



**Narodowy
Instytut
Onkologii**

im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

MPNST – diagnostyka i leczenie

Piotr Rutkowski
Piotr.Rutkowski@pib-nio.pl

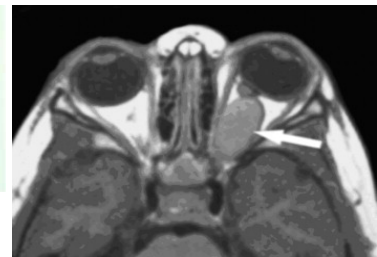
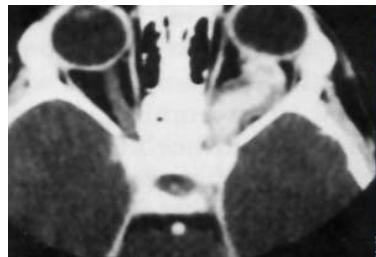
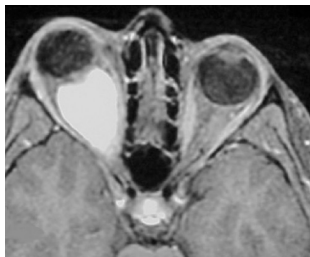


Tabela VI. Ryzyko wystąpienia różnych nowotworów u dzieci i dorosłych z NF1

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 neuroendokryne dróg żółciowych	1%
<i>rhabdomyosarcoma</i>	1,4–6%

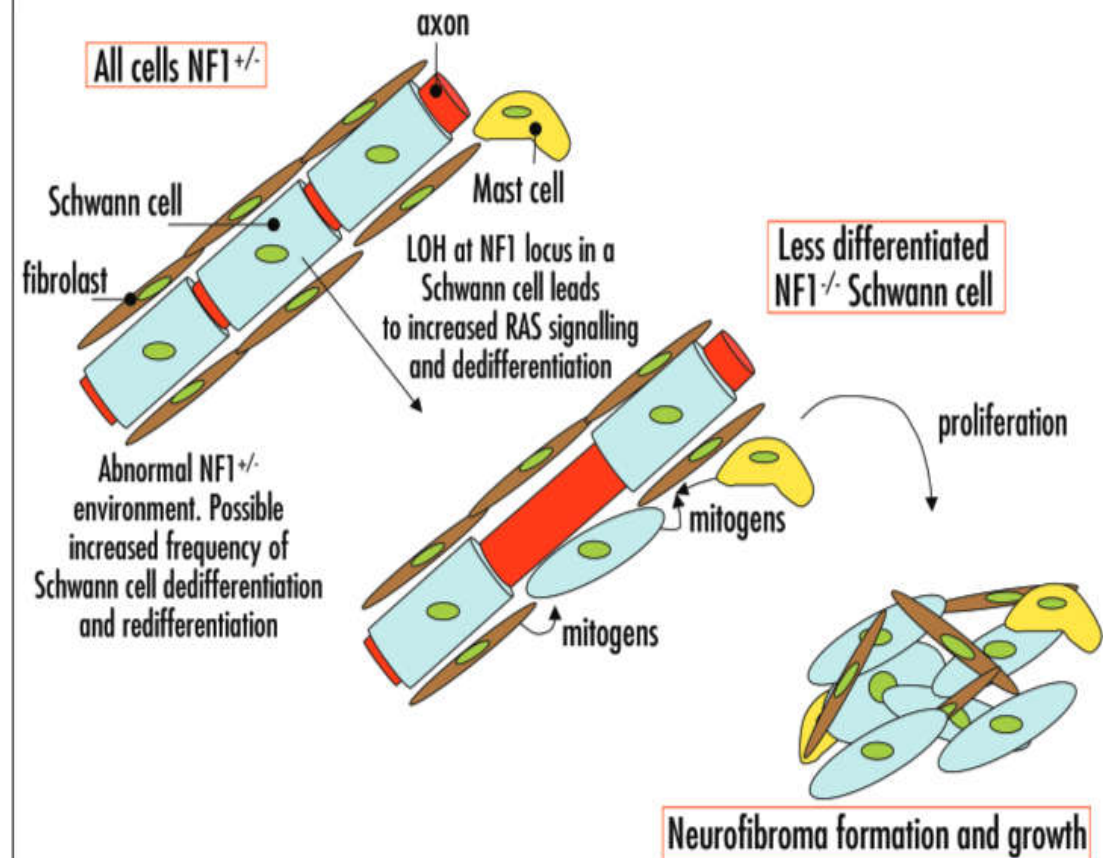
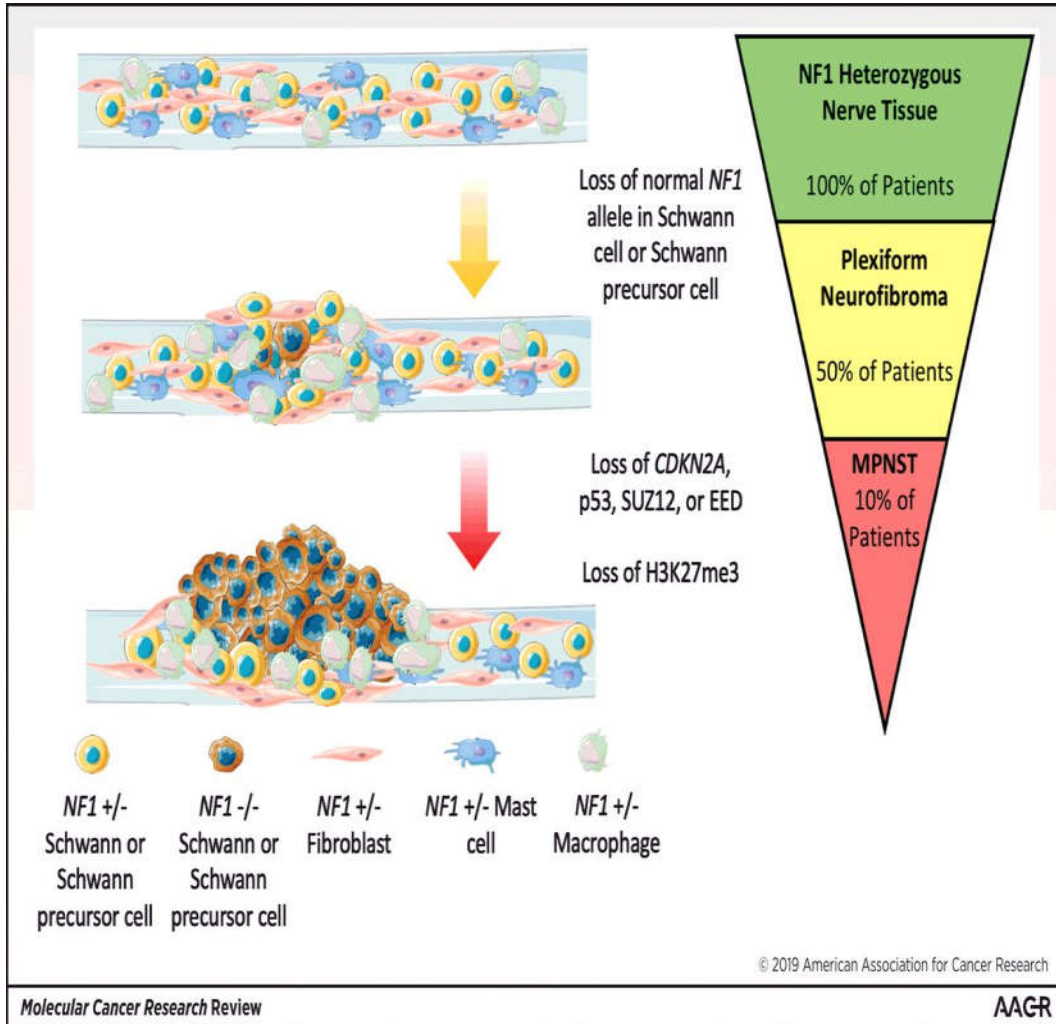
MPNST – złośliwy guz wychodzący z osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor*); GIST – nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors*). Tabela za [46], zmodyfikowano

