i 1,5 cm lub większej po tym okresie,
- 2 lub więcej nerwiakowłókniaki lub 1 nerwiakowłókniak splotowaty,
- piegowate nakrapianie niedostępnych dla światła okolic ciała (pachy, pachwiny okolice wżgórka łonowego) – objaw Crowe’a,
- glejak(i) nerwu wzrokowego,
- 2 lub więcej guzki Lischa (hamartoma tęczówki),
- charakterystyczne objawy kostne (dysplazja kości klinowej i/lub ścięczenie warstwy korowej albo dysplazja kości długich z wytworzeniem lub bez stawów rzekomych),
- krewny I stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) spełniający powyższe kryteria.

Zdefiniowane przez NIH kryteria umożliwiają postawienie diagnozy około 4 roku życia, podczas gdy pełnoobjawowa choroba rozwija się zwykle do wieku osiągnięcia dojrzałości płciowej; 97% pacjentów z NF1 spełnia kryteria NIH w wieku 8 lat, a wszyscy w wieku 20 lat [15]. Charakterystyczne zmiany kostne pojawiają się zwykle w pierwszym roku życia, a średni wiek w momencie rozpoznania glejaka nerwu wzrokowego waha się od 3 do 6 lat [7]. W praktyce klinicznej NF1 można z bardzo dużym prawdopodobieństwem podejrzewać u niemowląt z plamami typu *café au lait*, które posiadają chorego rodzica; u niemowląt w wypadku rozpoznania specyficznych dysplazji kostnych, lub nerwiakowłókniaka splotowatego; u dzieci w wieku do lat 2, u których opisano >6 plam *café au lait*; oraz dzieci w wieku do lat 3, u których stwierdza się >10 takich plam *café au lait* [16, 17].

Objawem patognomonicznym dla NF1 są także FASI, czyli ogniskowe obszary zwiększonej intensywności sygnału w se-

kwencji T<sub>2</sub> w MRI, określane także w praktyce jako UBO, czyli niezidentyfikowane objekty jasne. Z tego względu diagnozę NF1 można postawić także u pacjentów z wieloma plamami o charakterze kawy z mlekiem, u których w MR ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykazano FASI. Pierwsze badanie MRI wykonuje się jednak zwykle dopiero u dzieci w wieku 3 lub 4 lat, ponieważ dla tak małych pacjentów wymaga ono znieczulenia ogólnego [16, 17].

Spełnianie przez pacjenta ww. kryteriów NIH wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem zidentyfikowania mutacji w genie *NF1*. U pacjentów pełnoobjawowych mutacja w *NF1* stwierdzana jest w ok. 97% przypadków, jeśli stosowane są łącznie wszystkie dostępne obecnie metody diagnostyczne, włączając w to NGS [18]. Jeśli badanie genetyczne wykonuje się u pacjentów spełniających tylko kryteria NIH, mutacje wykrywa się u 78–95% z nich, w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej i sekwencjonowania. W ostatnich latach zaleca się zrewidowanie kryteriów diagnostycznych NIH w celu uwzględnienia dostępności badań molekularnych pod kątem patogennych wariantów NF1, a także cech klinicznych (np. zmian naczyniówki, znamienia bladego), które często występują w dzieciństwie, ale były nieznane w czasie konferencji konsensusowej NIH [19, 20]. Obecnie uważa się także, że kryteria diagnostyczne NIH nie są wystarczające do postawienia diagnozy u niemowląt. Aż 50% dzieci ze sporadycznym NF1 w wieku poniżej 2 lat spełnia tylko jedno kryterium NIH, co często prowadzi do opóźnienia rozpoznania. Żółtakoziarniak młodzieńczy (*juvenile xanthogranuloma* – JXG) i znamię blade (*nevus anemicus*) występują u większości dzieci z NF1 w wieku poniżej 2 lat i stwierdzono je u 80% pacjentów niespełniających kryteriów rozpoznania NIH [7].

Nowy konsensus diagnostyczny zaproponowany w 2021 roku [21] obejmuje następujące kryteria:

#### A.

Kryteria diagnostyczne NF1 są spełnione u osoby, u której nie zdiagnozowano rodzica z rozpoznaniem NF1, jeśli występują 2 lub więcej z poniższych:

- 6 lub więcej plam *café au lait* o największej średnicy powyżej 5 mm u osób przed pokwitaniem i powyżej 15 mm u osób po okresie dojrzewania,
- piegi w okolicy pachowej lub pachwinowej,
- 2 lub więcej nerwiakowłókniaków dowolnego typu lub 1 nerwiakowłókniak splotowaty,
- glejak drogi wzrokowej,
- co najmniej 2 guzki tęczówki Lischa zidentyfikowane w badaniu lampą szczelinową lub co najmniej 2 nieprawidłowości naczyniówki (CA) – zdefiniowane jako jasne, niejednolite guzki zobrazowane za pomocą optycznej tomografii koherentnej dna oka (OCT)/ obrazowania metodą odbicia w bliskiej podczerwieni (NIR),
- charakterystyczne zmiany kostne, takie jak dysplazja kości klinowej, przednio-boczne wygięcie kości piszczelowej lub staw rzekomy kości długich,

- heterozygotyczny wariant patogeny w genie *NF1* z frakcją alleli co najmniej 50% w pozornie normalnej tkance, takiej jak krwinki białe.

## B.

Dziecko rodzica, które spełnia kryteria diagnostyczne określone w A, powinno mieć postawione rozpoznanie NF1, jeśli występuje 1 lub więcej z kryteriów A.

Do objawów dużych NF1 należą:

- plamy *café au lait* (występują u >99% chorych),
- piegi i przebarwienia (70%),
- włókniaki obwodowe (>95%),
- guzki Lischa, czyli guzki o typie hamartoma tęczówki, nieupośledzające wzroku (>90%).

Do objawów małych należą:

- makrocefalia (45%),
- niedobór wzrostu (30%).

Ponadto u chorych na NF1 mogą występować objawy wtórne i powikłania, do których należą upośledzenie umysłowe (30%), padaczka (5%), włókniaki splotowate, mogące ulegać transformacji złośliwej (35%). Powikłania ortopedyczne (25%) pod postacią dysplazji i deformacji kostnych manifestują się najczęściej skoliozą piersiową. Zwężenie naczyń nerkowych zdarza się rzadko (1,5%), ale może w efekcie prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego (nerkopochodnego). Guzy ośrodkowego układu nerwowego, najczęściej glejaki nerwu wzrokowego, występują tylko u kilku procent chorych, ale

rozwijają się już w wieku dziecięcym [7]. U dzieci, podobnie jak u pacjentów dorosłych, manifestacja kliniczna bywa różna. Pierwsze objawy mogą być widoczne już w chwili urodzenia lub mogą pojawiać się wraz z wzrostem dziecka (tab. IV) [1, 13].

Rozpoznanie z reguły opiera się na cechach klinicznych stwierdzanych w badaniu przedmiotowym i podmiotowym. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować inne zespoły z zaburzeniami pigmentacji, jak zespół McCune-Albright, NF segmentalną, NF typu 2, zespół Watsona czy schwannomatozę [22].

Aby postawić diagnozę, badanie dzieci i dorosłych powinno objąć:

- badanie kliniczne przedmiotowe i podmiotowe (II, 1),
- badanie genetyczne NGS genu *NF1* lub sekwencjonowanie panelu genów/ eksomu,
- badanie histopatologiczne zmian skóry/ tkanki podskórnej,
- badanie neurologiczne,
- badanie okulistyczne,
- badania radiologiczne (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny).

W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na zmiany skórne (plamy *café au lait*, piegi w pachwinach i pod pachami, nerwiakowłókniaki – w tym splotowate, inne zaburzenia pigmentacji), zmiany okulistyczne, układu szkieletowego, neurologiczne i zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi [23]. W badaniach obrazowych często stwierdza się charakterystyczne zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, ogniska hiperintensywne w obrazach T<sub>2</sub>-zależnych i w sekwencji *flair*

**Tabela IV.** Wiek, w którym występują poszczególne objawy w przebiegu NF typu 1

Objawy kliniczne	Częstość (%)	Wiek wystąpienia objawu
plamy <i>café au lait</i>	99	od urodzenia do 12 r.ż.
piegi w pachwinach i pod pachami	85	od 3 r.ż. do okresu dojrzewania
guzki Lischa	90–95	od 3 r.ż.
nerwiakowłókniaki skórne	99	od 7 r.ż., częściej w okresie dojrzewania
nerwiakowłókniaki splotopodobne	u 30% widoczne w badaniu klinicznym, u 50% stwierdzane w badaniach obrazowych	od urodzenia
szpecące nerwiakowłókniaki splotowate twarzy	3–5	od urodzenia do 5 r.ż.
MPNST	2–5	od 5 do 75 r.ż.
skolioza	10	od urodzenia
skolioza wymagająca operacji	5	od urodzenia do 18 r.ż.
staw rzekomy kości piszczelowej	2	od urodzenia do 3 r.ż.
zwężenie tętnicy nerkowej	2	przez całe życie chorego
<i>phaeochromocytoma</i>	2	powyżej 10 r.ż.
poważne upośledzenie funkcji poznawczych (IQ 70)	4–8	od urodzenia
problemy w nauce	30–60	od urodzenia
padaczka	6–7	przez całe życie chorego
glejak nerwu wzrokowego	15 (tylko 5% z objawami)	od urodzenia do 7 r.ż.
glejaki mózgu	2–3	przez całe życie chorego
dysplazja skrzydeł kości klinowych	1	zmiana wrodzona
zwężenie wodociągu Sylwiusza	1,5	przez całe życie chorego

w głębokiej istocie białej, jądrach podstawy i w ciele modzełowym. Rzadko w przebiegu NF1 stwierdza się wady szwu węglowego, zwapnienia opony na sklepieniu czy fenomenem *moya-moya* [24].

## Diagnostyka molekularna nerwiakowłóknikowości typu 1

Nerwiakowłóknikowość typu 1 jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą. U około 95% pacjentów spełniających kryteria rozpoznania klinicznego NF1 opracowane przez National Institute of Health identyfikowany jest patogenny wariant w jednej kopii genu *NF1* [1]. W większości przypadków (ok. 90%) u pacjentów stwierdza się mutacje punktowe (zmiany sekwencji nukleotydowej). Najczęściej są to zmiany powodujące utratę funkcji białka kodowanego przez gen *NF1*, czyli:

- mutacje prowadzące do powstania przedwczesnego kodonu STOP (tzw. mutacje typu nonsens),
- mutacje o charakterze insercji/delecji powodujące zmianę ramki odczytu,
- mutacje zaburzające składanie transkryptu (tzw. mutacje splicingowe).

U około 5–7% pacjentów identyfikowane są rozległe delecje, które obejmują pojedyncze eksony, fragment genu *NF1* lub cały gen. W nielicznych przypadkach stwierdzane są aberracje chromosomowe, np. translokacje mogące zaburzać ekspresję genu. U około 2% pacjentów spełniających kryteria NIH identyfikowane są mutacje w genie *SPRED1*, jednak należy podkreślić, że fenotyp tych pacjentów opisywany jako zespół Legiusa, różni się od typowej postaci NF1 brakiem nerwiakowłókników i guzków Lischa. U pojedynczych pacjentów z nerwiakowłóknikami kręgosłupa (*spinal neurofibroma*) opisano mutacje w genie *PTPN11* [2].

Badanie molekularne w przypadku podejrzenia klinicznego NF typu I jest badaniem uzupełniającym [25]. Choroba diagnozowana jest przede wszystkim w oparciu o kryteria kliniczne [22]. Jak wskazuje doświadczenie kliniczne autorów oraz analiza literatury badanie molekularne może być przydatne w następujących sytuacjach [1, 18]:

- przypadki klinicznie wątpliwe, w których występują pojedyncze objawy kliniczne i nie jest możliwe postawienie jednoznacznej diagnozy na podstawie samego fenotypu pacjenta,
- członkowie rodzin pacjentów z rozpoznaniem NF1, u których nie wystąpiły jeszcze objawy kliniczne NF1,
- przypadki, w których istnieje konieczność dokonania różnicowania klinicznego NF1 i zespołu Legiusa lub RASopatii, a obraz kliniczny nie jest jednoznaczny dla którejś z jednostek klinicznych.

W pozostałych przypadkach badanie molekularne ma charakter uzupełniający. Sam wynik badania molekularnego nie stanowi potwierdzenia rozpoznania NF1, ponieważ konieczna jest obecność cech klinicznych, które wskazują na możliwość wystąpienia choroby [13, 22].

## Schemat postępowania w diagnostyce molekularnej NF1

Ze względu na duży odsetek mutacji punktowych u pacjentów z mutacją *NF1* oraz możliwość występowania mutacji w innych genach, optymalną techniką diagnostyczną w przypadku podejrzenia NF typu I jest celowane (panelowe) sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). Z uwagi na charakter badania konieczne jest zawsze uzyskanie deklaracji świadomej zgody na badanie genetyczne. Badanie wykonuje się ze śliny lub z krwi żyłnej (przynajmniej 4 ml u dzieci starszych i dorosłych, a 2 ml u niemowląt) pobranej na EDTA (próbówka morfologiczna). Do analizy prowadzonej z wykorzystaniem techniki NGS wykorzystywany jest genomowy DNA izolowany z komórek jądrzastych (np. limfocytów) pacjenta. Technika wymaga pozyskania minimum 3 µg DNA z O.D. 260:280 nm  $\geq$  1,8. Badania potwierdzające obecność wykrywanych wariantów są przeprowadzane przez sekwencjonowanie metodą Sangera. Jeśli analiza bioinformatyczna wykonana dla danych uzyskanych w badaniu techniką NGS, wskazuje na obecność zmian ilościowych DNA obejmujących co najmniej jeden ekson, zawsze wymaga to potwierdzenia innymi metodami, takimi jak qPCR lub MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), co opisano poniżej [26, 27].

