

MPNST bei NF 1

Maligne Periphere Nervenscheidentumore bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Viktoria Tischler (BHB); OA PD Dr. Markus Hutterer (BHB)
Leitlinie geprüft von:	Prim. PD Dr. Georgios Koulaxouzidis (OKL); Prim. Priv.-Doz. Dr. Manfred Schmidt (KUK); OA Dr. Martin Aichholzer (KUK); Prim. Univ.-Prof. Dr. Matthias Biebl (OKL); OÄ Dr. Sonja Hasenschwandtner (OKL); OA Dr. Clemens Venhoda (OKL); Prim. Dr. Gernot Böhm (OKL), OA Dr. Dominik Kitzmüller (OKL)
Fachliche Freigabe:	OA PD Dr. Markus Hutterer Protokoll Leitliniegruppe v. 31.01.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik.....	4
2.1	Anamnese und klinische Untersuchung	4
2.2	Screening	4
2.3	Diagnostik bei V.a. MPNST.....	5
2.4	Diagnostik vor Eingabe in das Tumorboard.....	5
3	Behandlungsplan	6
4	Besondere klinische Situationen	6
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	7
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	8
7	Literatur / Quellenangaben.....	8

1 Allgemeines

Die **Neurofibromatose Typ 1** (NF-1, Von-Recklinghausen-Krankheit) ist eine seltene genetische Erkrankung mit einer Erkrankungshäufigkeit von 1:3000 (je etwa 50% familiär bzw. sporadisch).

Das NF1-Gen liegt am langen Arm des Chromosoms 17 (17q11.2) und kodiert für das Protein Neurofibromin. Neurofibromin reguliert das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung in verschiedenen Geweben (z.B. Nervenzellen und Myelinscheide). Es handelt sich um ein Tumorsuppressorgen.

Bei fast allen klinisch Betroffenen mit einer NF-1 lassen sich Mutationen des NF1-Gens an unterschiedlichen Stellen nachweisen (90% Punktmutationen, etwa 6% Deletionen). Das NF1-Gen ist vergleichsweise groß (60 Exons) und somit „anfällig“ für Veränderungen (*Genotyp*). Der Erbgang ist autosomal dominant.

Es liegt eine sehr variable Expressivität von NF1-Genmutationen vor (*Phänotyp*): Manche NF1-Genträger weisen nur sehr milde Symptome auf (z.B. ausschließlich Café-au-lait Flecken und Freckling), andere können sehr stark betroffen sein (z.B. multiple teils sehr große Neurofibrome, intrakranielle Tumore).

Klinisch ist die NF-1 vor allem durch das Auftreten von gutartigen und bösartigen Tumoren der Haut und des Nervensystems (neurokutane Erkrankung, Phakomatose), aber auch durch z.B. Tumoren der Brust und der Nebennieren, gekennzeichnet.

Namensgebend sind die sogenannten Neurofibrome, das sind gutartige, oft als Hautknoten sichtbare Tumoren, die von den Myelinscheiden peripherer Nerven ausgehen.

Typische klinische Kennzeichen für die Diagnose der NF-1

- sechs oder mehr „Café au lait“-Flecken mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm vor der Pubertät bzw. mehr als 15 mm nach der Pubertät
- zwei oder mehr Neurofibrome oder mindestens ein sogenanntes plexiformes Neurofibrom
- sommersprossenartige Hautpigmentierung in der Achselhöhle oder Leistengegend (Freckling, Lentigenosis)
- Tumor des Sehnervs (Optikusgliom) und/oder pilozytische Astrozytome
- zwei oder mehr Lisch-Knötchen an der Regenbogenhaut des Auges (Iris-Hamartome)
- charakteristische Knochenveränderungen (Verkrümmungen des Schienbeins oder Veränderungen des Schädelknochens, Skoliosen)
- eine Verwandte/ein Verwandter ersten Grades (d.h. Elternteil, Bruder oder Schwester, Kind) leidet an Neurofibromatose Typ 1

Zusätzlich können neuropsychologische Defizite wie eine Aufmerksamkeitsstörung, Lernschwierigkeiten und Teilleistungsstörungen vorhanden sein.

Maligne Periphere Nervenscheidentumore (MPNST)

Der MPNST ist ein aggressives Weichteilsarkom (mesenchymaler Tumor) mit Nervenscheiden-Differenzierung und hoher Neigung zur Metastasierung bzw. lokalen Rezidiven. Häufig gehen MPNST von plexiformen Neurofibromen oder nicht-dermalen Neurofibromen bei NF-1 Patienten (maligne Transformation) aus.