Nowotwory złośliwe i miejscowo agresywne

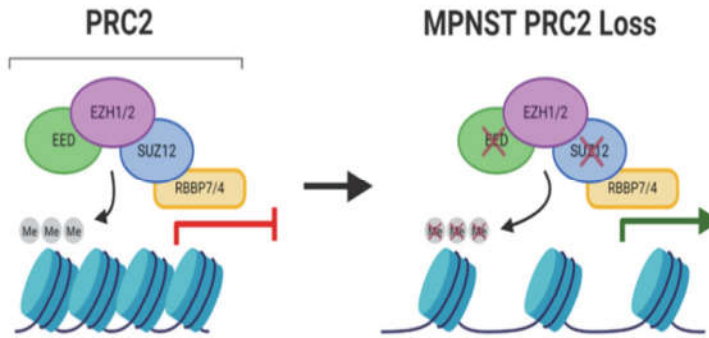
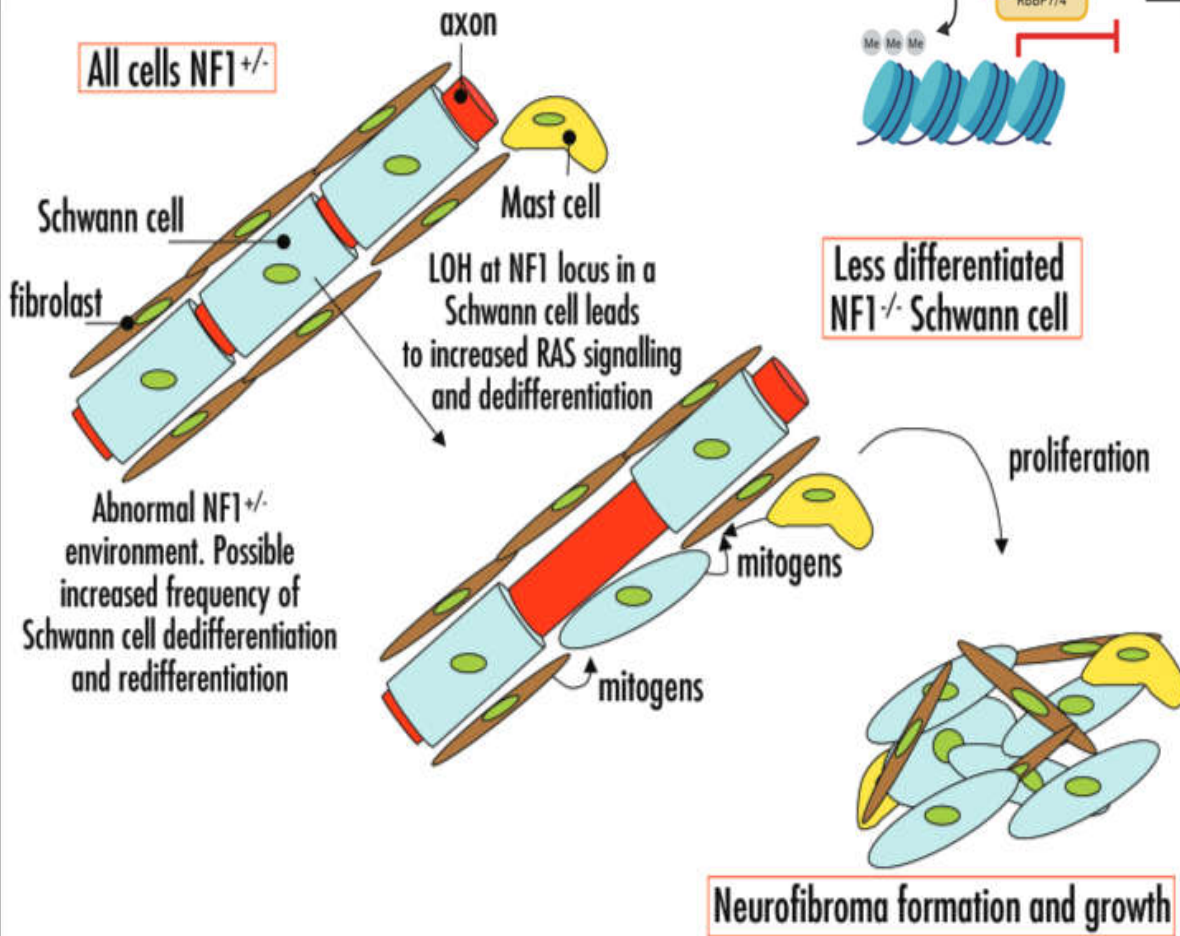
Nowotwory złośliwe to najczęstsza przyczyna zgonów pacjentów z NF1, ryzyko ich wystąpienia jest od 2,5- do 4-krotnie większe niż przeciętnie. Nowotwory złośliwe, które mogą wiązać się z NF1 to:

- 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 młodszym wieku i ich wyniki leczenia są znacznie gorsze niż populacji ogólnej (tab. VI) [46, 47].