Poważnym wyzwaniem dla klinicystów i genetyków zajmujących się NF1 jest identyfikacja i scharakteryzowanie mutacji *NF1* u poszczególnych pacjentów. Problem ten wynika z wielu cech samego genu *NF1*, w tym jego dużego rozmiaru genomowego (~350 kbp) i złożonej budowy (61 eksonów), braku powtarzalnych lokalizacji mutacji (tzw. *hotspotów*), a co za tym idzie szerokiego spektrum raportowanych mutacji. Gen *NF1* koduje neurofibrominę i zlokalizowany jest w *locus* 17q11.2., liczy ponad 350 tysięcy par zasad. Według transkryptu NM\_001042492.3, który aktualnie jest uznawany za kanoniczny, zawiera 58 eksonów i jest transkrybowany do informacyjnego RNA (mRNA) o wielkości ok. 12 kbp, zawierającego otwartą ramkę odczytu liczącą 8520 nukleotydów. Neurofibromina to wielodomenowe białko zbudowane z 2839 aminokwasów. Obecnie w bazie Human Gene Mutation Database Professional 2021.2 (HGMD®, dostęp z 10.09.2021; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) ponad 3804 różnych dziedzicznych mutacji w *NF1* zostało zgłoszonych jako przyczyny neurofibromatozy typu I. Spektrum mutacji *NF1* jest więc dobrze zdefiniowane i obejmuje mutacje typu *missens/nonsens* – ok. 32,7%, splicingowe – 15%, małe delecje – 26,1%, małe insercje/duplikacje – 10,5%, zmiany typu delecja-insercja – 2,1%, rozległe delecje >20 pz – 11,2%, duże insercje >20 pz – 1,5%, złożone rearanżacje – 0,39% i 4 przypuszczalne mutacje regulatorowe. Nie ma dowodów na jakiegokolwiek zlokalizowane, powtarzalne skupiska mutacji w obrębie genu *NF1*. Większość (>80%) z konstytucyjnych mutacji *NF1* to mutacje powodujące utratę funkcji – ich obecność powoduje prawie całkowity brak transkryptu białka lub utratę jego funkcji [9, 28, 29].

Do klasyfikacji wariantów zidentyfikowanych w genie *NF1* wykorzystywany jest system opracowany przez American College of Medical Genetics [30]. Identyfikacja wariantu patogennego lub potencjalnie patogennego w jednej kopii genu *NF1* stanowi potwierdzenie rozpoznania klinicznego NF typu I. Jego brak jednak nie potwierdza, ale i nie wyklucza rozpoznania klinicznego choroby ze względu na możliwość występowania mutacji głębokointronowych, regulatorowych lub większych delecji, których identyfikacja nie jest możliwa za pomocą sekwencjonowania celowanego. W takim przypadku należy rozważyć inny zakres badań genetycznych [24].

Jeśli u pacjenta zostanie opisany wariant, którego nie można jednoznacznie zaklasyfikować jako patogenny/ potencjalnie patogenny lub łagodny/ potencjalnie łagodny, tzw. wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym, to do interpretacji jego patogenności w kontekście choroby należy podchodzić z dużą ostrożnością. Podstawowym badaniem, które należy wykonać w takim przypadku, jest analiza dziedziczenia wariantu w rodzinie i sprawdzenie, czy segreguje on z chorobą lub czy nie występuje u bezobjawowych rodziców lub innych członków rodziny. Optymalne jest wówczas wykonanie badań funkcjonalnych, choć nie jest to typ badania rutynowo dostępny w laboratoriach diagnostycznych w Polsce [24].

Analiza rozległych delecji/duplikacji w genie *NF1* powinna być prowadzona metodą multipleksowej amplifikacji sond zależnej od ligacji (MLPA) – techniką przeznaczoną do analizy zmian liczby kopii fragmentów DNA. Umożliwia ona identyfikację delecji pojedynczych eksonów genu *NF1*, jak również określenie zakresu delecji w przypadku bardziej rozległych zmian chromosomowych. Rutynowo w diagnostyce NF1 stosuje się zestawy P081/P082-NF1. W przypadku delecji całego genu można określić wielkość delecji stosując zestaw P122-NF1 area (MRC-Holland) [27, 31].

W przypadkach, w których wykluczono obecność mutacji punktowej lub delecji, analizę należy rozszerzyć o identyfikację mutacji głębokointronowych zaburzających składanie pierwotnego RNA (*splicing*) dla genu *NF1*. Obecność takich zmian może powodować delecję fragmentu transkryptu lub wstawienie dodatkowych sekwencji, czego konsekwencją jest zazwyczaj zmiana ramki odczytu i brak prawidłowego białka. Mutacje *splicingowe NF1* (głębokie mutacje intronowe), to mutacje których obecność skutkuje utworzeniem nowych miejsc składania *akceptor/donor*, ale także zmianami sekwencji regulatorowych ESE, ESS, ISS, ISE czy aktywacją miejsc krytycznych. Może to prowadzić do włączenia nowego eksonu do transkrybowanego mRNA i translacji nieprawidłowego białka neurofibrominy. Mutacje głębokointronowe stanowią ~2% wszystkich opisanych mutacji w genie *NF1*. Materiałem do analizy w takim przypadku jest kwas rybonukleinowy (RNA), który przepisywany jest w reakcji odwrotnej transkrypcji na cDNA, na matrycy którego można powielić fragmenty genu *NF1*, a następnie je zsekwencjonować wykorzystując technikę sekwencjonowania metodą Sangera lub sekwencjonowanie następnej generacji.

W przypadku stwierdzenia zaburzeń składania transkryptu w odpowiednim regionie genu *NF1* szuka się mutacji punktowych, których obecność stanowi przyczynę występowania zaburzeń składania genów (*splicingu*) [24, 32].

W piśmiennictwie opisano również przypadki występowania mutacji w *NF1* w układzie mozaikowym, czyli tylko w części komórek. W takiej sytuacji mutacje we krwi mogą nie zostać wykryte lub mogą być obecne w niższym niż 50% odsetku komórek. Jeśli podejrzewa się mozaikową postać NF1, należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania z tkanki (lub tkanek) objętej procesem chorobowym [21, 33].

Do analizy obecności konkretnych mutacji u członków rodzin obciążonych NF1, zazwyczaj wykorzystuje się technikę sekwencjonowania metodą Sangera. Analizuje się wtedy wyłącznie sekwencję fragmentu genu *NF1*, w którym u probanta stwierdzono obecność wariantu patogennego/ potencjalnie patogennego/ o niepewnym znaczeniu klinicznym [24].

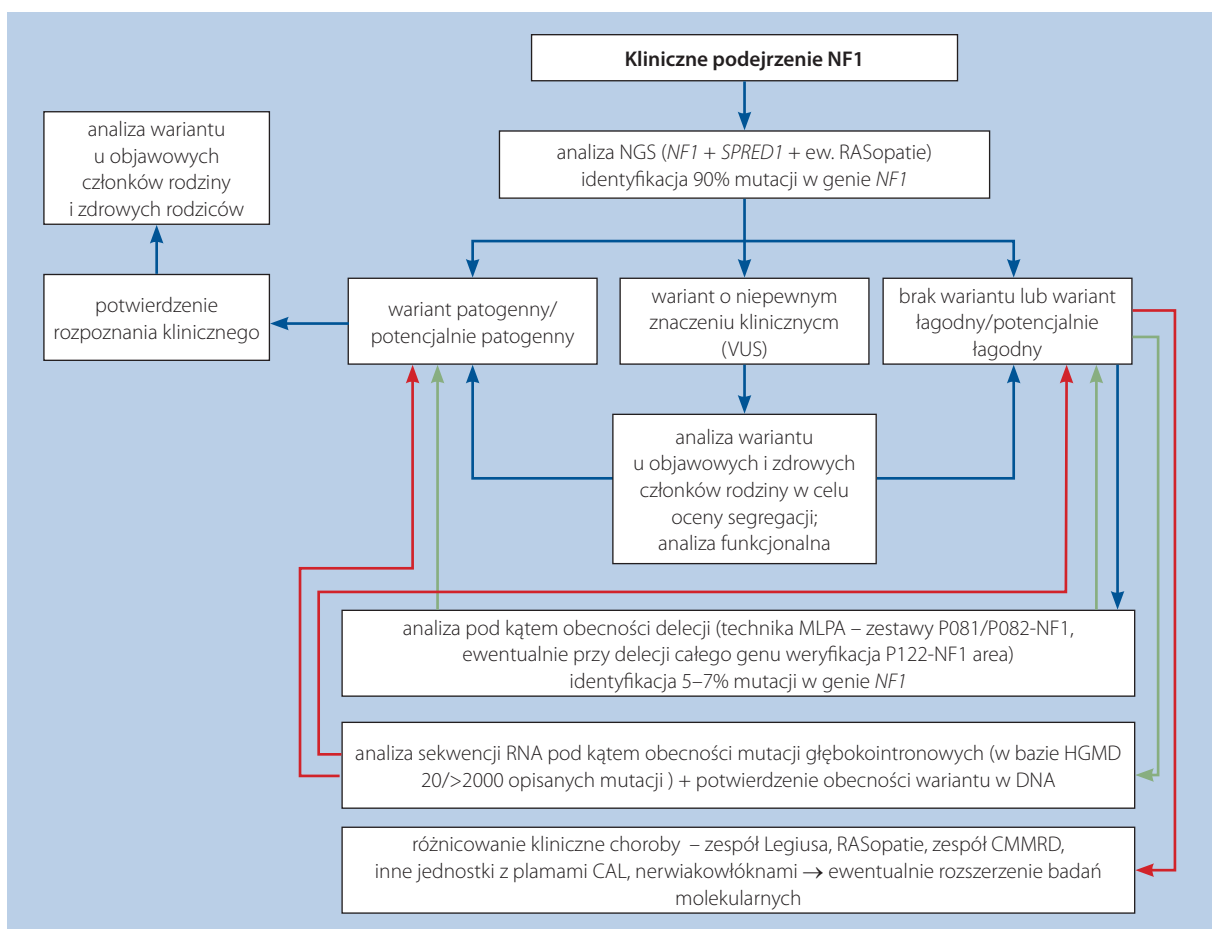
Technika NGS umożliwia jednoczesną analizę wybranych genów, wśród których – w przypadku podejrzenia NF1 – muszą się znaleźć: *NF1*, *SPRED1* i *PTPN11* (ryc. 1). Ich analiza powinna uwzględniać sekwencje kodujące i sekwencje na styku intron/ekson (przynajmniej 10nt, dłuższe, jeśli opisano warianty patogene zlokalizowane w większej odległości od eksonów) badanych genów. Analizowany panel powinien umożliwiać analizę innych genów związanych z patogenezą chorób z grupy RASopatii, w tym zespołu Noonan. W przebiegu tych chorób mogą się pojawić zaburzenia pigmentacji, które towarzyszą charakterystycznym wadom wrodzonym i cechom dysmorfii, które mogą być także obserwowane u części pacjentów z NF1. Dyskusyjne jest uwzględnianie w panelu genów *MMR* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* i *PMS2*), których mutacje odpowiadają za dziedziczony autosomalnie recesywnie wrodzony zespół niedoboru naprawy błędnie sparowanych zasad (CMMRD) – rzadko występującą chorobę, w przebiegu której poza zwiększoną zapadalnością na różne typy nowotworów, stwierdza się obecność plam *café au lait*. Szacuje się, że zespół CMMRD może być odpowiedzialny za wystąpienie objawów u 0,41% pacjentów z objawami NF1, bez mutacji w genach *NF1* i *SPRED1* [30, 34].

Autorzy badań populacyjnych sugerują jednak, że przed sekwencjonowaniem genów *MMR*, powinno się wykonać badanie przesiewowe potwierdzające obecność zaburzeń działania systemów naprawy DNA, np. analizę niestabilności sekwencji minisatelitarnych. W diagnostyce różnicowej NF1, w zależności od rodzaju obrazu klinicznego danego pacjenta, należy uwzględnić m.in. zespół Legiusa, fenotyp Watsona, zespół Noonan, zespół McCune-Albright, zespół Costello, zespół Jaffe-Campanaci czy zespół LEOPARD [35–37].

## Diagnostyka NF1 w onkologii

Nerwiakowłókniaki splotowate (*plexiform neurofibroma* – PNF), które występują u 30–50% pacjentów z NF1, w około 10–15% rozwijają się następnie w agresywne złośliwe nowotwory osłonek nerwowych (MPNST), które są częstą przyczyną zgonów





Rycina 1. Proponowany schemat postępowania diagnostycznego

[38]. W guzach tych mutacje somatyczne zapewniają selektywną przewagę wzrostu komórek i promują rozwój nowotworu. Dzięki NGS w ponad 90% guzów MPNST można znaleźć mutacje dziedziczne lub somatyczne w genie *NF1*.

Diagnostyka mutacji *NF1* podczas oceny MPNST wymaga przygotowania bloczka parafinowego zawierającego wycinek nowotworu lub preparatu histopatologicznego, który umożliwi zlokalizowanie fragmentu tkanki nowotworowej o wymiarach co najmniej 4 mm x 4 mm x 1 mm i zawiera wyłącznie MPNST. Patogenność mutacji należy potwierdzić co najmniej na podstawie jednej bazy patogennych mutacji, np. PubMed ClinVar database, LOVD (Leiden Open Variation Database – <http://www.LOVD.nl/NF1>), NCBI dbSNP (database of Single Nucleotide Polymorphisms, ClinVar), a w wypadku zmian w MPNST także na podstawie atlasu genomu raka (The Cancer Genome Atlas – TCGA), bazy Międzynarodowego Konsorcjum Genomu Raka (International Cancer Genome Consortium ICGC) lub w katalogu mutacji somatycznych w nowotworach (COSMIC – <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>). Mutacje i ich przypuszczalny wpływ na poziomie białka powinny być nazwane zgodnie z wytycznymi Human Genome Variation Society (<https://www.hgvs.org/>), a numeracja mutacji powinna być oparta na sekwencji mRNA *NF1* z GenBank (NM\_000267.2) [31]. Analizy mutacji somatycznych należy zawsze przepro-

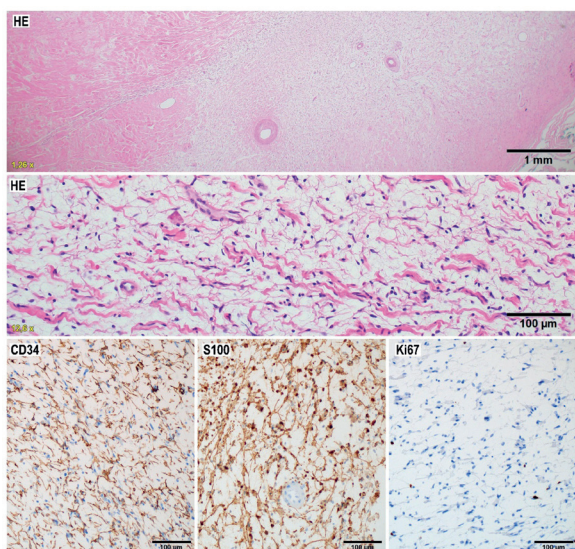
wadzać w porównaniu z sekwencją DNA germinacyjną – jak opisano powyżej [1, 39].