Die Lebenszeitprävalenz für einen MPNST in der Gesamtbevölkerung beträgt ca. 1 : 100.000. Menschen mit einer NF-1 hingegen haben ein Lebenszeitrisiko von etwa 8%-16% einen MPNST zu entwickeln. Dadurch kommen ca. 50% der MPNST bei Menschen mit NF-1 vor.

Etwa 10%-20% der MPNST werden bei Kindern festgestellt. Am häufigsten treten sie bei Erwachsenen im Alter zwischen 20 bis 35 Jahren auf.

Das mediane Überleben beträgt ca. 18 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 20%. [1, 2]

Zur Betreuung und Begleitung von Menschen mit NF-1 ist daher die genaue Kenntnis von Symptomatik, Diagnostik und Behandlung des MPNST ein zentraler Teil der medizinischen Bemühungen. Im Vordergrund steht dabei eine frühzeitige Diagnostik und eine nicht verzögerte onkologische Therapie (Ziel = Früherkennung) [1].

2 Diagnostik

2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Mögliche Symptome, die auf eine maligne Transformation eines vorbestehenden plexiformen und/oder nicht-dermalen Neurofibroms hinweisend sein können:

- Neu aufgetretene Schmerz oder eine Schmerz-Exazerbation (vor allem bei persistierenden, nächtlichen Schmerzen)
- Neu aufgetretenes neurologisches Defizit
- Rasche Größenzunahme eines vorbestehenden plexiformen Neurofibroms
- Shift der Konsistenz eines Neurofibroms von weich zu fest
- Diese klinischen Hinweise sollten zu einer raschen weiterführenden Diagnostik führen [1].

2.2 Screening

Prinzipiell sollte jeder NF-1 Patient mit Eintritt in die Neurofibromatose Ambulanz eine **MRT der gesamten Neuroachse** (Tumorprotokoll mit KM-Gabe, fakultativ auch eine MRT Abdomen-Becken-Retroperitoneum) und eine **¹⁸F-FDG-PET/CT des gesamten Körpers** erhalten.

Das weitere Screening erfolgt dann in Abhängigkeit von den Baseline Untersuchungen:

- a) Kein plexiformes Neurofibrom und kein Hirntumor
=> Kontroll-MRT in Abhängigkeit von der weiteren Symptomatik alle 2 Jahre bis 5 Jahre
- b) Neudiagnose eines plexiformen Neurofibroms oder eines Hirntumors
=> Kontroll-MRT alle 3 bis 6 Monate
=> Ganzkörper-¹⁸F-FDG-PET/CT alle 12 Monate für 3 Jahre
- c) Verlaufskontrolle bei plexiformen Neurofibrom oder Hirntumor (keine Symptome)
=> bei fehlender Progression MRT alle 12 bis 24 Monate
=> Ganzkörper-¹⁸F-FDG-PET/CT alle 12 bis 24 Monate

BEACHTEN: Das Hauptaugenmerk des Screenings sollte auf der frühzeitigen Erkennung einer malignen Erkrankung liegen

BEACHTEN: NF-1 ist ein Tumor-Prädispositionssyndrom, u.a.

- *Endokrine Tumore:* Phäochromozytom (Nebennierenmark), Karzinoid-Tumor oder medulläres Schilddrüsenkarzinom (Risiko bei <1%)
- Mammakarzinom (Risiko 4- bis 5-fach erhöht, moderates Lebenszeitrisiko 20%)