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

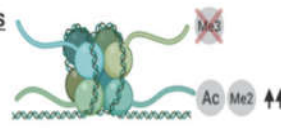


Rozwój MPNST



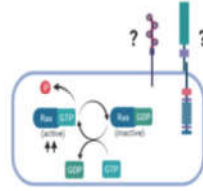
Epigenetic modifications

- H3K27me3 loss
- H3K27ac gain
- H3K36me2 gain



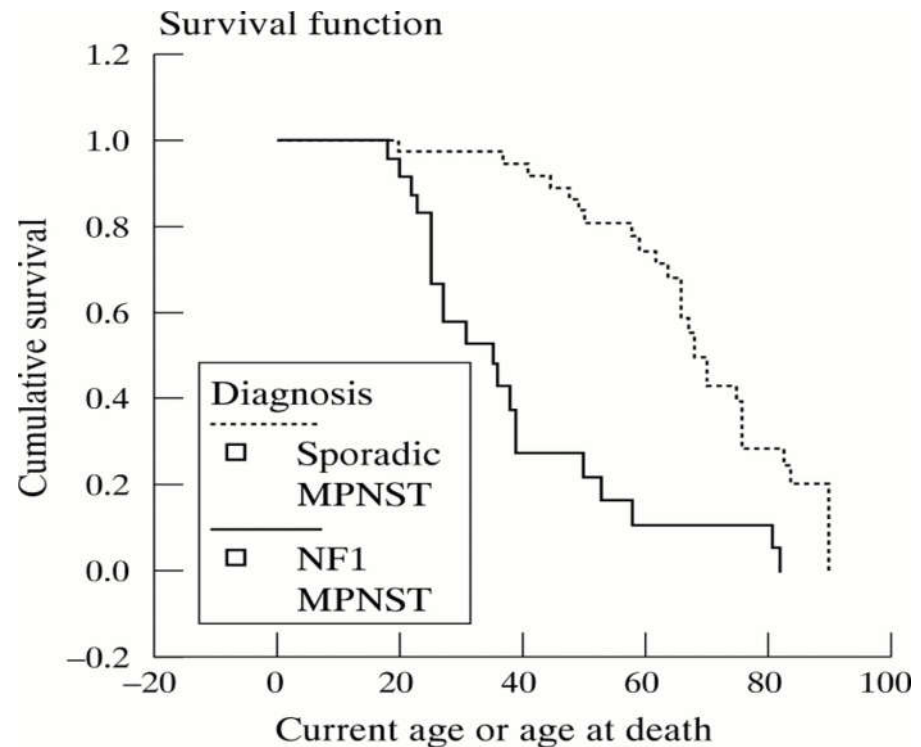
Oncogenic signaling

- Amplified RAS signaling
- PRC2-mediated effects on Wnt and Notch signaling yet to be fully explored in MPNST