Badania molekularne genu *NF1* powinny być wykonywane w medycznym laboratorium diagnostycznym, które specjalizuje się w badaniach z zakresu genetyki medycznej, ma odpowiednią aparaturę diagnostyczną, doświadczenie w zakresie technik molekularnych oraz stosowne certyfikaty jakości.

### Diagnostyka histopatologiczna

Kluczową manifestacją kliniczną *NF1* jest występowanie nerwiakowłóknaków, a u niektórych pacjentów rozwój MPNST, na ogół z wcześniej istniejącego nerwiaka, zwłaszcza typu splotowatego. Nerwiakowłóknaki są łagodnymi nowotworami osłonek nerwów obwodowych, składającymi się z wrzecionowatych komórek Schwanna z hiperchromatycznymi, falistymi jądrami, często zmieszanych z fibroblastami i pasmami kolagenu (ryc. 2).

Atypia cytologiczna w tych guzach jest uważana za zjawisko degeneracyjne i jako cecha pojedyncza nie jest niepokojąca. Guzy typu MPNST o wysokim stopniu złośliwości, reprezentujące przeciwny koniec tego spektrum histologicznego, zazwyczaj wykazują ewidentne cechy nowotworu złośliwego, w tym architekturę charakterystyczną dla mięsaków, wysoką aktywność mitotyczną i martwicę. Rozpoznawanie MPNST



**Rycina 2.** Klasykny obraz histopatologiczny nerwiakowłóknaka

o niskim stopniu złośliwości jest jednak często problematyczne, ponieważ brakuje dobrze zdefiniowanych kryteriów. Guzy o niepokojących cechach morfologicznych, takich jak zwiększona komórkowość lub nieznacznie zwiększona aktywność mitotyczna, które jednak nie spełniają kryteriów MPNST o niskim stopniu złośliwości, opisuje się w literaturze i praktyce diagnostycznej terminami, takimi jak atypowy nerwiakowłóknak lub atypowy nowotwór nerwiakowłóknakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości [40, 41].

Przydatność oznaczeń dodatkowych w diagnostyce histopatologicznej (m.in. p16 i p53, a także Ki-67 oraz utrata H3K27me3) została dobrze opisana, ale ostatecznie ma ona marginalną wartość różnicującą.

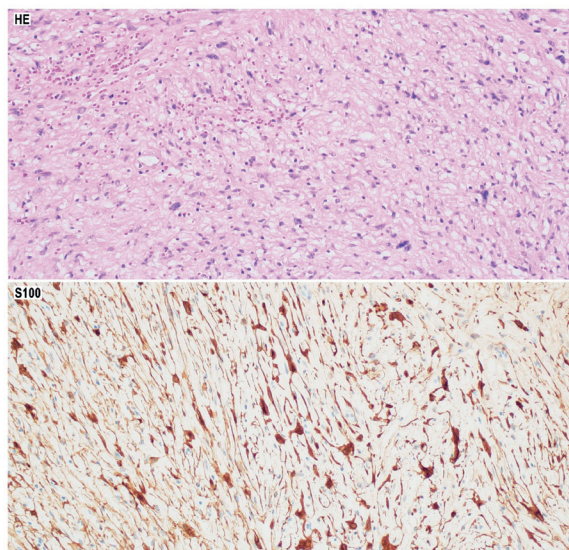
MPNST wykazuje utratę genu *CDKN2A*, który koduje białko p16, co prowadzi do utraty ekspresji p16. Mimo że większość nerwiakowłóknaków zachowuje wysoką ekspresję p16, to w przypadkach atypowych może być widoczne obniżenie lub utrata p16. Tak więc, chociaż brak barwienia p16 może sugerować wczesny etap transformacji nowotworowej, niekoniecznie wskazuje na złośliwość. Podobnie MPNST mają tendencję do wykazywania wyższej ekspresji p53 (>10% komórek), ale zastosowanie tego markera jest ograniczone w różnicowaniu między atypowym nerwiakowłóknakiem, atypowym nowotworem nerwiakowłóknakowym o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości i MPNST o niskim stopniu złośliwości, ponieważ guzy te wykazują zazwyczaj niską ekspresję p53 (<5% komórek). W przypadku MPNST można oczekiwać wyższej aktywności proliferacyjnej (Ki-67 >10%) w porównaniu z nerwiakowłóknakami (Ki-67 <5%), ale brakuje zwalidowanych wartości granicznych. Ponadto wykazano, że trimetylowany histon 3 w reszcie lizyny 27 (H3K27me3) jest tracony w znacznej części MPNST o wysokim stopniu złośliwości, ale we wspomnianych wyżej guzach odczyn ten może być zachowany lub heterogenny. W konsekwencji różnicowanie nerwiakowłóknaków o zwiększonej komórkowości lub nie-

znacznie podwyższonej aktywności mitotycznej od MPNST o niskim stopniu złośliwości opiera się przede wszystkim na ocenie cech morfologicznych i doświadczeniu patomorfologa [40–43].

W NF1 wyzwaniem jest monitorowanie progresji w obrębie nerwiakowłóknaków, w którym nieodłącznym elementem jest ocena materiałów biopsyjnych. Wzrastające, bolesne zmiany lub pojawienie się niepokojących cech w badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny lub/i pozytonowa tomografia emisyjna) są wskazaniami do usunięcia chirurgicznego lub biopsji diagnostycznej. Rekomenduje się pobieranie reprezentatywnego materiału biopsyjnego (optymalnie 4 wałeczki o długości 2 cm każdy) z fragmentów guza podejrzanych o transformację na podstawie oceny badań obrazowych [40–43].

### Nerwiakowłóknak z atypią cytologiczną lub o zwiększonej komórkowości

Atypia jądrowa występuje w niektórych sporadycznych i związanych z NF1 nerwiakowłóknakach, a takie nowotwory często określa się jako „nerwiakowłóknaki atypowe” (ryc. 3). Nie ma wiarygodnych danych na temat częstości występowania – prawdopodobnie ze względu na znaczną zmienność w stosowaniu tej terminologii wśród patomorfologów. Początkowo sugerowano na podstawie utraty *CDKN2A*, że atypowe nerwiakowłóknaki są zmianami ulegającymi progresji do MPNST. Jednak nie udowodniono klinicznie, że atypia cytologiczna oznacza szybszą przemianę złośliwą [40]. Obecność ogniskowej lub nawet bardziej wyraźnej atypii w nerwiakowłóknaku nie jest niepokojąca, gdy występuje bez wzrostu aktywności mitotycznej w kontekście klasycznej architektury nerwiakowłóknaka: przypadkowo ułożone S100- i/lub SOX10-dodatnie komórki z podścieliskiem bogatym w kolagen i sieć CD34-dodatnich fibroblastów. Tego rodzaju atypia jądrowa może



**Rycina 3.** Nerwiakowłóknak z atypią cytologiczną

oznaczając 2–3-krotne (lub więcej) powiększenie jądra, jego nadbarwność, nieregularny rozkład chromatyny oraz formy wielojądrowe lub „dziwaczne”. Stan, w którym występują rozproszone, „dziwaczne” jądra przy zachowanej komórkowości, bez podwyższonej aktywności mitotycznej o zachowanej architekturze nerwiakowłóknika, jest czasami określane jako „atypia zwyrodnieniowa”. W praktyce nie ma ona znaczenia klinicznego. Podkreślić należy, że nie ma naukowych kryteriów pozwalających na wyraźne odróżnienie „atypii zwyrodnieniowej” od „prawdziwej atypii” (nowotworowej), która może poprzedzać złośliwą przemianę [40, 41].

W nerwiakowłókniku komórkowym obserwuje się zwiększenie komórkowości, które jest jedyną niepokojącą cechą morfologiczną (bez aktywności mitotycznej, atypii cytologicznej lub utraty architektury nerwiakowłóknika). Złudzenie wyższej komórkowości jest też odnotowywane w guzach z masywnym naciekim limfocytarno-histiocytarnym. Podobnie jak w przypadku nerwiakowłókników z samą atypią, nie ma ostatecznych danych dotyczących ryzyka progresji do MPNST. Pod względem immunohistochemicznym niską wartość indeksu proliferacyjnego (Ki-67) i niewielką liczbę komórek wykazujących jądrową ekspresję p53 można również uznać za dodatkowe cechy przemawiające za rozpoznaniem atypowego/komórkowego nerwiakowłóknika. Silna ekspresja białka S100 (cytoplazmatyczna i jądrowa) i SOX10 (jądrowa) podkreśla elementy komórek Schwanna, podczas, gdy CD34 identyfikuje fibroblasty tworzące wzór przypominający sieć – typowy dla zachowanej architektury nerwiakowłóknika [40, 41].

### **Atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości**

Nowotwory nerwiakowłókniakowate należy uznać za wykazujące niepewny potencjał złośliwy, gdy obecne są co najmniej 2 niżej wymienione cechy (tab. V) [40, 41]:

- atypia jądrowa,
- zwiększona komórkowość,
- zmienna utrata architektury nerwiakowłóknika (np. wzrost pęczkowy „w jodełkę”, „wiatraczkowate”, i/lub utrata sieci CD34-dodatnich fibroblastów),
- i/lub aktywność mitotyczna poza izolowanymi figurami mitotycznymi (>3 mitoz na 10 dużych pól widzenia, <1,5 mitozy na 1 mm<sup>2</sup>).

Takie guzy były czasami określane jako MPNST o niskim stopniu złośliwości, wiązały się one głównie z niskim ryzykiem nawrotu i zasadniczo brakiem ryzyka przerzutów. Kwalifikowanie tych guzów jako złośliwych mogło prowadzić do nadmiernej agresywnej terapii, obciążonej podwyższonym ryzykiem potencjalnych działań niepożądanych. Diagnozowanie atypowego nowotworu nerwiakowłókniakowatego o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości (*atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biologic potential* – ANNUP) ma również zastosowanie do małych biopsji, w których odnotowuje się nietypowe cechy budzące niepokój, ale kryteria MPNST

nie są spełnione. W takich przypadkach szczególnie istotna jest korelacja prezentacji klinicznej z obrazem mikroskopowym i radiologicznym, a w niektórych przypadkach może być konieczne ponowne pobranie materiału do badania histopatologicznego [40, 41].

Aktualnie nie jest dostępny jednoznaczny test immunohistochemiczny lub genetyczny określający stan złośliwości w atypowych guzach neurofibromatycznych. Obok oceny mikroskopowej nieco pomocna może być ocena zmienności lub całkowitej utraty ekspresji białka S100 lub/i SOX10 oraz utraty sieci CD34-dodatnich fibroblastów. Nerwiakowłókniki i atypowe nerwiakowłókniki mają zazwyczaj niski poziom aktywności proliferacyjnej Ki-67 (2–5%). Ogniskowo wyższe wskaźniki proliferacji (Ki-67 na poziomie 10%) mogą pomóc w diagnozie MPNST powstającego w nerwiakowłókniku. Całkowita immunohistochemiczna utrata jądrowej ekspresji p16, częsta w MPNST, może być również widoczna w atypowych, a nawet konwencjonalnych nerwiakowłóknikach, co wskazuje, że jest to zmiana wczesna w progresji złośliwej, ale sama w sobie nie wystarcza do potwierdzenia złośliwości. Białko p53 (produkt genu *TP53*) często gromadzi się w jądrach komórek nowotworowych z powodu jego deregulacji lub mutacji. Nie ma przekonujących danych wskazujących, że wczesną złośliwą transformację nerwiakowłóknika można wykryć na podstawie nieznacznie podwyższonego wzorca ekspresji p53. Ponadto w przypadku nerwiakowłókników komórkowych odczyn p53 jest często dodatni, co stanowi kolejną pułapkę diagnostyczną [40–43].

### **Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych**

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych u pacjentów z NF1 zwykle spełniają kryteria mięsaka o wysokim stopniu złośliwości z wyraźną atypią jądrową, wykazując indeks mitotyczny co najmniej 10 mitoz na 10 dużych pól widzenia i często martwicę guza. Jednak te rzadkie przypadki bez martwicy, z niższą aktywnością mitotyczną (3–9 mitoz na 10 dużych pól widzenia) należy zaklasyfikować, jako MPNST o niskim histologicznym stopniu złośliwości (ryc. 4) [40].

Ponadto złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych często wykazują mięsakopodobny charakter wzrostu, z powiększonymi jądrami i zmiennym stopniem pleomorfizmu jądrowego. W MPNST częstym zjawiskiem jest wzór okołonaczyniowego wzrostu guza, martwica geograficzna z proliferacją kłębuszkowatych naczyń, które przypominają obraz spotykany w glejaku (ryc. 5). Heterologiczne zróżnicowanie podobne do mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego lub kostnochrzęstne występują w nielicznych przypadkach, a fenotyp podobny do naczyniakomięsaka jest zjawiskiem rzadkim [40].

Immunohistochemicznie większość MPNST jest negatywna lub wykazuje ogniskową ekspresję dla wszystkich wybarwień osłonek nerwowych, z wyjątkiem nabłonkowego podtypu MPNST (silnie dodatnia ekspresja S100 i/lub SOX10).