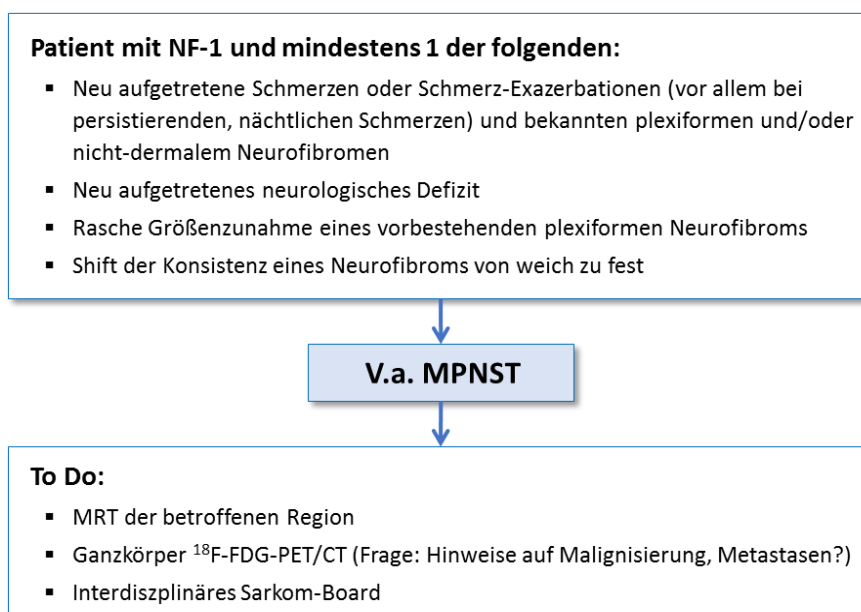
- Gastrointestinaler Stromatumor (GIST, bösartiger Tumor des Magen-Darm-Traktes; Risiko 2%)
- Glomus Tumore (kleine schmerzhafte Knötchen an den Fingerspitzen)

2.3 Diagnostik bei V.a. MPNST

- Bei einem klinischen MPNST Verdacht soll so rasch als möglich eine MRT der betroffenen Region und eine Ganzkörper-¹⁸F-FDG-PET/CT durchgeführt werden (Ziel: Identifizierung hypermetaboler Tumoranteile und eventueller Metastasen).
- Vorstellung im interdisziplinären Sarkom-Board BHS Linz (Termin: Mittwoch 14:15 bis 15:00 Uhr) zur Festlegung des weiteren personalisierten Diagnose- und Therapiekonzeptes (z.B. Biopsie/Resektion)
- Biopsie (Sonographie-gezielt oder CT-geführt oder offen)
- Weiteres Management in Abhängigkeit von der gewonnenen Histologie (z.B. Systemtherapie)

Anmerkung: MPNST werden nach der TNM Klassifikation für Sarkome eingestuft. Die Stadieneinteilung erfolgt gemeinsam mit dem Grading. Dies ist so auch in der Leitlinie Weichteilsarkome abgebildet.

Abb. 1: Diagnose Prozedere bei NF-1 und V.a. MPNST



2.4 Diagnostik vor Eingabe in das Tumorboard

- Anamnese, klinische Untersuchung (ECOG)
- Übersicht über weitere NF-1 Manifestationen (genetisches Syndrom)
- Vorgeschichte bzw. Vortherapien
- Aktuelle Bildgebung und Vor-Bildgebung (CT, MRT, FDG-PET/CT)
- Labor

BEACHTEN: Der klinische und (multimodal) radiologische Erkrankungsverlauf ist häufig therapieentscheidend.

3 Behandlungsplan

Der international anerkannte Standard eines MPNST bei NF-1 ist die **chirurgische Resektion in sano** mit bis zu 5 cm Abstand zu den Tumorgrenzen.

BEACHTEN

Eine **Strahlentherapie des Tumorbettes** konnte zwar eine bessere lokale Kontrolle erzielen, hatte jedoch keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben.

Bei der NF-1 handelt es sich um eine genetische Erkrankung mit eingeschränkten DNA-Reparatur-Mechanismen - dadurch erhöht sich das Risiko für sekundäre Malignome durch eine Strahlentherapie.

Darüber hinaus besteht die Gefahr der lokal schwellenden und subakut vernarbende Wirkung durch die Bestrahlung (CAVE: im Gehirn Möglichkeit einer raumfordernden Wirkung mit Liquor-Zirkulationsstörung bzw. Hirnstammkompression)

Eine routinemäßige Strahlentherapie wird daher nicht empfohlen und muss im Einzelfall gut abgewogen werden [2].

BEACHTEN

Ein **rein konservatives Management** mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder kombinierter Strahlen-/Chemotherapie erscheint bei schlechtem Therapieansprechen auf Chemotherapeutika nicht sinnvoll und auch laut Datenlage nicht erfolgsversprechend [1].

Auch eine **neoadjuvante Therapie** mit kombinierter Strahlen-/Chemotherapie zur Tumorverkleinerung zeigt keine Verbesserung des Langzeitüberlebens oder Reduktion der Morbidität und Mortalität.