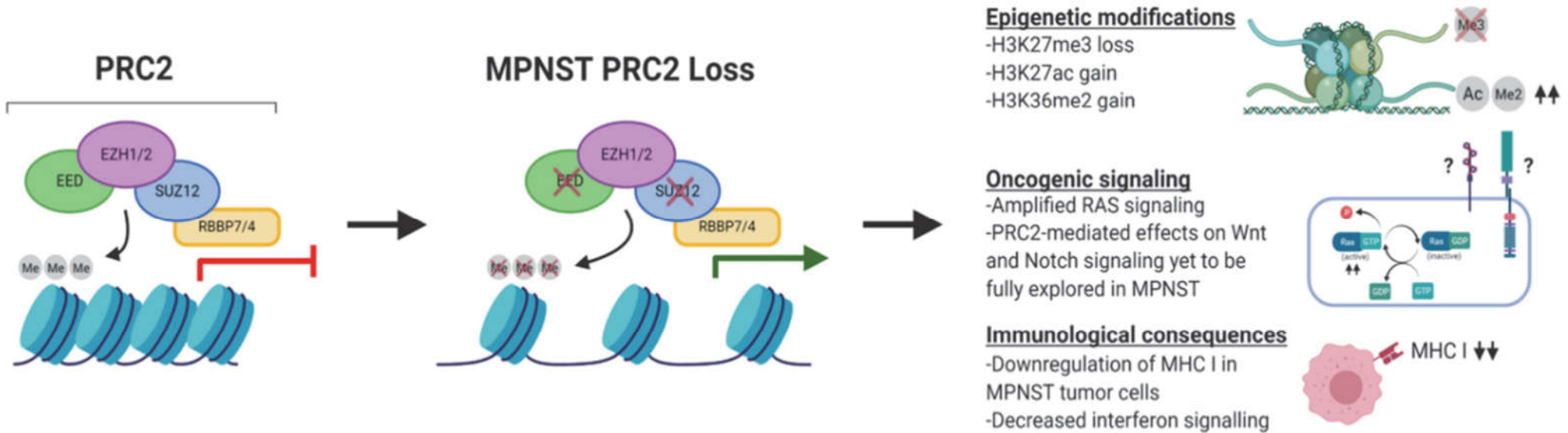


Immunological consequences

- Downregulation of MHC I in MPNST tumor cells
- Decreased interferon signalling

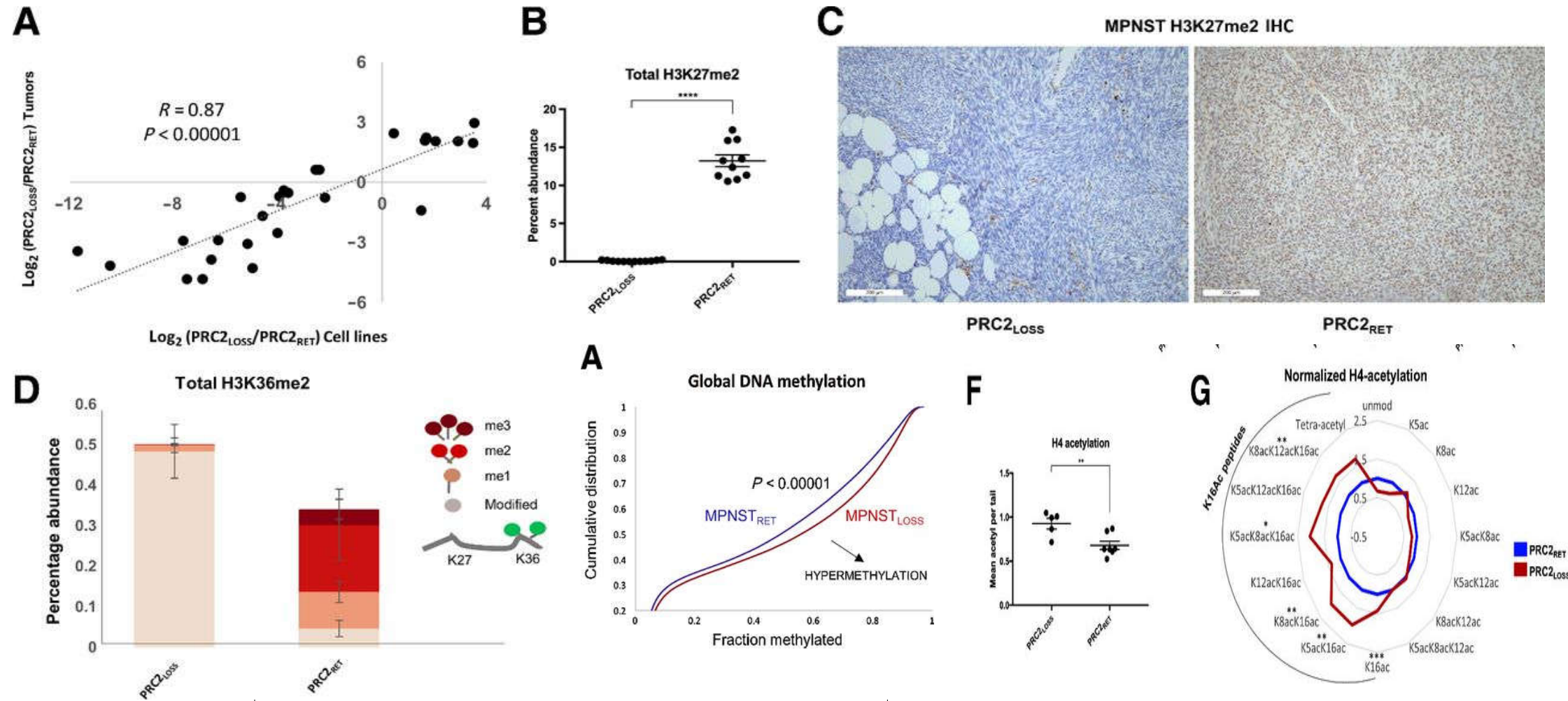


Kompleks PRC2 w MPNST

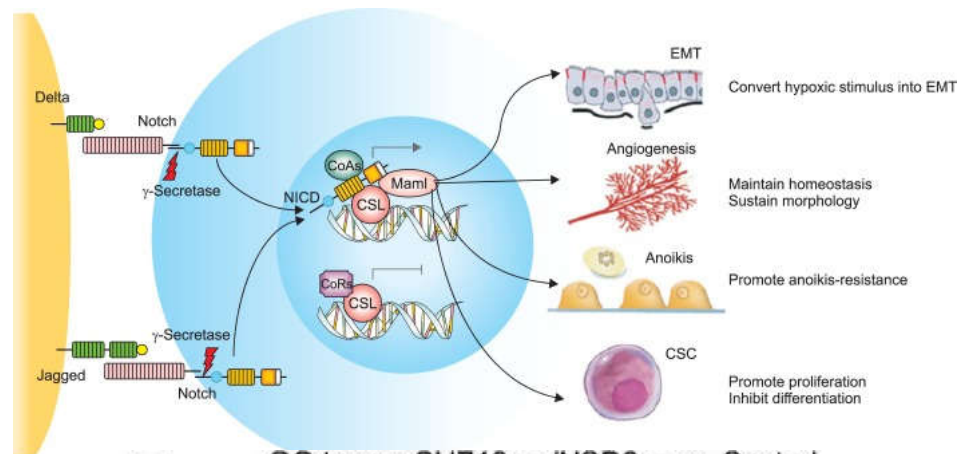
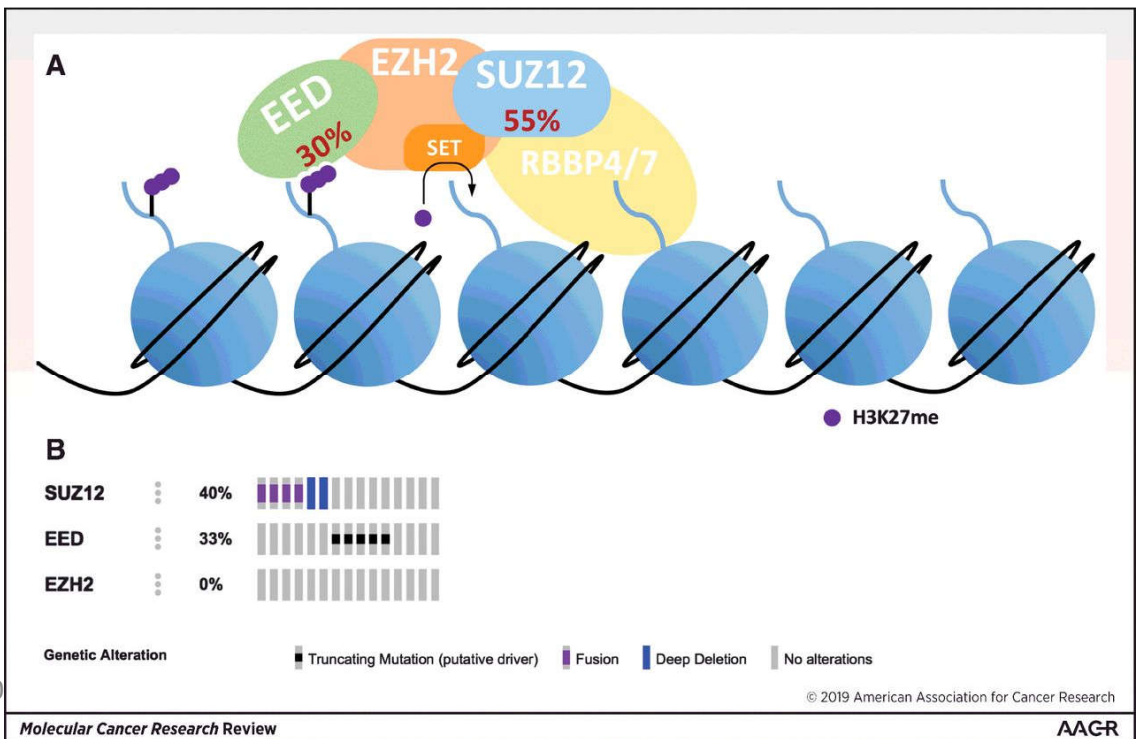
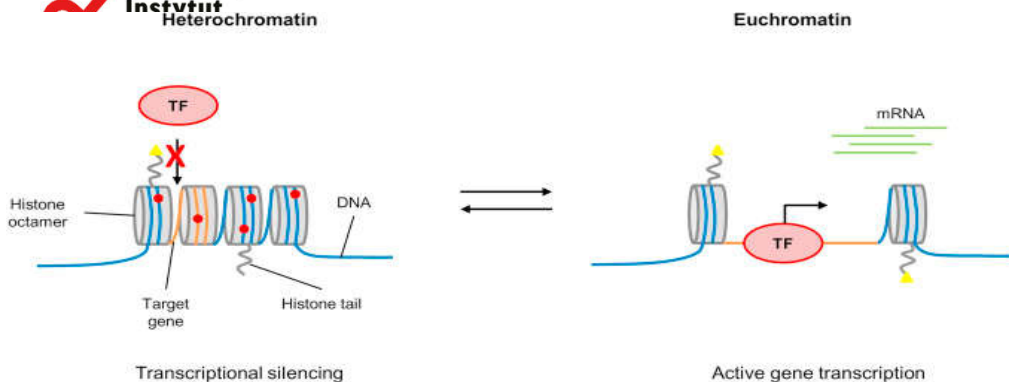


- methylation of H3K27 of target genes, which is required in order to induce transcriptional silencing - H3K27me3 occupies around 5%-10% of the genome,
- loss of PRC2 caused global changes in post-translational modifications of histones, including 1) a substantial decrease in the transcriptionally repressive modification H3K27me3, 2) broad distribution of the repressive marker H3K27me2, 3) no compensatory gain of other repressive markers, for instance H3K9me3 or H4K20me3, and 4) significant increase in active chromatin markers, including H3K27 acetylation (H3K27ac) and H3K36me2
- -> upregulation of generalized growth and cell division pathways, nucleosome remodeling, and transcriptional activation