**Tabela V.** Kryteria w diagnostyce histopatologicznej – spektrum zmian występujących w neurofibromatozie typu 1.

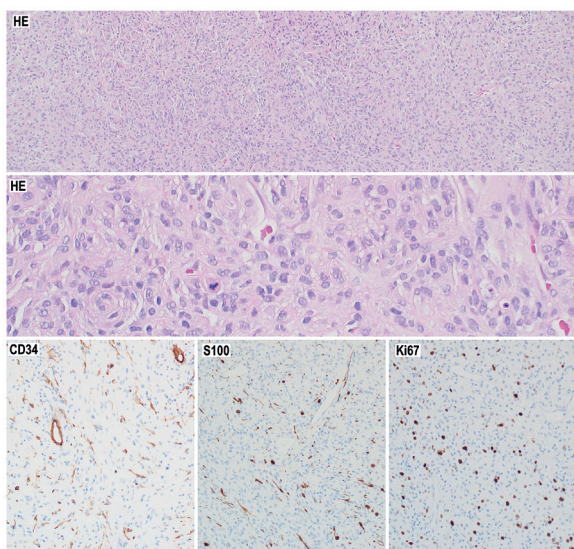
Rozpoznanie	Definicja	Aktywność mitotyczna		Martwica	IHC
		mitozy/mm <sup>2</sup>	mitozy/10 HPF		
nerwiakowłókniak ( <i>neurofibroma</i> )	łagodny nowotwór z komórek Schwanna o cienkich i pofalowanych jądrach, delikatnymi wypustkami, podścielisko myksoidne do kolagenowego (grube pasma kolagenu)	brak	brak	brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>S100(+) i SOX10(+) odczyn silnie dodatnie</li> <li>CD34(+) podścielisko fibroblastów tworzące „kratowaną sieć”</li> <li>H3K27me3</li> <li>odczyn zachowany</li> </ul>
nerwiakowłókniak splotowaty ( <i>plexiform neurofibroma</i> )	nerwiakowłókniak powiększający się rozlanie i zastępujący nerw, często obejmujący wiele wiązek nerwów	brak	brak	brak	EMA(+) w komórkach okołonerwowych
nerwiakowłókniak z atypią ( <i>neurofibroma with atypia/ancient neurofibroma</i> )	nerwiakowłókniak wyłącznie z atypią komórkową, często manifestujący się jako „dziwaczne jądra komórkowe”	brak	brak	brak	jak w nerwiakowłókniaku
komórkowy nerwiakowłókniak ( <i>cellular neurofibroma</i> )	nerwiakowłókniak o zwiększonej komórkowości z zachowanymi cechami architektonicznymi nerwiakowłóknia, bez aktywności mitotycznej	brak	brak	brak	jak w nerwiakowłókniaku
atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości (ANNUBP)	≥2 z 4 cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>cytologiczna atypia</li> <li>utrata architektoniki nerwiakowłóknia</li> <li>zwiększona komórkowość</li> <li>mitozy – jak obok</li> </ul>	<1,5	<3	brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>S100(+/-) i SOX10(+/-)</li> <li>utrata ekspresji H3K27me3</li> <li>utrata dodatniego odczynu (część odczynu heterogenny)</li> </ul>
złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych o niskim histologicznym stopniu złośliwości (MPNST <i>low-grade</i> )	cechy ANNUBP i mitozy – jak obok	1,5–4,5	3–9	brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>S100(+/-) odczyn dodatni &lt;50%</li> <li>SOX10(+/-) odczyn dodatni &lt;70%</li> <li>GFAP(-/+) odczyn dodatni 20–30%</li> <li>H3K27me3#</li> <li>utrata dodatniego odczynu</li> </ul>
złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych o wysokim histologicznym stopniu złośliwości (MPNST <i>high-grade</i> )	cechy ANNUBP i mitozy lub/i martwica – jak obok	≥5	≥10	brak	<ul style="list-style-type: none"> <li>nabłonkowaty MPNST (<i>epitheliod MPNST</i>): zachowana silna ekspresja S100; SOX10; H3K27me3#; utrata ekspresji SMARCB1/INI1</li> </ul>
		1,5–4,5	3–9	obecna	

ANNUBP – atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości (*atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biological potential*); MPNST – złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumour*); HPF – duże powiększenie mikroskopu (*high power field*); IHC – immunohistochemia; 1 mm<sup>2</sup> = około 5 HPF przy polu średnicy 0,51 mm; #barwienie stosowane pomocniczo w diagnostyce, nadrzędne znaczenie mają cechy morfologiczne [mitozy, martwica]

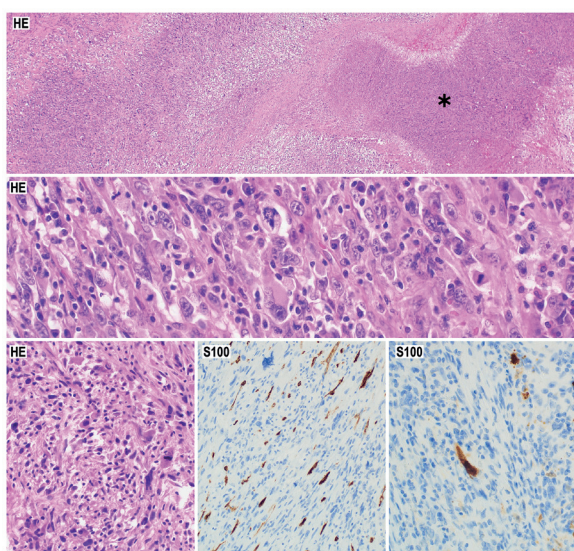
Inne markery komórek Schwanna, takie jak GFAP, CD57 (Leu7) i kolagen IV, charakteryzują się niską czułością i/lub swoistością. Utrata p16 i CD34-dodatniej sieci fibroblastów są częste [41]. Utrata ekspresji H3K27me3, wynikająca z mutacji utraty funkcji w genach EED i SUZ12 wydaje się obiecującym markerem w diagnostyce MPNST. Częstość utraty H3K27me3 waha się od 30% do 90% i według niektórych badań jest częstsza w przypadkach MPNST sporadycznych i związanych z radioterapią niż MPNST rozwijających się w przebiegu NF1. Podobnie do oceny innych „markerów utraty ekspresji” barwienie dodatniej kontroli wewnętrznej (komórki śródbłonna, limfoidalne lub inne prawidłowe) jest konieczne, aby prawidłowo zinterpretować barwienia. Pamiętać należy, że utrata H3K27me3 nie jest specyficzna dla MPNST i jest często spotykana w mięsakiach

maziówkowych. Mozaikowy lub heterogenny wzór ekspresji (utrata w części komórek nowotworowych) jest znacznie mniej specyficzny i nie zaleca się go używać jako dowodu na rozpoznanie MPNST poza typowym kontekstem histologicznym i klinicznym [42, 43].

Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu genetyki molekularnej MPNST, jak i zwiększonej znajomości cech mikroskopowych związanych z kliniczną prezentacją nowotworu, wczesne wykrycie transformacji nowotworowej w nerwiakowłókniakach związanych z NF1 wciąż jest trudne, a diagnostyka zmian pośrednich pozostaje głównym wyzwaniem. Wprowadzenie kategorii „atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości” ma być wstępem do opisu zmian wykazujących pewne niepokojące



Rycina 4. MPNST o niskim histologicznym stopniu złośliwości



Rycina 5. MPNST o wysokim histologicznym stopniu złośliwości (\* oznaczono martwicę)

mikroskopowo cechy transformacji złośliwej, ale morfologicznie jeszcze bez spełnionych kryteriów MPNST (tab. V) [40, 41]. Wprowadzenie bardziej precyzyjnych i obiektywnych kryteriów diagnostycznych wymaga korelacji badań klinicznych, radiologicznych, histopatologicznych i genetycznych [40, 41].

### Zaburzenia różnych układów związane z NF1

Osoby z NF1 żyją przeciętnie o 10–15 lat krócej w stosunku do populacji zdrowej i częściej chorują na nowotwory złośliwe [6]. Inne ważne problemy kliniczne, na które szczególnie należy zwrócić uwagę w opiece nad pacjentem z NF1, to:

- zwiększone ryzyko występowania zaburzeń widzenia i utraty wzroku (do całkowitej ślepoty włącznie),
- zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych (niskorosłość, niedoczynność tarczycy, opóźnione dojrzewanie płciowe),

- zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń kostno-stawowych, naczyniowo-sercowych, neurologicznych,
- zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rozwoju intelektualnego wpływających na uzyskanie gotowości szkolnej, ograniczone możliwości wyboru zawodu oraz samodzielną egzystencję,
- zwiększona częstość zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz zaburzenia depresyjne [44, 45].

### Nowotwory złośliwe i miejscowo agresywne

Nowotwory złośliwe to najczęstsza przyczyna zgonów pacjentów z NF1, ryzyko ich wystąpienia jest od 2,5- do 4-krotnie większe niż przeciętnie. Nowotwory złośliwe, które mogą wiązać się z NF1 to:

- mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma* – RMS),
- zwojak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma* – NBL),
- guz chromochłonny (*pheochromocytoma*),
- złośliwy guz wychodzący z osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST),
- nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST) – z reguły w postaci mnogich zmian zlokalizowanych w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego,
- młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi zmianami o charakterze JXG),
- guzy ośrodkowego układu nerwowego,
- rak piersi – kobiety z NF1 mają zwiększone ryzyko zachorowania w młodszy wieku i ich wyniki leczenia są znacznie gorsze niż populacji ogólnej (tab. VI) [46, 47].

U osób z NF1 występować mogą też glejaki niskiego stopnia złośliwości (szczególnie istotny jest w zakresie ner-

Tabela VI. Ryzyko wystąpienia różnych nowotworów u dzieci i dorosłych z NF1

Nowotwór złośliwy	Ryzyko zachorowania
glejak szlaku wzrokowego	15–20%
inne guzy mózgu	>5 x wzrost ryzyka zachorowania
MPNST	8–13%
GIST	4–25%
rak piersi	ok. 5 x wzrost ryzyka zachorowania
białaczka	ok. 7 x wzrost ryzyka zachorowania
<i>pheochromocytoma</i>	0,1–5,7%
nowotwory neuroendokrynne dróg żółciowych	1%
<i>rhabdomyosarcoma</i>	1,4–6%

MPNST – złośliwy guz wychodzący z osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor*); GIST – nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors*). Tabela za [46], zmodyfikowano

wu wzrokowego). Z uwagi na brak jednoznacznie ustalonych standardów postępowania zaleca się prowadzenie leczenia chorych w ośrodkach referencyjnych. Terapia zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz zachowania funkcji, np. wzroku – możliwa jest ścisła obserwacja, a w przypadku wystąpienia niepokojących objawów, leczenie chemioterapią z karboplatiną i winkrystyną lub monoterapią winblastyną [48]. U chorych na glejaki wysokiego stopnia złośliwości konieczne jest wdrożenia leczenia miejscowego uzupełnionego o temozolomid. Średni wiek chorych na glejaki związane z NF1 to 38 lat i jest on niższy niż w populacji bez NF1 [49]. Innym stosunkowo częstym nowotworem u osób z NF1 jest *pheochromocytoma*. Częstość występowania szacuje się na 0,1–5,7%; mediana wieku chorych wynosi 43 lata (zakres 14–61 lat). U 20% chorych jest wieloogniskowa, a u 22% – przebiega bezobjawowo [50].

W opiece nad chorymi z NF1 należy także zwrócić uwagę na objawy związane z rosnącymi nerwiakowłókniakami, które potrafią osiągnąć znaczne rozmiary, dając bardzo silne dolegliwości bólowe oraz zaburzenia neurologiczne, które wymagają nierzadko interwencji chirurgicznej [51]. Szczególny problem stanowią nerwiaki splotowate (PN), które mogą być mnogie, obejmować liczne sploty nerwowe, mogą zachowywać się miejscowo agresywnie i naciekać otaczające tkanki miękkie. Ich rozwój jest nieprzewidywalny, mogą mieć okresy szybkiego wzrostu, resekcja z reguły jest skomplikowana z powodu zajęcia struktur otaczających i bogatego unaczynienia [52, 53]. Niosą ze sobą większe ryzyko transformacji w kierunku MPNST. W 2020 roku w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych pediatrycznych z objawowymi i/lub progresującymi, nieresekcyjnymi PN związanymi z NF1 zarejestrowano inhibitor MEK – selumetynib. W badaniu klinicznym NCT01362803, które analizowało wpływ selumetynibu na nieoperacyjne nerwiakowłóknaki splotowate w przebiegu neurofibromatozy typu 1, brały udział dzieci w wieku od 3 do 18 lat [54–56]. Rejestracji dokonano w oparciu o wyniki powyższego jednoramiennego badania u 50 chorych na NF1 z objawowymi, nieresekcyjnymi PN. Odsetek odpowiedzi na leczenie selumetynibem wyniósł 68% przy medianie okresu obserwacji minimum 12 miesięcy, nie uzyskano mediany czasu trwania odpowiedzi. U 74% pacjentów wykazano zmniejszenie objętości guza o co najmniej 20%. Czas wolny od progresji wynosił średnio 3 lata [57].

Leczenie to nie jest refundowane w Polsce, ale w przypadku rejestracji leku powinno być zalecane dla tej rzadkiej grupy chorych w wieku dziecięcym (III, 2A). W badaniach II fazy wykazano również potencjał innych terapii systemowych w leczeniu zaawansowanych PN związanych z NF1: kabozantynib czy mirdametynib [58, 59].

### Zaburzenia kostno-stawowe

Pacjenci z rozpoznaniem NF1 mogą rozwinąć szereg zaburzeń w rozwoju układu kostnego, takich jak:

- osteopenia i związane z tym nawet pięciokrotnie większe ryzyko złamań kostnych w porównaniu do zdrowej

populacji. Związane to może być między innymi z niskim poziomem witaminy D u chorych z NF1 [60],

- niskorosłość, która jest konsekwencją zaburzeń endokrynologicznych;
- skolioza, która dotyczy 10–26% chorych i wymaga często zabiegów ortopedycznych korygujących skrzywienia kręgosłupa już w wieku dziecięcym;
- wrodzona dysplazja kości piszczelowej skutkująca zwiększonym ryzykiem złamań i tworzeniem się stawów rzekomych;
- dysplazja skrzydeł większych kości klinowej;
- zaburzenia napięcia mięśniowego [61].

### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wśród pacjentów z rozpoznaniem NF1 występują częstsze niż w ogólnej populacji zaburzenia sercowo-naczyniowe [62]. Zawał mięśnia sercowego i incydenty naczyniowo-mózgowe pacjenci z NF1 przechodzą w młodszym wieku niż zdarza się to w ogólnej populacji. Jest to też częsta przyczyna zgonu w tej grupie. Dane echokardiograficzne sugerują, że aż 27% pacjentów z NF1 ma anomalię sercowo-naczyniową, za 50% tych nieprawidłowości odpowiada zwężenie tętnicy płucnej. Dlatego wszystkie dzieci urodzone z NF1 powinny mieć dokładne badanie kardiologiczne, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości pozostawać pod opieką poradni kardiologicznych [63].