ZIEL = Chirurgische Therapie mittels R0-Resektion mit weiten Rändern

1. Wenn technisch möglich und laut Tumorboard-Beschluss indiziert: R0-Resektion mit weiten Rändern (zumindest 2 cm). Keine Radiotherapie [1].
2. Bei technischer Unmöglichkeit der *in-sano*-Resektion möglichst weite Resektion mit chirurgisch guten Rändern und forcierte Nachsorge. Keine Radiotherapie [2]
3. Bei Inoperabilität off-label Chemotherapie z.B. mit Bevacizumab oder Immuntherapien [1, 4]
4. Palliative Radiotherapie in Erwägung ziehen [2]

4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die **Nachsorge eines MPNST Patienten benötigt eine engmaschige interdisziplinäre Zusammenarbeit mit fixen Ansprechpartner.**

1. *Plastisch-Chirurgische Nachsorge*

Ort: Plastische Chirurgie Ambulanz Ordensklinikum BHS

Ansprechpartner: OA Dr. M. Kaltseis, Prim. PD Dr. Koulaxouzidis

2. *Chirurgische Nachsorge (Nahtentfernung, etc.)*

Ort: Chirurgie Ambulanz Ordensklinikum BHS

Ansprechpartner: OA Dr. Rohregger, OA Dr. Achleitner

3. *Onkologische Nachsorge*

Indikation: wenn eine Chemotherapie indiziert ist bzw. durchgeführt wird

Ort: Onkologie Ambulanz Ordensklinikum BHS

Ansprechpartner: OÄ Dr. Hasenschwandtner, Ass. Dr. Reichinger

4. *Neuroonkologische Nachsorge*

Indikation: Die Neuroonkologie Ambulanz BHB stellt den „Patienten Manager“ für NF-1 Patienten dar. Die klinische und bildgebende Nachsorge wird hier durchgeführt.

Ort: Neuroonkologie Ambulanz BHB Linz

Ansprechpartner: OA PD Dr. Hutterer, OÄ Dr. Tischler

Ziel Klinische und bildgebende Nachsorge zur Früherkennung eines Rezidivs oder einer Metastase.

Ablauf Bisher existieren kaum verlässliche Evidenz-basierte Daten hinsichtlich der MPNST Nachkontrolle bei NF-1 Patienten, daher besteht hier nur ein Expertenkonsensus [1].

- klinische und bildgebende Kontrolle
MRT Region MPNST und CT Thorax alle 3 Monate über 2 Jahre
Ganzkörper ¹⁸F-FDG-PET/CT alle 6 Monate
- MRT Region MPNST und CT Thorax alle 6 Monate über 3 Jahre
Ganzkörper ¹⁸F-FDG-PET/CT alle 12 Monate
- dann alle 12 Monate

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37.

Qualitätsparameter:

- Progression-free Survival (PFS)
Progression-free Survival at 6 and 12 months (PFS6, PFS12)
- Overall Survival Time (OS)
Overall Survival at 12 months (OS12)
- R0 Resektion (Anzahl absolut/Prozent)

7 Literatur / Quellenangaben

- 1 Bergquist C., Servy A, Velyrie-Allanore L et al.: Neurofibromatosis 1 French national guidelines base on an extensive literature review since 1966, published in Orphanet Journal of Rare Diseases, 2020
- 2 Knight S., Knight T., Santiago T. et al.: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor – A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Multidisciplinary Management, published in: Children – Oncology and Hematology, 2022
- 3 Karaconji T et al.: Neurofibromatosis Typ 1: Review and Update on Emerging Therapies, published in: Asia-Pacific Journal of Ophthalmology 2019
- 4 Faschtschi S., Mautner V. et al: Neurofibromatosen, published in: Deutsches Ärzteblatt, Int 2020; 117: 354-60; DOI: 10.3238/aerztebla. 2020.0354
- 5 Mautner V.: Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk – Neurofibromatose 1, 2016
- 6 Gun-Hoo Park et al.: Neurofibromin Deficiency Causes Epidermal Growth Factor Receptor Upregulation through the Activation of Ras/ERK/SP1 Signaling Pathway in Neurofibromatosis Typ1-Associated Malignant Peripheral Nerve Sheet Tumor
- 7 Lessing A. et al: Pseudoprogression of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Patient with Neurofibromatosis Type 1, a Case Report, published in: Case Rep Oncol. 2021 Sep-Dec; 14(3): 1342-1346, doi: 10.1159/000518317