Uszkodzenie kompleksu PRC2 w MPNST

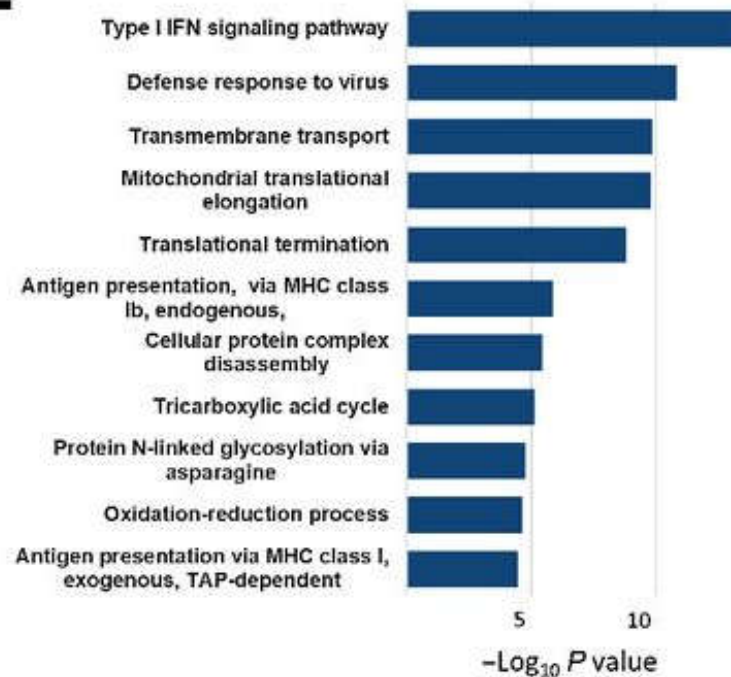


Chromatyna w MPNST



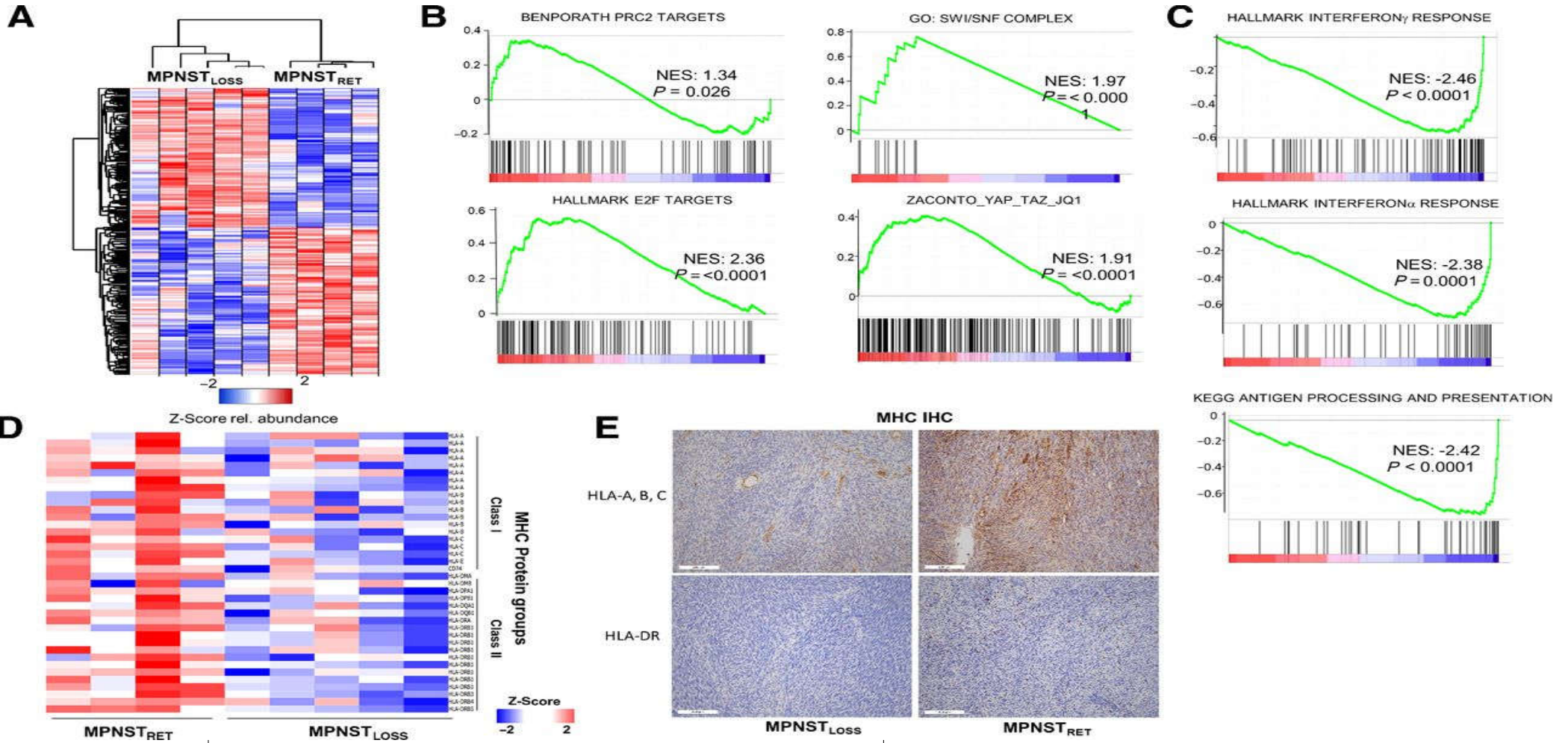
E

GO terms: SUZ12^{ADD}/NSD2^{KD} vs. Control

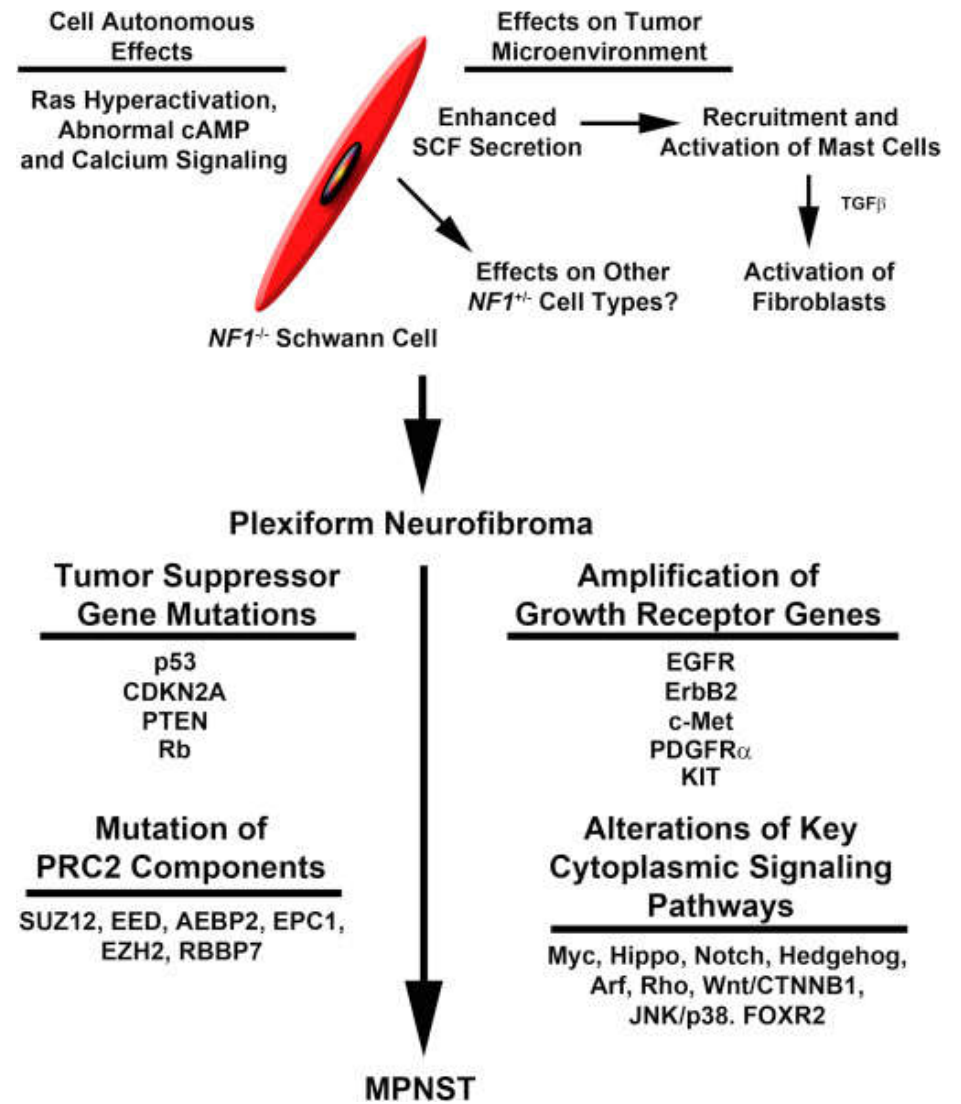
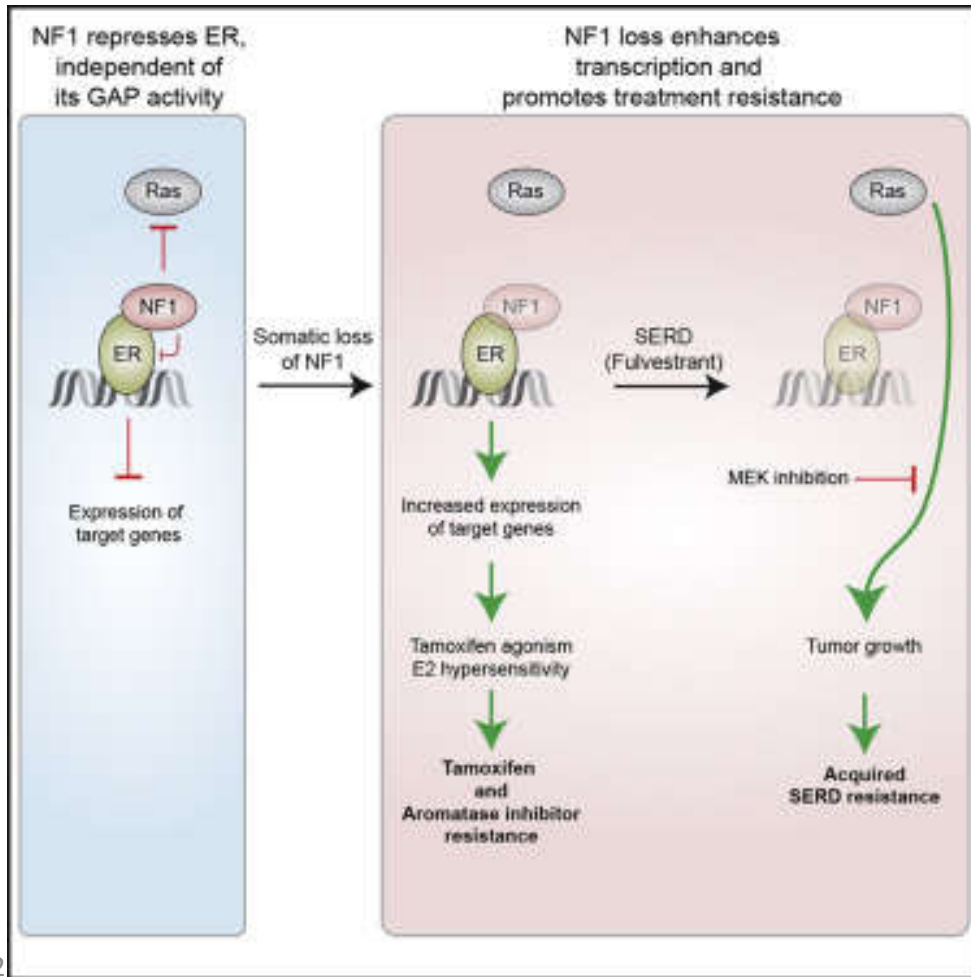


Stron

MPNST – uszkodzenie PRC2 i odpowiedź immunologiczna



Inne zmiany genetyczne MPNST



Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

Ryzyko powstania MPNST u pacjentów z NF1 (najczęściej dorosłych) wynosi ponad 10%

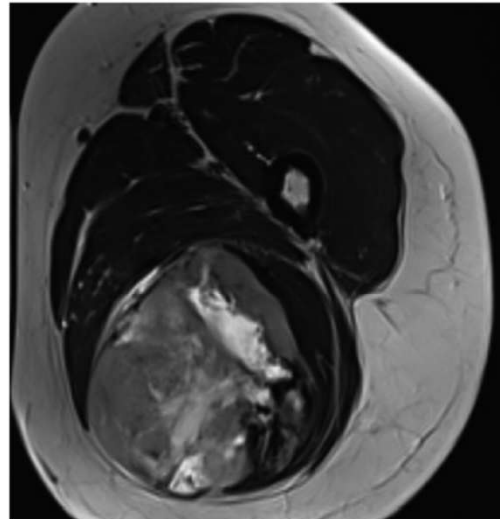
Do objawów sugerujących złośliwą transformację nerwiakowłókniaka zalicza się **uporczywy ból, szybki wzrost i zmianę konsystencji guza** (z elastycznej w twardą). MPNST