Choroby naczyniowe związane z NF1 to między innymi zwężenie tętnic nerkowych i mózgowych, koarktacja aorty i malformacje tętniczo-żylnie. Waskulopatie zwykle dotyczą układu tętniczego i prowadzą do choroby naczyń mózgowych (np. zwężenie lub poszerzenie naczyń, zwężenie naczyń, tętniaki) lub zwężenia tętnicy nerkowej. Częstość występowania waskulopatii w NF1 wynosi 0,4–6,4%. Zmiany w zakresie naczyń mózgowych dotyczą 2–5% i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udarów krwotocznych występujących zarówno u dzieci, jak i dorosłych [64]. Stenoza tętnic nerkowych często manifestuje się nadciśnieniem tętniczym, które u osób z NF1 powinno być regularnie monitorowane. Wczesne wykrycie nadciśnienia tętniczego jest istotne z uwagi na możliwość zapobiegania powikłaniom, ponadto każdy pacjent z niewyjaśnionym nadciśnieniem tętniczym powinien zostać poddany badaniu w kierunku zwężenia tętnicy nerkowej i *pheochromocytoma* [63, 65].

### Zmiany dermatologiczne

W opiece nad chorymi z NF1 należy także zwrócić uwagę na objawy związane z rosnącymi nerwiakowłókniakami, które potrafią osiągnąć znaczne rozmiary i powodować bardzo silne dolegliwości bólowe, krwawienia, zaburzenia funkcji, świąd, zniekształcenia czy zaburzenia neurologiczne. W takich przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna [66]. Wykazano także wzrost liczby nerwiakowłókników wraz z wiekiem i ciążą (u 33–60% kobiet w ciąży rośnie liczba zmian) [67, 68].

U około 70% pacjentów może występować świąd (głównie wieczorami) nie reagujący na leczenie przeciwhistaminowe. Świąd zwykle lokalizuje się w okolicach zmienionych chorobowo. W takiej sytuacji do rozważenia może być leczenie podobne jak w bólu neuropatycznym (np. gabapentyną). Plamy *café au lait* czy piegi nie wymagają interwencji [69].

### Zaburzenia neurologiczne

Pacjenci z NF1, u których występuje nowy deficyt neurologiczny, powinni być oceniani zarówno pod kątem choroby naczyń mózgowych, jak i wystąpienia pierwotnych nowotworów mózgu. Pacjentów z napadami padaczkowymi lub postępującą makrocefalią należy jak najszybciej zdiagnozować w kierunku rozwoju guza mózgu czy wodogłowia. Szczególnie u dzieci, gdy obserwuje się przyspieszenie wzrostu obwodu głowy, powinno się dokonać oceny pod kątem wodogłowia czy nowotworów OUN. Badanie wykazało, że u dzieci i dorosłych z NF1 (n = 8579) – w porównaniu z grupą kontrolną (n = 85 790) – częściej występują bóle głowy, migreny, padaczka, choroba Parkinsona oraz zaburzenia snu [70].

### Zaburzenia funkcji poznawczych

Upośledzenie funkcji poznawczych jest typowe u dzieci z NF1 i utrzymuje się w wieku dorosłym wpływając na niższe wyniki w szkole i szansę na zatrudnienie. Badania wykazały, że IQ u dorosłych z NF1 – w porównaniu z populacją ogólną – może być niższe w podobnym stopniu jak u dzieci z tym schorzeniem. U 20 dorosłych z NF1, których porównano z grupą kontrolną,

stwierdzono deficyty umiejętności wzrokowo-przestrzennych, pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych [71]. Uważa się, że mikrodelecja genu *NF1* wiąże się z bardziej znaczącym upośledzeniem intelektualnym [72]. Ponadto badania wykazały, że 30–55% dorosłych z NF1 zapada na depresję lub cierpi na inne zaburzenia psychiczne [73]. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest stwierdzany dość często już w populacji pediatrycznej z NF1 [74]. Wykazano także, że te osoby mają znacznie niższą jakość życia i kontrolę lę emocjonalną, niż osoby wyłącznie z ADHD czy wyłącznie z NF1 [75].

### Proponowany schemat badań kontrolnych w wieku dziecięcym i dorosłym

Specyfikę kontroli w zależności od wieku przedstawiono w tabeli VII [76]. Badania obrazowe wykonuje się w zależności od objawów klinicznych z różną częstotliwością – częściej u młodszych pacjentów, rzadziej u starszych – z reguły raz na rok [76]. Pacjent z rozpoznaniem NF1 powinien pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego do końca życia [47]. Wskazane jest, aby w ośrodkach koordynujących tworzonych w poszczególnych województwach w ramach planowanej Krajowej Sieci Onkologicznej zapewnić taką opiekę dla dorosłych pacjentów z danego regionu.

Należy pamiętać, że w przypadku stwierdzenia NF typu I u dziecka trzeba przeprowadzić diagnostykę u obojga rodziców. Jeśli choruje rodzic, wszystkie dzieci w rodzinie powinny być zbadane pod kątem możliwości wystąpienia NF1. Rodzice dotknięci chorobą powinni zostać poinformowani, że w przy-

**Tabela VII.** Specyfika kontroli w zależności od wieku pacjenta za [76]

Wiek	Badania na wizytach lekarskich
pierwszy miesiąc życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena zmian skórnych, układu mięśniowo-szkieletowego, badanie okulistyczne i neurologiczne</li> <li>badania rodziców pod kątem występowania objawów NF1 (jeśli nie było)</li> <li>niektórzy specjaliści zalecają wstępne badanie obrazowe w kierunku występowania gglejaka nerwu wzrokowego</li> </ul>
pierwszy r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>pomiary masy ciała, długości dziecka i obwodu głowy</li> <li>ocena zmian skórnych, ocena układu mięśniowo-szkieletowego, konsultacja okulistyczna, neurologiczna, kardiologiczna lub inne (jeśli są wskazania)</li> <li>porada psychologiczna dla rodziców</li> </ul>
2–5 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>pomiary masy ciała, wzrostu dziecka</li> <li>ocena zmian skórnych</li> <li>badania okulistyczne, neurologiczne, kardiologiczne i inne (jeśli są wskazania)</li> <li>ocena słuchu, rozwoju psychoruchowego (mowa, koncentracja, pamięć, problemy psychologiczne)</li> </ul>
5–13 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>pomiary masy ciała, wzrostu dziecka</li> <li>ocena zmian skórnych</li> <li>badania okulistyczne, neurologiczne, kardiologiczne i inne (jeśli są wskazania)</li> <li>ocena stopnia dojrzewania płciowego</li> <li>zebranie informacji dotyczących nauki w szkole (trudności w uczeniu się, nadpobudliwości, problemów z zachowaniem, zaburzenia koncentracji i pamięci)</li> <li>analiza przystosowania społecznego</li> <li>omówienie wpływu okresu dojrzewania na rozwój choroby</li> </ul>
od 13 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie okulistyczne, neurologiczne, ortopedyczne, raz na rok i inne (jeśli są wskazania)</li> <li>kontrola ciśnienia tętniczego krwi</li> <li>ocena stopnia dojrzewania płciowego</li> <li>poradnictwo genetyczne, psychologiczne, ew. poradnia leczenia bólu</li> <li>kontrola w badaniu przedmiotowym, podmiotowym i ew. badaniach obrazowych pod kątem rozwoju wtórnego MPNST i innych nowotworów</li> <li>od 30 roku życia kontrola w kierunku raka piersi u kobiet</li> <li>rozważenie suplementacji witaminy D</li> </ul>

padku każdej ciąży istnieje 50% ryzyko wystąpienia choroby u ich potomstwa.

### Badania kontrolne u osób dorosłych

U dorosłych na szczególną uwagę zasługuje wyselekcjonowanie chorych na NF1 o fenotypie „wysokiego ryzyka”. Jest to grupa pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem rozwinie się MPNST [79]. Czynniki ryzyka to obecność licznych zmian o typie nerwiakowłókniaków związanych z obwodową neuropatią oraz obecność przynajmniej jednego wewnętrznego nerwiakowłóknia. Skala NF1 pozwala wyodrębnić pacjentów, którzy z większym prawdopodobieństwem rozwiną zmianę wewnętrzną o typie NF1 (tab. VIII) [78].

Pacjenci z wysoką punktacją powinni mieć wykonane badania obrazowe (preferowane MRI) w celu poszukiwania podejrzanych zmian. Należy ich monitorować przynajmniej raz w roku. Pozostali pacjenci powinni być monitorowani przez wykwalifikowany zespół specjalistyczny raz na 2–3 lata, a co roku przez lekarzy POZ, chorób wewnętrznych i dermatologów [45]. Pacjenci z NF1 wymagają wcześniejszego skryningu (od 40 r.ż.) pod kątem występowania raka piersi [7, 9].

### Poradnictwo genetyczne

Z uwagi na to, że NF1 ma autosomalny dominujący wzorzec dziedziczenia, pacjentom i rodzinom należy zapewnić poradnictwo genetyczne. Ryzyko wystąpienia tego zaburzenia u każdego dziecka dotkniętego rodzica wynosi 50%. Para powinna również zostać poinformowana, że ryzyko posiadania dziecka dotkniętego chorobą można zmniejszyć poprzez zastosowanie innych technologii reprodukcyjnych, w tym dawstwa nasienia lub oocytów, w zależności od tego, który rodzic ma NF1 [61].

Tabela VIII. Skala NF1

Skala NF1	
niezależne czynniki związane z obecnością wewnętrznym NF	punkty
wiek ≤30 lat	10
obecność skórnych NF	10
≥ 2 podskórnych NF	15
<6 znamion typu <i>café au lait</i>	5
Prawdopodobieństwo obecności wewnętrznym nerwiakowłókniaków	
punkcja NF1	prawdopodobieństwo (%)
0	5,1
5	8,3
10	13,3
15	20,7
20	30,8
25	43
30	56,1
35	68,4
40	78,7

## Leczenie MPNST związanego z NF1

### Diagnostyka radiologiczna

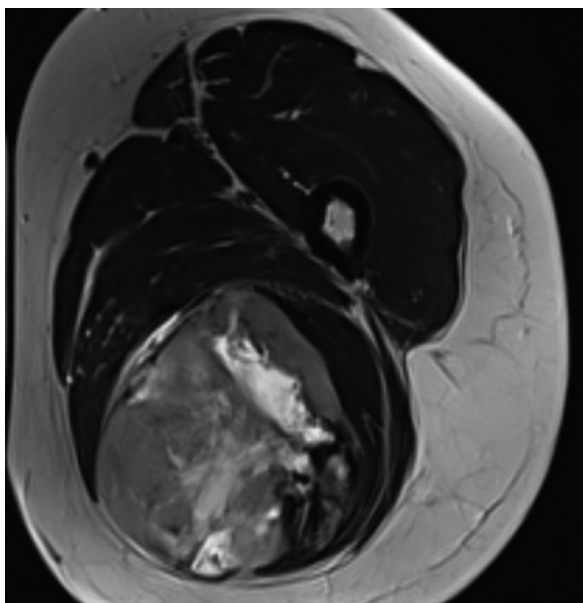
Nerwiakowłókniakowość typu 1 (NF1) jest zespołem, który charakteryzuje bardzo szerokie spektrum objawów klinicznych oraz zwiększona zachorowalność na nowotwory. Przebieg choroby bywa odmienny u poszczególnych pacjentów, co wiąże się z koniecznością zastosowania różnych metod obrazowania – w zależności od objętego procesem chorobowym rejonu ciała, jak i związanych z nim objawów klinicznych [77, 78]. Badania obrazowe pełnią istotną rolę wspomagającą w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby (np. ocena rozległości zmiany przed rozpoczęciem leczenia czy stwierdzenie progresji po zakończeniu leczenia), jednak podstawową metodą diagnostyczną pozostaje ocena kliniczna, która warunkuje dalsze postępowanie. Nie zaleca się rutynowego wykonywania kontrolnych badań obrazowych u pacjentów z NF1 [22, 79]. Rezonans magnetyczny powinien być stosowany głównie przy klinicznym podejrzeniu obecności guza [80].

Nerwiakowłókniaki są to łagodne nowotwory wywodzące się z komórek Schwanna – w badaniach obrazowych widoczne są jako dobrze odgraniczone, owalne guzki. W badaniu MR, w sekwencjach T<sub>2</sub>-zależnych często prezentują tzw. „objaw tarczy strzelniczej” (środek guza o niskim sygnale otoczony obwódką wysokosygnalową), po podaniu środka kontrastowego ulegają niejednorodnemu wzmocnieniu (ryc. 6). Trzeba jednak pamiętać, że diagnostyka MR wskazana jest głównie w przypadku klinicznego podejrzenia złośliwej transformacji nerwiakowłóknia w kierunku MPNST (ryc. 7). Ryzyko powstania MPNST u pacjentów z NF1 (najczęściej dorosłych) wynosi około 8–13% [81]. Do objawów sugerujących złośliwą transformację nerwiakowłóknia zalicza się uporczywy ból, szybki wzrost i zmianę konsystencji guza (z elastycznej w twardą). MPNST najczęściej zlokalizowany jest głęboko w tkankach miękkich, w pobliżu pnia nerwowego – w badaniach obrazowych przedstawia się jako duży, niejednorodny guz w sekwencjach T<sub>1</sub>- i T<sub>2</sub>-zależnych, z obecnością obszarów wysokosygnalowych

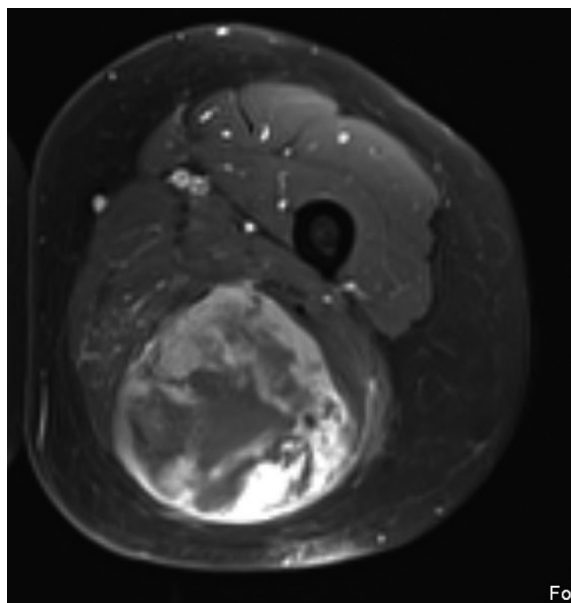


Rycina 6. Neurofibromatoza typu 1. Badanie MR w sekwencji T<sub>2</sub>-zależnej wykazujący mnogie występowanie nerwiakowłókniaków. Typowy obraz nerwiakowłókniaków z widocznym objawem „tarczy strzelniczej”