najczęściej zlokalizowany jest głęboko w tkankach miękkich, w pobliżu pnia nerwowego – w badaniach obrazowych przedstawia się jako duży, niejednorodny guz w sekwencjach T1- i T2-zależnych, z obecnością obszarów wysokosygnałowych w obrazach T1-zależnej, co bywa pomocne w różnicowaniu z łagodnym nerwiakowłókniakiem

diagnostyka MR wskazana jest głównie w przypadku klinicznego podejrzenia złośliwej transformacji nerwiakowłókniaka w kierunku MPNST

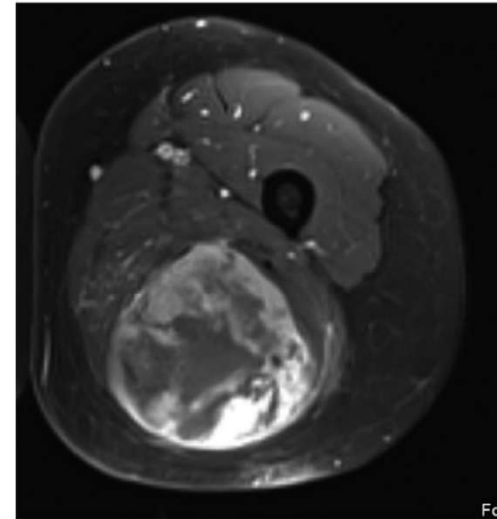
W badaniu MR, w sekwencjach T2-zależnych często prezentują tzw. „objaw tarczy strzelniczej” (środek guza o niskim sygnale otoczony obwódką wysokosygnałową), po podaniu środka kontrastowego ulegają niejednorodnemu wzmocnieniu.



Rycina 6. Neurofibromatoza typu 1. Badanie MR w sekwencji T₂-zależnej wykazujący mnogie występowanie nerwiakowłókniaków. Typowy obraz nerwiakowłókniaków z widocznym objawem „tarczy strzelniczej”



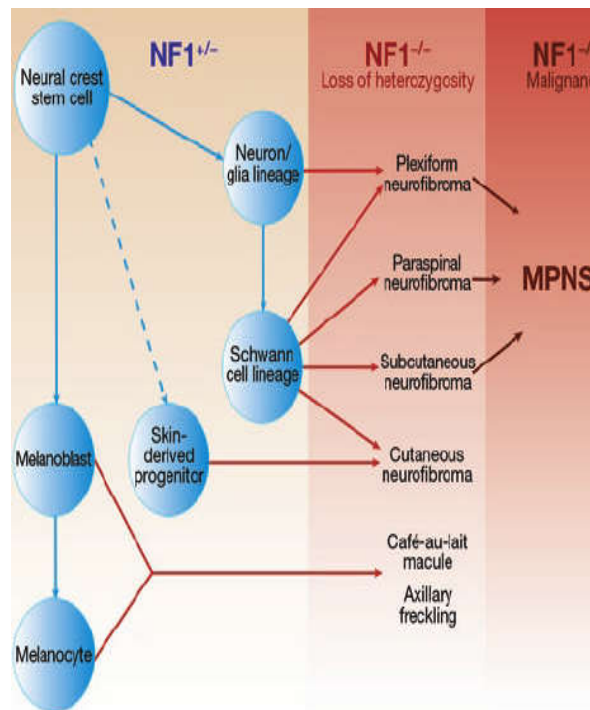
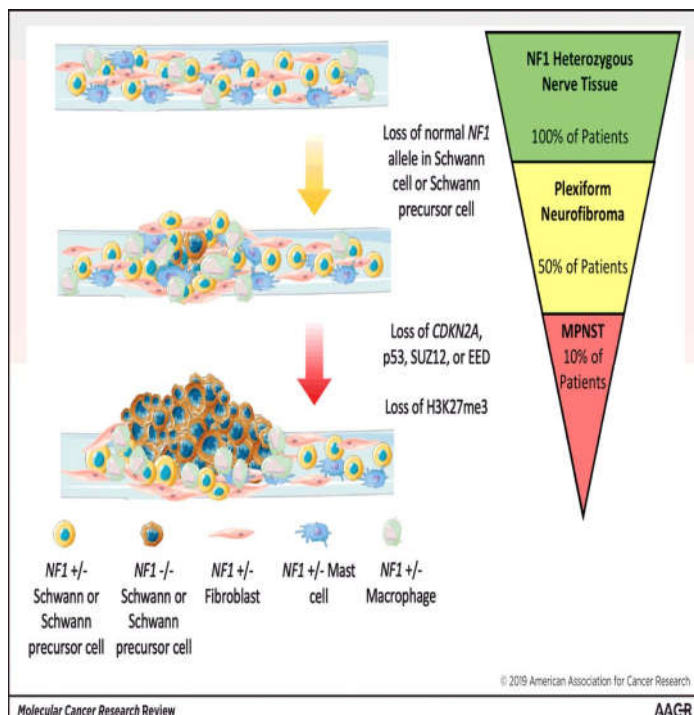
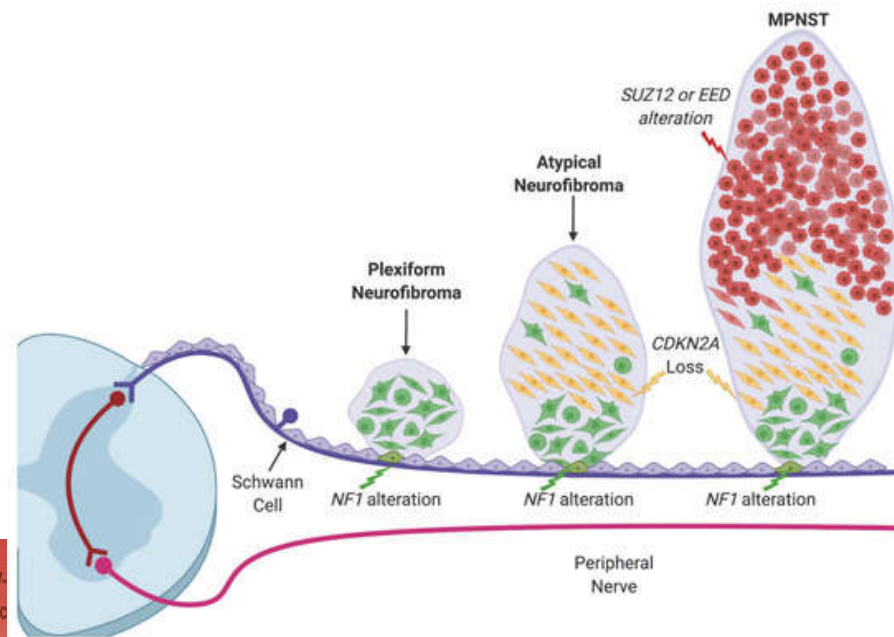
Rycina 7. Złośliwy nowotwór osłonek nerwowych (MPNST). Złośliwa transformacja nerwiakowłókniaka u pacjenta z rozpoznaniem NF1. Badanie MR: sekwencje T₂-zależna i T₁-zależna *fatsat* z dożylnym środkiem kontrastowym wykazujące niejednorodny guz ulegający patologicznemu wzmocnieniu kontrastowemu z widocznymi obszarami martwicy



Rycina 8. MR mózgowia. Typowe dla NF1 obszary o wysokim sygnale w obrazach T₂-zależnych i *flair* w najczęściej występujące w obrębie jąder podstawy, śródmózgowia i mózdziku, tak zwane UNO (*unidentified neurofibromatosis objects*) lub FASI (*focal abnormal signal intensity*)

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

Stanowi 4-5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich
W 20-40% związany jest z nerwiakowłókniakowatością typu I (zespół Recklinghausena) – mutacja w genie NF1
Ok. 10% przypadków to guzy indukowane radioterapią



Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI

Akihiko Matsumine · K. Kusuzaki · T. Nakamura · S. Nakazora · R. Niimi ·
T. Matsubara · K. Uchida · T. Murata ·]
N. Araki · M. Maeda · A. Uchida