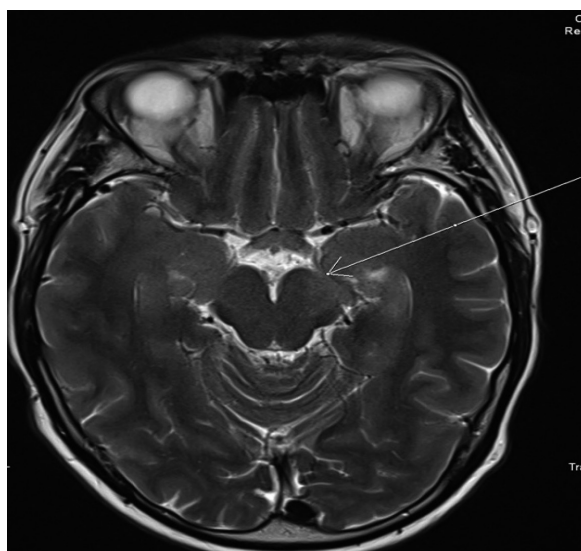
**Rycina 7.** Złośliwy nowotwór osłonek nerwowych (MPNST). Złośliwa transformacja nerwiakowłókniaka u pacjenta z rozpoznaniem NF1. Badanie MR: sekwencje  $T_2$ -zależna i  $T_1$ -zależna *fat sat* z dożylnym środkiem kontrastowym wykazujące niejednorodny guz ulegający patologicznemu wzmocnieniu kontrastowemu z widocznymi obszarami martwicy



w obrazach  $T_1$ -zależnej, co bywa pomocne w różnicowaniu z łagodnym nerwiakowłókniakiem (ryc. 6) [82]. MPNST wykazuje nieregularne, najczęściej brzeżne wzmocnienie kontrastowe z możliwym współistnieniem zmian torbielowatych wewnątrz guza oraz obrzęku w otaczających tkankach miękkich. Trzeba jednak pamiętać, że wartość badań obrazowych w ocenie rozległości nerwiakowłókniaka splotowatego przy braku dowodów progresji guza jest wciąż dyskusyjna, a leczenie jest zazwyczaj oparte na jednoznacznym stwierdzeniu progresji klinicznej. Z tego powodu decyzje o tym, czy i kiedy wykonać badanie obrazowe, najlepiej pozostawić lekarzom doświadczonym w opiece nad pacjentami z NF1 [22].

U pacjentów z NF1 również zwraca uwagę częstsze występowanie innych mięsaków tkanek miękkich, takich jak *rhabdomyosarcoma* lub złośliwych procesów nowotworowych (np. ostra białaczka szpikowa, guz chromochłonny czy rak piersi) [83]. Guzy chromochłonne nadnerczy rzadko występują u dzieci z NF1. Większość ekspertów zaleca badania przesiewowe w kierunku guza chromochłonnego, jeśli występuje wyraźny wzrost częstości akcji serca i/lub ciśnienia krwi, natomiast nie zaleca badań w przypadku pacjentów bez objawów. U pacjentów z NF1, guz chromochłonny bywa często wykryty przypadkowo w badaniach wykonywanych w trakcie oceny lub monitorowania innego nowotworu [84]. Obrazowo są to najczęściej duże, niejednorodne guzy wykazujące obszary rozpadu i zmian torbielowatych. Typowo wykazują bardzo intensywne wzmocnienie kontrastowe. Badanie MR jest najbardziej czułą metodą obrazową w diagnostyce guzów chromochłonnych (czułość 93–98%, specyficzność 93%). Cechą charakterystyczną jest występowanie wyraźnie wysokiego sygnału w obrazach  $T_2$ -zależnych – tzw. *lightbulb sign* [85].

Badanie MRI jest najpopularniejszą metodą obrazowania zmian w obrębie mózgowia. Do najczęściej występujących patologii w ośrodkowym układzie nerwowym zalicza się obecność typowych dla NF1 ognisk o wysokim sygnale w obrazach  $T_2$ -zależnych i *flair*, tak zwanych *unidentified neurofibromatosis objects* (UNOs) czy *focal areas of signal intensity* (FASI), występujących najczęściej w jądrach podstawy mózgu, w śródmózgowiu i mózdzku u dzieci i nastolatków (ryc. 8) [86–88]. Zmiany nie powinny wykazywać dodatniego efektu masy ani patologicznego wzmocnienia kontrastowego. W przeciwnym razie powinno być podejrzewane przekształcenie w kierunku głejaka [89]. UNOs najczęściej ulegają samoistnej regresji



**Rycina 8.** MR mózgowia. Typowe dla NF1 obszary o wysokim sygnale w obrazach  $T_2$ -zależnych i *flair* w najczęściej występujące w obrębie jąder podstawy, śródmózgowia i mózdzku, tak zwane UNO (*unidentified neurofibromatosis objects*) lub FASI (*focal abnormal signal intensity*)

w drugiej dekadzie życia, jednak część zmian występujących głównie w obrębie środkowych części płatów skroniowych i we wzgórzach, może się utrzymywać w wieku dorosłym, co jest prawdopodobnie związane z innym podłożem powstania [87]. Glejaki o niskim stopniu złośliwości mogą występować w dowolnej lokalizacji mózgu, jednak często są obserwowane w obrębie pnia mózgu.

Najczęstszym nowotworem OUN związanym z NF1 jest glejak nerwu wzrokowego (*optic pathway glioma* – OPG) (ryc. 9) [80]. Jest to nowotwór o niskim stopniu złośliwości (*pilocytic astrocytoma* WHO 1), często bezobjawowy i wolno rośnie. Jednak w niektórych przypadkach, mogą występować zaburzenia widzenia, a w zaawansowanych stadiach wytrzeszcz i zaburzenia ruchomości gałki ocznej oraz zajęcie podwzgórza, mogące się objawiać przedwczesnym dojrzewaniem. Ryzyko wystąpienia objawowej postaci OPG jest największe u dzieci do 7 roku życia, jednak nie zaleca się rutynowych badań MR u dzieci bez objawów [81]. W badaniach obrazowych te guzy charakteryzują się powiększeniem i pogrubieniem nerwów wzrokowych z możliwym objęciem skrzyżowania nerwów wzrokowych i dróg wzrokowych, wykazują podwyższony sygnał w obrazach  $T_2$ -zależnych, mogą także powodować wzmocnienie kontrastowe (szczególnie w trakcie leczenia). W dzieciństwie nie zaleca się wykonywania regularnych skryningowych badań obrazowych mózgowia u pacjentów bezobjawowych. Jednorazowe wyjściowe badanie MR mózgowia pozostaje opcjonalne [80]. W okresie przechodzenia z dzieciństwa w dorosłość zaleca się wykonanie pojedynczego badania *whole-body MR* [81].

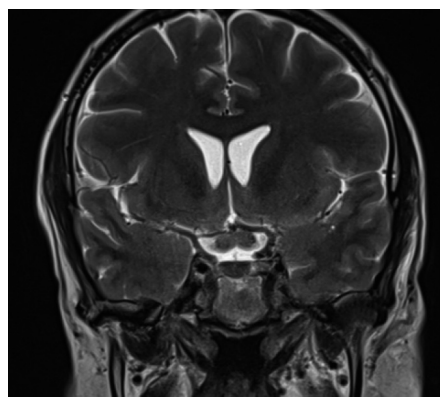
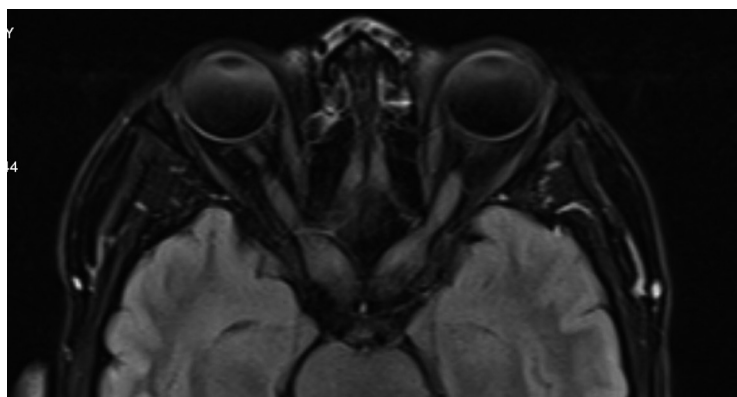
Wskazania do wykonania badań obrazowych u pacjentów z NF1:

- ogniskowe objawy czuciowe lub ruchowe,
- wystąpienie napadu padaczkowego,
- bóle głowy (narastanie częstotliwości i nasilenia),
- objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego,
- przemijający napad niedokrwienny, objawy udaropodobne,
- zaburzenia widzenia (pogorszenie ostrości wzroku lub pola widzenia),

- przedwczesne dojrzewanie, przyspieszony wzrost,
- wzrost nerwiakowłókniaka i/lub pojawienie się bólu,
- objawy encefalopatii lub pogorszenie funkcji poznawczych,
- asymetria kończyn,
- wzrost ciśnienia tętniczego i/lub tętna.

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowe związane z NF1 obejmują m. in. makrocefalie, niski wzrost i osteopenię, skoliozę, a także dysplazję kości. Dysplazja kości długich, dysplazja skrzydeł kości klinowych czy skolioza są kolejną manifestacją NF1, chociaż występują stosunkowo rzadko (u około 10% chorych z NF1), mogą powodować zwiększoną zachorowalność i powikłania [90, 91]. Najczęściej w diagnostyce tych zmian wystarczają zwykle zdjęcia rentgenowskie, natomiast badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego stosuje się w szczególnych przypadkach. Z NF1 wiąże się częstsze występowanie szerokiego zakresu wad wrodzonych serca, większe ryzyko występowania patologii naczyniowych, takich jak stenozy i tętniaki u młodszych pacjentów oraz miażdżyca u starszych. Zmiany najczęściej dotyczą aorty, tętnic szyjnych, tętnic krezkowych. Zwężenie tętnicy nerkowej występujące u pacjentów z NF1 jest dobrze znaną przyczyną nadciśnienia tętniczego. W celu diagnostyki tego typu zmian, zastosowanie mają badania ultrasonograficzne i badania angiograficzne (TK, MRI lub DSA) [63].

Coraz częściej w diagnostyce pacjentów z NF1 w przypadku podejrzenia złośliwej transformacji guzów, w określaniu stopnia zaawansowania i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie wykorzystywane jest badanie  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET}$  z użyciem CT lub MR. Zwykle jest to  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET/CT}$ . Badanie  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET}$  z użyciem modalności CT lub MR jest coraz częściej wykorzystywane w diagnostyce, biopsji, określaniu stopnia zaawansowania i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie pacjentów z NF1. Najczęściej wykonywane jest badanie  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET/CT}$ . Wykorzystanie modalności rezonansu magnetycznego  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET/MR}$  może zwiększać wartość badania i zmniejsza narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące. Z powodu rzadkiego występowania choroby nie ma dotychczas perspek-



**Rycina 9.** Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych u 27-letniego pacjenta z NF1. Badanie MR, sekwencja *flair* w przekroju poprzecznym i sekwencja  $T_2$ -zależna w przekroju czołowym wykazują wyraźne, symetryczne pogrubienie nerwów wzrokowych

tywnych badań na dużej grupie oceniających wartość [<sup>18</sup>F]-FDG PET u pacjentów z NF1. Do odróżnienia zmian złośliwych od łagodnych najczęściej wykorzystywany jest wskaźnik SUV (*standard uptake value*). Większość badań wskazuje, że SUV  $\geq 3,5$  pozwala na zdiagnozowanie zmiany złośliwej. Określenie optymalnej wartości odcięcia SUV jest utrudnione ze względu na różnice między skanerami. Zastosowanie ilorazu wskaźnika SUV tkanka/wątroba (T/L) może wyeliminować różnicę między skanerami, jednak dotychczas optymalna wartość wskaźnika T/L nie została określona. Zastosowanie powtórzonego z opóźnieniem badania PET-CT zwiększa wartość diagnostyczną, lecz równolegle także koszty i naraża pacjenta na promieniowanie jonizujące [92, 93].

### **Wskazania do biopsji**

Podejrzanie MPNST kliniczne (szybki wzrost guza tkanek miękkich u chorego na NF1, zwłaszcza o lokalizacji podpowięziowej) i w badaniach obrazowych wymaga ustalenia rozpoznania histopatologicznego przed definitywnym leczeniem. W tym celu wskazane jest wykonanie biopsji gruboigłowej lub – w wyjątkowych sytuacjach – biopsji otwartej [94, 95].

### **Leczenie**

Okolo 30–50% przypadków MPNST jest związanych z NF1. Ryzyko wystąpienia MPNST u pacjentów z NF1 wynosi 8–13% w porównaniu z ryzykiem 0,001% w ogólnej populacji. W tej grupie pacjentów MPNST diagnozowane jest zazwyczaj w 20–40 roku życia, w porównaniu do 30–60 roku życia w populacji ogólnej. Część MPNST, w szczególności rejonu głowy i szyi, może być wtórnie indukowana po uprzedniej radioterapii z powodu innych nowotworów towarzyszących NF1, na przykład glejaków dróg wzrokowych [96–98]. Ryzyko rozwoju MPNST rośnie nawet dwudziestokrotnie w obrębie nerwiakowłókniaka spłotowatego [99].

Wyniki leczenia i rokowanie chorych na MPNST związane z NF1 jest zbliżone do populacji ogólnej. Niektóre analizy retrospektywne wykazały krótsze przeżycia pacjentów z MPNST związanym z NF1 [100–102]. Jednak inne badania nie potwierdziły istotnych różnic [103–105]. W związku z brakiem jednoznacznych danych dotyczących różnic w rokowaniu rekomendowane w MPNST związanym z NF1 jest postępowanie zgodne z ogólnymi wytycznymi leczenia MPNST. Kwalifikacja chorych do leczenia powinna odbywać się w zespole wielodyscyplinarnym [106, 107].

### **Chirurgia w MPNST**

W przypadku rozpoznania MPNST u chorego na NF1 postępowanie terapeutyczne nie powinno odbiegać od ogólnych zasad leczenia mięsaków tkanek miękkich. Podstawowym celem w leczeniu jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez doszczętne makro- i mikroskopowe leczenie chirurgiczne (II, 1) [94, 95]. Zakres operacji uwarunkowany jest czynnikami takimi jak lokaliza-

cja i wielkość guza, naciekanie struktur otaczających (naczynia krwionośne, nerwy) czy konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych. W przypadku MPNST istnieje konieczność usunięcia pnia nerwowego, z którego się wywodzi, i który u chorych z NF1 może być znacznie przerośnięty [108, 109].

### **Leczenie okołoperacyjne**

Standardem postępowania okołoperacyjnego u chorych na MPNST pozostaje konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia przedoperacyjna lub pooperacyjna (II, 2A). Jej celem jest poprawa skuteczności miejscowej chirurgii lub umożliwienie przeprowadzenia operacji w przypadku guzów zaawansowanych miejscowo. Podczas kwalifikacji chorych i planowaniu radioterapii należy uwzględnić aktualne krajowe i międzynarodowe wytyczne leczenia mięsaków tkanek miękkich. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO) po raz pierwszy wskazały na wyraźną przewagę radioterapii przedoperacyjnej nad pooperacyjną w przypadku braku istotnych czynników ryzyka zaburzeń w gojeniu się rany po resekcji [110–114]. Miejscowo zaawansowane MPNST, w tym MPNST indukowane radioterapią, powinny być leczone, o ile to możliwe, w ramach prospektywnych badań klinicznych opartych na skojarzeniu konwencjonalnie frakcjonowanej lub hipofrakcjonowanej radioterapii z leczeniem systemowym oraz innymi metodami podwyższającymi skuteczność miejscową, takimi jak hipertermia [115–117]. Co ważne, przy kwalifikacji do radioterapii należy wziąć pod uwagę prawdopodobnie wyższe ryzyko indukcji wtórnych nowotworów w przebiegu NF1, co ma szczególne znaczenie w grupie młodych chorych leczonych z intencją radykalną [118].

W wybranych przypadkach MPNST należy zastosować leczenie okołoperacyjne zgodnie z ogólnymi wytycznymi leczenia mięsaków tkanek miękkich [119]. Chemioterapię przedoperacyjną należy rozważyć, gdy istnieje ryzyko nieresekcyjności guza stwierdzone na podstawie badań radiologicznych lub u chorych, u których istotne znaczenie ma szybkie zmniejszenie masy guza, np. uciskającego na okoliczne nerwy i powodującego silne dolegliwości bólowe (II, 2A). Pojedyncze badania wskazują na poprawę resekcyjności i szansę na osiągnięcie resekcji R0 po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej, szczególnie u dzieci [120]. Zgodnie z wynikami badania ISG-ST5 1001, które wykazało, że chemioterapia dostosowana do typu histologicznego mięsaka (w przypadku chorych na MPNST była to kombinacja ifosfamid i etopozydu) zwiększa ryzyko nawrotu choroby lub zgonu, preferowane jest stosowanie 3 kursów opartych na połączeniu antracyklin i ifosfamid (II, 2A) [106, 121, 122].

### **Monitorowanie po leczeniu MPNST**

Szczególnie należy pamiętać o możliwości wystąpienia MPNST, gdy u pacjenta z NF1 rozwija się nieustępujący ból, szybki wzrost rozmiaru nerwiakowłókniaka, zmiana konsystencji z miękkiej na twardą lub występuje deficyt neurologiczny [123].

Po leczeniu MPNST u chorego na NF1 schemat obserwacji nie powinien odbiegać od ogólnych zasad obserwacji chorych po leczeniu mięsaków tkanek miękkich o wysokim stopniu złośliwości i obejmuje:

- regularne badanie fizykalne,
- obserwację blizny po resekcji ogniska pierwotnego przy użyciu badania USG lub rezonansu magnetycznego,
- obserwację przy użyciu badania RTG lub/i tomografii komputerowej w kierunku wystąpienia przerzutów odległych, szczególnie w płucach [113].

### **Leczenie choroby przerzutowej**

Podstawą leczenia choroby przerzutowej jest chemioterapia. Należy jednak pamiętać, że MPNST jest uważany za nowotwór o dość niskiej wrażliwości na chemioterapię i wyniki leczenia z wykorzystaniem cytostatyków są niezadowalające. Jeśli jest taka możliwość, pacjentom zawsze należy proponować udział w prospektywnych badaniach klinicznych. W przypadku choroby z ograniczoną liczbą przerzutów trzeba rozważyć możliwości leczenia miejscowego, czyli zabieg chirurgiczny i/lub radioterapię (IV, 2A).

W związku z rzadkością rozpoznania MPNST, dane dotyczące skuteczności poszczególnych schematów chemioterapii oparte są na metaanalizach chorych leczonych w badaniach klinicznych dotyczących różnych mięsaków tkanek miękkich, a także na retrospektywnych analizach chorych leczonych w ośrodkach referencyjnych [106].

Analiza 12 badań klinicznych prowadzonych przez European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) wykazała, że zastosowanie schematu AI (doksorubicyna w połączeniu z ifosfamidem) wiązało się z dłuższym, ale nieistotnym statystycznie, przeżyciem wolnym od progresji (*progression-free survival* – PFS) w porównaniu z chorymi leczonymi antracykliną w monoterapii (26,9 vs. 17 tygodnia) oraz najwyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi [124]. Monoterapia antracykliną cechuje się PFS podobnym do schematów łączonych z ifosfamidem (AI), co uzasadnia stosowanie takiego schematu leczenia, szczególnie u chorych, u których głównym celem terapii jest kontrola choroby przerzutowej (III, 2A). Liczne analizy retrospektywne również potwierdzają najwyższą skuteczność schematów opartych na antracyklinach [102, 125–127]. Jeżeli celem leczenia jest złagodzenie nasilonych objawów, związanych na przykład z naciekaniem i uciskiem na nerwy, bądź uzyskanie potencjalnej resekcyjności guza i/lub przerzutów, zasadne wydaje się dołączenie do doksorubicyny ifosfamidu. Przy wyborze schematu chemioterapii w praktyce klinicznej należy również wziąć pod uwagę jego toksyczność. Połączenie doksorubicyny i ifosfamidu jest bardziej mielotoksyczne w porównaniu z doksorubicyną w monoterapii. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia schematami opartymi na antracyklinie radioterapia powinna być stosowana z dużą ostrożnością z uwagi na ryzyko wystąpienia nasilonej toksyczności, w szczególności przy napromienianiu okolicy klatki piersiowej [128].

Innym schematem wykazującym pewną skuteczność u chorych na MPNST, który można rozważyć w kolejnych liniach leczenia, jest etopozyd w połączeniu z ifosfamidem (IV, 2B) [125, 129]. Poza klasyczną chemioterapią, spośród leków celowanych, pewną skuteczność w zaawansowanym MPNST wykazuje pazopanib (IV, 2B) [125, 130]. Toczą się również liczne badania kliniczne z zastosowaniem terapii celowanych i/lub immunoterapii.

### **Wnioski**

Neurofibromatoza typu 1 (NF1) jest jednym z najczęstszych zaburzeń genetycznych dziedziczonych autosomalnie dominująco. Osoby z NF1 zazwyczaj zgłaszają się do lekarza z charakterystycznymi nieprawidłowościami pigmentacyjnymi (plamy typu *café au lait*, piegi fałdów skórnych, guzki Lischy). Są również podatne na rozwój wielu innych problemów klinicznych, w tym wad kości (deformacje kości piszczelowej i stawy rzekome, dysplazja skrzydła kości klinowej), zaburzenia poznawcze, behawioralne i specyficzne trudności w uczeniu się oraz łagodne i złośliwe nowotwory układu nerwowego (nerwiakówłokniaki, złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych, giejaki nerwu wzrokowego). Od czasu identyfikacji genu *NF1* i jego produktu białkowego, neurofibrominy, liczne dane z badań laboratoryjnych i klinicznych doprowadziły do lepszego wglądu w mechanizmy leżące u podstaw patogenezы i progresji choroby oraz wskazały nowe cele terapeutyczne. Podczas gdy podstawą opieki nad chorymi z mutacjami *NF1* pozostaje nadzór zgodnie wytycznymi przewidzianymi dla wieku, ostatnie badania obejmują identyfikację czynników prognostycznych dla rozwoju określonych cech klinicznych NF1 i ciężkości przebiegu choroby, które mogą prowadzić w przyszłości do bardziej personalizowanej opieki nad pacjentami.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### **Anna M. Czarnecka**

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa

e-mail: am.czarnecka@pib-nio.pl

Otrzymano: 8 listopada 2021

Zaakceptowano: 21 listopada 2021

### **Piśmiennictwo**

1. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007; 44(2): 81–88, doi: 10.1136/jmg.2006.045906, indexed in Pubmed: 17105749.
2. Gutmann D, Ferner R, Listernick R, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017; 3(1), doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
3. Cichowski K, Jacks T. NF1 Tumor Suppressor Gene Function. *Cell.* 2001; 104(4): 593–604, doi: 10.1016/s0092-8674(01)00245-8.
4. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet.* 1992; 88(3): 279–282, doi: 10.1007/BF00197259, indexed in Pubmed: 1346385.

5. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 11, doi: 10.1186/1750-1172-6-11, indexed in Pubmed: 21439034.
6. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(5): 1110–1118, doi: 10.1086/320121, indexed in Pubmed: 11283797.
7. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 37, doi: 10.1186/s13023-020-1310-3, indexed in Pubmed: 32014052.
8. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(3): 904–906, doi: 10.1038/jid.2014.465, indexed in Pubmed: 25354145.
9. Philpott C, Tovell H, Frayling I, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Human Genomics.* 2017; 11(1), doi: 10.1186/s40246-017-0109-3.
10. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, et al. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020; 9(11): 2365, doi: 10.3390/cells9112365.
11. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics.* 2017; 11(1): 13, doi: 10.1186/s40246-017-0109-3, indexed in Pubmed: 28637487.
12. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest.* 2017; 97(2): 146–157, doi: 10.1038/labinvest.2016.142, indexed in Pubmed: 28067895.
13. Karwacki MW, Wysocki M, Jatczak-Gaca A, et al. Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami. *Przegląd Pediatryczny.* 2019; 48(3): 152–172.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988; 1(3): 172–178, indexed in Pubmed: 3152465.
15. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000; 105(3 Pt 1): 608–614, doi: 10.1542/peds.105.3.608, indexed in Pubmed: 10699117.
16. Karwacki MW. Kiedy podejrzewać neurofibromatozę typu 1? Jak wygląda w Polsce opieka nad dziećmi chorymi na NF-1? In: 5000 pytań z pediatrii. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2021: 1.
17. Karwacki MW. Małe dziecko ze skórnymi plamami koloru kawy z mlekiem: kogo, dlaczego, kiedy i gdzie powinien skierować lekarz pediatra lub lekarz POZ. *Stand Med Pediatr.* 2019; 16: 53–67.
18. Evans D, Salvador H, Chang V, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(12): e54–e61, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0590.
19. Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, et al. In Vivo Detection of Choroidal Abnormalities Related to NF1: Feasibility and Comparison With Standard NIH Diagnostic Criteria in Pediatric Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(10): 6036–6042, doi: 10.1167/iov.14-16053, indexed in Pubmed: 26393470.
20. Tadini G, Milani D, Menni F, et al. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med.* 2014; 25(6): 506–510, doi: 10.1016/j.ejim.2014.04.004.
21. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine.* 2021; 23(8): 1506–1513, doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
22. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. COUNCIL ON GENETICS, AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019; 143(5), doi: 10.1542/peds.2019-0660, indexed in Pubmed: 31010905.
23. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee.* *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37(4): 625–630, doi: 10.1016/s0190-9622(97)70182-8, indexed in Pubmed: 9344204.
24. Payne JM, Moharir MD, Webster R, et al. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(3): 304–309, doi: 10.1136/jnnp.2009.179630, indexed in Pubmed: 20185469.
25. Szaśiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
26. Pasmant E, Parfait B, Luscan A, et al. Neurofibromatosis type 1 molecular diagnosis: what can NGS do for you when you have a large gene with loss of function mutations? *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(5): 596–601, doi: 10.1038/ejhg.2014.145, indexed in Pubmed: 25074460.
27. Wu-Chou YH, Hung TC, Lin YT, et al. Genetic diagnosis of neurofibromatosis type 1: targeted next-generation sequencing with Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification analysis. *J Biomed Sci.* 2018; 25(1): 72, doi: 10.1186/s12929-018-0474-9, indexed in Pubmed: 30290804.
28. Abramowicz A, Gos M. [Neurofibromin - protein structure and cellular functions in the context of neurofibromatosis type 1 pathogenesis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69: 1331–1348, doi: 10.5604/17322693.1185213, indexed in Pubmed: 26671924.
29. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med.* 2014; 18(3): 297–306, indexed in Pubmed: 25182393.
30. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424, doi: 10.1038/gim.2015.30, indexed in Pubmed: 25741868.
31. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, et al. A Highly Sensitive Genetic Protocol to Detect NF1 Mutations. *The Journal of Molecular Diagnostics.* 2011; 13(2): 113–122, doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.09.002.
32. Jang MA, Kim YE, Kim SK, et al. Identification and characterization of NF1 splicing mutations in Korean patients with neurofibromatosis type 1. *J Hum Genet.* 2016; 61(8): 705–709, doi: 10.1038/jhg.2016.33, indexed in Pubmed: 27074763.
33. Ejerskov C, Raundahl M, Gregersen PA, et al. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 180, doi: 10.1186/s13023-021-01796-3, indexed in Pubmed: 33853649.
34. Perez-Valencia JA, Gallon R, Chen Y, et al. Constitutional mismatch repair deficiency is the diagnosis in 0.41% of pathogenic NF1/SPRED1 variant negative children suspected of sporadic neurofibromatosis type 1. *Genet Med.* 2020; 22(12): 2081–2088, doi: 10.1038/s41436-020-0925-z, indexed in Pubmed: 32773772.
35. Conboy E, Dhamija R, Wang M, et al. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentiginos. *J Med Genet.* 2016; 53(2): 123–126, doi: 10.32388/fjgzb, indexed in Pubmed: 26337637.
36. Karwacki M. Racjonalne przesłanki do wyłączenia nerwiakowłókniakowości z rodziny RASopatii i fakomatoz – podstawy projektu zarządzania chorobą w ramach koordynowanej opieki medycznej. *Nowa Pediatria.* 2019; 23(1), doi: 10.25121/np.2019.23.1.21.
37. Rodrigues LOC, Batista PB, Goloni-Bertollo EM. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72(3): 241–250, doi: 10.1590/0004-282x20130241, indexed in Pubmed: 24676443.
38. Brohl AS, Kahen E, Yoder SJ, et al. The genomic landscape of malignant peripheral nerve sheath tumors: diverse drivers of Ras pathway activation. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 14992, doi: 10.1038/s41598-017-15183-1, indexed in Pubmed: 29118384.
39. Stella A, Lastella P, Loconte DC, et al. Accurate Classification of Gene Variants in 84 Italian Patients with Neurofibromatosis Type 1. *Genes (Basel).* 2018; 9(4), doi: 10.3390/genes9040216, indexed in Pubmed: 29673180.
40. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours*, 5th ed. IARC Press, Lyon 2020.
41. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1 - a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017; 67: 1–10, doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.010, indexed in Pubmed: 28551330.
42. Meyer A, Billings SD. What's new in nerve sheath tumors. *Virchows Arch.* 2020; 476(1): 65–80, doi: 10.1007/s00428-019-02671-0, indexed in Pubmed: 31707590.
43. Martinez AP, Fritchie KJ. Update on Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12(1): 1–19, doi: 10.1016/j.path.2018.10.001, indexed in Pubmed: 30709438.
44. Walsh KS, Velez JI, Kardel PG, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(2): 131–138, doi: 10.1111/dmcn.12038, indexed in Pubmed: 23163951.
45. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(11): 1112–1116, doi: 10.1111/dmcn.13526, indexed in Pubmed: 28845518.

46. Evans D, Kallionpää R, Clementi M, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med*. 2020; 22(2): 398–406, doi: 10.1038/s41436-019-0651-6.
47. Hirbe A, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8): 834–843, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
48. 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(16): 2570–2575, doi: 10.1200/JCO.2005.03.8349, indexed in Pubmed: 16735710.
49. An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas. *Cancers*. 2020; 12(1): 114, doi: 10.3390/cancers12010114.
50. Walther MM, Herring J, Enquist E, et al. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999; 162(5): 1582–1586, indexed in Pubmed: 10524872.
51. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr*. 2011; 159(4): 652–5.e2, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008, indexed in Pubmed: 21621223.
52. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, et al. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. *Neurology*. 2002; 58(10): 1461–1470, doi: 10.1212/wnl.58.10.1461, indexed in Pubmed: 12041525.
53. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet*. 1999; 89(1): 31–37, doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990326)89:1<31::aid-ajmg7>3.0.co;2-w, indexed in Pubmed: 10469434.
54. Casey D, Demko S, Sinha A, et al. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(15): 4142–4146, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-5032, indexed in Pubmed: 33712511.
55. Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, et al. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100223, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100223, indexed in Pubmed: 34388689.
56. Gross A, Wolters P, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020; 382(15): 1430–1442, doi: 10.1056/nejmoa1912735.
57. Kolt-Kamińska M, Krawczyk K, Reich A. Selumetinib — pierwszy lek skuteczny w terapii nerwiakowłókniaków spłotowatych w przebiegu neurofibromatozy typu 1. *Forum Dermatologicum*. 2020; 6(2): 50–54, doi: 10.5603/fd.a2020.0006.
58. Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2021; 27(1): 165–173, doi: 10.1038/s41591-020-01193-6, indexed in Pubmed: 33442015.
59. Weiss BD, Wolters PL, Plotkin SR, et al. NF106: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametnib (PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas. *J Clin Oncol*. 2021; 39(7): 797–806, doi: 10.1200/JCO.20.02220, indexed in Pubmed: 33507822.
60. Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, et al. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2008; 46(4): 259–265, doi: 10.1136/jmg.2008.061895.
61. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1): 37, doi: 10.1186/s13023-020-1310-3, indexed in Pubmed: 32014052.
62. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*. 2002; 4(3): 105–111, doi: 10.1097/00125817-200205000-00002, indexed in Pubmed: 12180143.
63. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*. 2002; 4(3): 105–111, doi: 10.1097/00125817-200205000-00002, indexed in Pubmed: 12180143.
64. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e476–e483, doi: 10.1542/peds.2009-0152, indexed in Pubmed: 19706560.
65. Majewska K, Pupek-Musiałik D, Bogdański P. Nadciśnienie tętnicze u pacjenta z chorobą Recklinghausena — opis przypadku. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2016; 7(3): 138–144.
66. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, et al. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings*. 2019; 26(3): 259–270, doi: 10.1007/s10880-018-9584-5, indexed in Pubmed: 30298332.
67. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *American Journal of Medical Genetics*. 1996; 66(1): 7–10, doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19961202)66:1<7::aid-ajmg2>3.0.co;2-r.
68. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology*. 2011; 222(3): 269–273, doi: 10.1159/000327379, indexed in Pubmed: 21540571.
69. Brenaut E, Nizery-Guermeur C, Audebert-Bellanger S, et al. Clinical Characteristics of Pruritus in Neurofibromatosis 1. *Acta Dermato Venereologica*. 2016; 96(3): 398–399, doi: 10.2340/00015555-2241.
70. Madubata CC, Olsen MA, Stwalley DL, et al. Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis. *Genet Med*. 2015; 17(1): 36–42, doi: 10.1038/gim.2014.70, indexed in Pubmed: 24901347.
71. Descheemaeker MJ, Plasschaert E, Frijns JP, et al. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *J Intellect Disabil Res*. 2013; 57(9): 874–886, doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01648.x, indexed in Pubmed: 23095048.
72. Tonsgaard J, Yelavarthi K, Cushner S, et al. Do NF1 gene deletions result in a characteristic phenotype? *Am J Med Genet*. 1997; 73(1): 80–86, doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19971128)73:1<80::aid-ajmg16>3.0.co;2-n.
73. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet*. 2015; 88(5): 425–430, doi: 10.1111/cge.12551, indexed in Pubmed: 25534182.
74. Pavol M, Hiscock M, Massman P, et al. Neuropsychological function in adults with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Dev Neuropsychol*. 2006; 29(3): 509–526, doi: 10.1207/s15326942dn2903\_8, indexed in Pubmed: 16671865.
75. Mautner VF, Granström S, Leark RA. Impact of ADHD in adults with neurofibromatosis type 1: associated psychological and social problems. *J Atten Disord*. 2015; 19(1): 35–43, doi: 10.1177/1087054712450749, indexed in Pubmed: 22786884.
76. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018; 20(7): 671–682, doi: 10.1038/gim.2018.28, indexed in Pubmed: 30006586.
77. Well L, Salamon J, Kaul MG, et al. Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuro Oncol*. 2019; 21(4): 508–516, doi: 10.1093/neuonc/noy199, indexed in Pubmed: 30496452.
78. Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, et al. Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135(7): 891–900, doi: 10.1007/s00432-008-0523-y, indexed in Pubmed: 19101731.
79. Evans D, Salvador H, Chang V, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(12): e54–e61, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0590.
80. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol*. 1997; 41(2): 143–149, doi: 10.1002/ana.410410204, indexed in Pubmed: 9029062.
81. Evans DG, Huson SM, Birch JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease. *Clin Sarcoma Res*. 2012; 2(1): 17, doi: 10.1186/2045-3329-2-17, indexed in Pubmed: 23036231.
82. Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(6): 1568–1574, doi: 10.2214/AJR.09.2724, indexed in Pubmed: 20489098.
83. Seming OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013; 108(1): 193–198, doi: 10.1038/bjc.2012.535, indexed in Pubmed: 23257896.
84. Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract*. 2014; 20(8): 792–796, doi: 10.4158/EP13417.OR, indexed in Pubmed: 24518181.
85. Lumachi F, Tregnaighi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun*. 2006; 27(7): 583–587, doi: 10.1097/00006231-200607000-00006, indexed in Pubmed: 16794519.
86. Bekiesinska-Figatowska M, Mierzewska H, Jurkiewicz E. Basal ganglia lesions in children and adults. *Eur J Radiol*. 2013; 82(5): 837–849, doi: 10.1016/j.ejrad.2012.12.006, indexed in Pubmed: 23313708.

87. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, et al. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2006; 36(10): 1048–1056, doi: 10.1007/s00247-006-0267-2, indexed in Pubmed: 16912896.
88. Bekiesinska-Figatowska M. A mini review on neurofibromatosis type 1 from the radiological point of view. *J Rare Dis Res Treat*. 2017; 2(6): 45–49, doi: 10.29245/2572-9411/2017/6.1140.
89. Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology*. 2002; 59(5): 759–761, doi: 10.1212/wnl.59.5.759, indexed in Pubmed: 12221173.
90. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(1): 1–14; quiz 15, doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051, indexed in Pubmed: 19539839.
91. Sałamacha M, Kosela H, Falkowski S, et al. Zespół von Recklinghausena (Neurofibromatoza typu 1) – najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 43.
92. Assadi M, Velez E, Najafi M, et al. PET Imaging of Peripheral Nerve Tumors. *PET Clinics*. 2019; 14(1): 81–89, doi: 10.1016/j.cpet.2018.08.013.
93. Martin E, Geitenbeek RTJ, Coert JH, et al. A Bayesian approach for diagnostic accuracy of malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2021; 23(4): 557–571, doi: 10.1093/neuonc/noaa280, indexed in Pubmed: 33326583.
94. James AW, Shurell E, Singh A, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25(4): 789–802, doi: 10.1016/j.soc.2016.05.009, indexed in Pubmed: 27591499.
95. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1348–1365, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006, indexed in Pubmed: 34303806.
96. Evans DGR, Baser ME, McLaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002; 39(5): 311–314, doi: 10.1136/jmg.39.5.311, indexed in Pubmed: 12011145.
97. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*. 1986; 57(10): 2006–2021, doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2006::aid-cncr2820571022>3.0.co;2-6, indexed in Pubmed: 3082508.
98. Czarnecka AM, Sobczuk P, Zdzienicki M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). *Oncol Clin Pract*. 2018; 14(6): 364–376, doi: 10.5603/OCP.2018.0050.
99. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology*. 2005; 65(2): 205–211, doi: 10.1212/01.wnl.0000168830.79997.13, indexed in Pubmed: 16043787.
100. Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2013; 15(2): 135–147, doi: 10.1093/neuonc/nos287, indexed in Pubmed: 23161774.
101. Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma*. 2009; 2009: 756395, doi: 10.1155/2009/756395, indexed in Pubmed: 19360115.
102. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer*. 2016; 56: 77–84, doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.015, indexed in Pubmed: 26824706.
103. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors - Outcomes and prognostic factors based on the reference center experience. *Surg Oncol*. 2020; 35: 276–284, doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.011, indexed in Pubmed: 32949967.
104. Anghileri M, Miceli R, Fiore M. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006; 107(5): 1065–1074, doi: 10.1002/cncr.22098, indexed in Pubmed: 16881077.
105. LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(1): 66–72, doi: 10.1245/s10434-012-2573-2, indexed in Pubmed: 22878618.
106. Czarnecka AM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST).
107. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors - Outcomes and prognostic factors based on the reference center experience. *Surg Oncol*. 2020; 35: 276–284, doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.011, indexed in Pubmed: 32949967.
108. Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2008; 19(4): 533–543, v, doi: 10.1016/j.nec.2008.07.004, indexed in Pubmed: 19010279.
109. Martin E, Flucke UE, Coert JH, et al. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in pediatric NF1 disease. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(10): 2453–2462, doi: 10.1007/s00381-020-04687-3, indexed in Pubmed: 32494969.
110. Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2021; 11(5): 339–351, doi: 10.1016/j.prr.2021.04.005, indexed in Pubmed: 34326023.
111. Kozak K, Spalek M. Perioperative management of soft tissue sarcomas. *Oncology in Clinical Practice*. 2019; 14(6): 302–306, doi: 10.5603/ocp.2018.0044.
112. Spalek MJ, Kozak K, Czarnecka AM, et al. Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers*. 2020; 12(8), doi: 10.3390/cancers12082061.
113. Rutkowski P. *Soft Tissue Sarcomas*. Via Medica, Gdańsk 2016.
114. National Comprehensive Cancer Network. *Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2021)*. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf) (30.08.2021).
115. Spalek M, Borkowska A. Current advances in radiotherapy for soft tissue sarcomas. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(6): 288–295, doi: 10.5603/njo.2020.0056.
116. Spalek MJ, Kosela-Paterczyk H, Borkowska A, et al. Combined Preoperative Hypofractionated Radiotherapy With Doxorubicin-Ifosfamide Chemotherapy in Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(4): 1053–1063, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.019, indexed in Pubmed: 33600887.
117. Spalek MJ, Borkowska AM, Telejko M, et al. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(6), doi: 10.3390/cancers13061332, indexed in Pubmed: 33809547.
118. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. 2006; 43(4): 289–294, doi: 10.1136/jmg.2005.036319, indexed in Pubmed: 16155191.
119. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1348–1365, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006, indexed in Pubmed: 34303806.
120. Carli M, Ferrari A, Mattke A, et al. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(33): 8422–8430, doi: 10.1200/JCO.2005.01.4886, indexed in Pubmed: 16293873.
121. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 812–822, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30334-0.
122. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020; 38(19): 2178–2186, doi: 10.1200/jco.19.03289.
123. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002; 62(5): 1573–1577, indexed in Pubmed: 11894862.
124. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol*. 2011; 22(1): 207–214, doi: 10.1093/annonc/mdq338, indexed in Pubmed: 20656792.
125. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors-A Sarcoma Reference Center Experience. *J Clin Med*. 2020; 9(10), doi: 10.3390/jcm9103157, indexed in Pubmed: 33003503.
126. Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 127, doi: 10.1186/1750-1172-8-127, indexed in Pubmed: 23972085.
127. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors-A Sarcoma Reference Center Experience. *J Clin Med*. 2020; 9(10), doi: 10.3390/jcm9103157, indexed in Pubmed: 33003503.
128. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*. 2009; 20(5): 816–827, doi: 10.1093/annonc/mdn728, indexed in Pubmed: 19153118.

129. Higham CS, Steinberg SM, Dombi E, et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma*. 2017; 2017:8685638, doi: 10.1155/2017/8685638, indexed in Pubmed: 29138631.
130. Yoo KH, Kim HS, Lee SuJ, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series. *BMC Cancer*. 2015; 15: 154, doi: 10.1186/s12885-015-1160-x, indexed in Pubmed: 25885855.