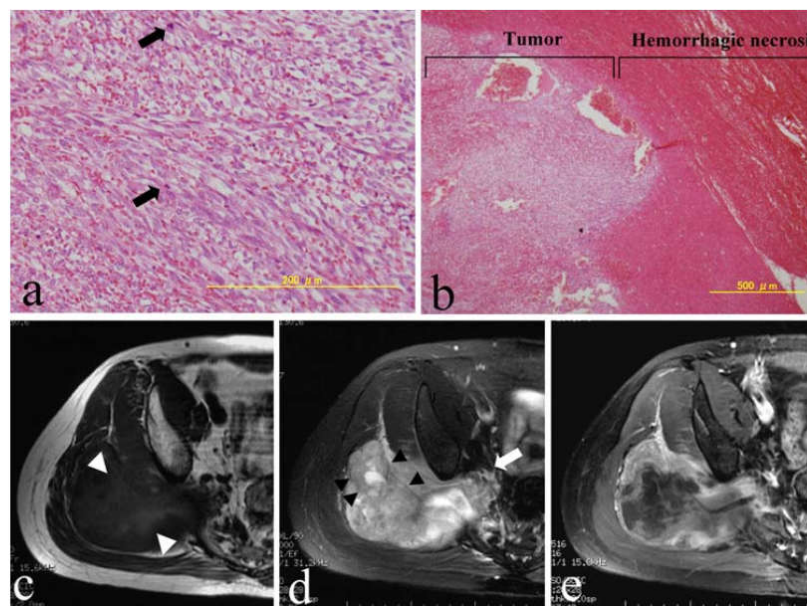
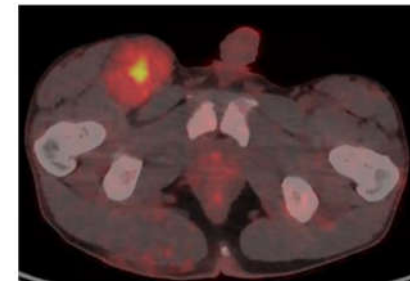


Fig. 1 Microscopic findings and MRI of a 44-years-old male (no. 36) with typical MPNST are demonstrated. **a** Microscopic findings showed proliferation of spindle cells with nuclear pleomorphism and mitosis (*closed arrow*). **b** About 40% of the area of the cross-section showed massive necrosis with hemorrhage. **c–e** MRI showed the following indicators to differentiate MPNST from NF: an irregular tumor shape, unclear margin (*open arrow*), presence of intra-tumoral

lobulation (*closed triangle*), presence of high signal-intensity area on T1-weighted images (*open triangle*), no target sign, nohomogeneous enhancement on contrast-enhanced T1-weighted images and a lower rate of enhanced area (**c** T1-weighted spin-echo image, TR500/TE8, **d** fat-suppressed T2-weighted spin-echo image, TR4000/TE81, **e** fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted spin-echo image, TR516/TE16)

Wskazania do biopsji



Podjęzanie 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.

Anna M. Czarnecka^{1,2}, Paweł Sobczuk^{1,3}, Marcin Zdżienicki¹, Mateusz Spalek⁴, Piotr Rutkowski¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

³Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁴Zakład Radioterapii I, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

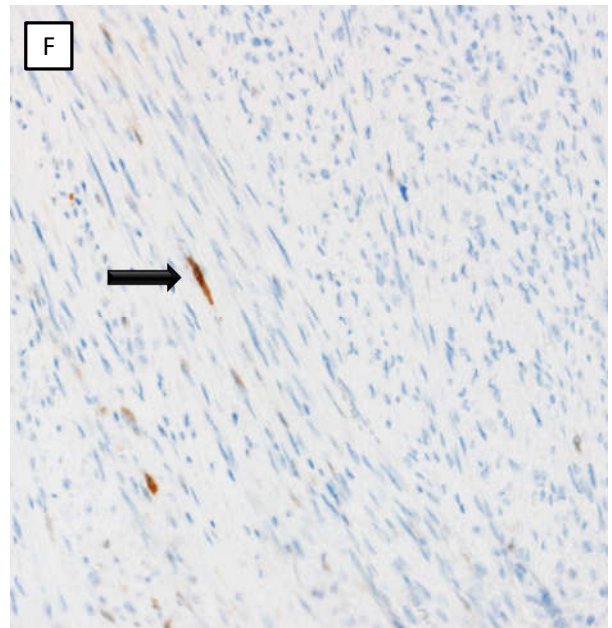
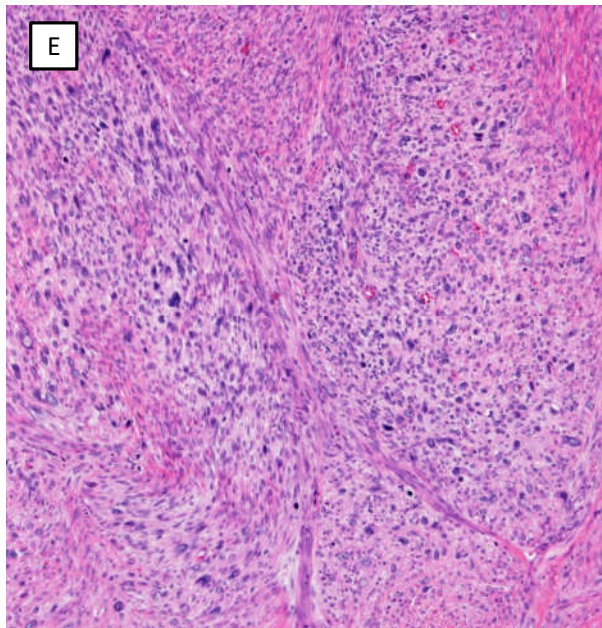
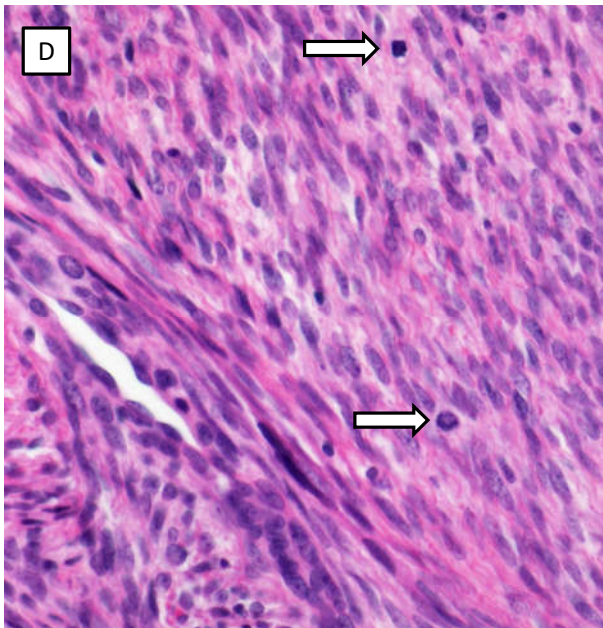
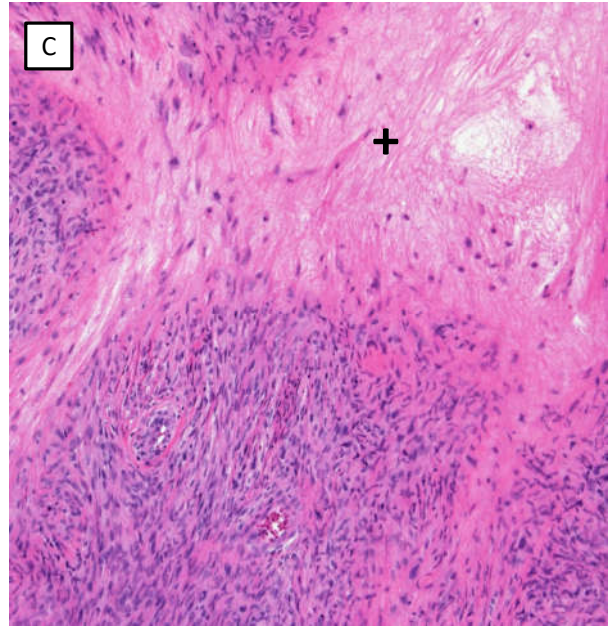
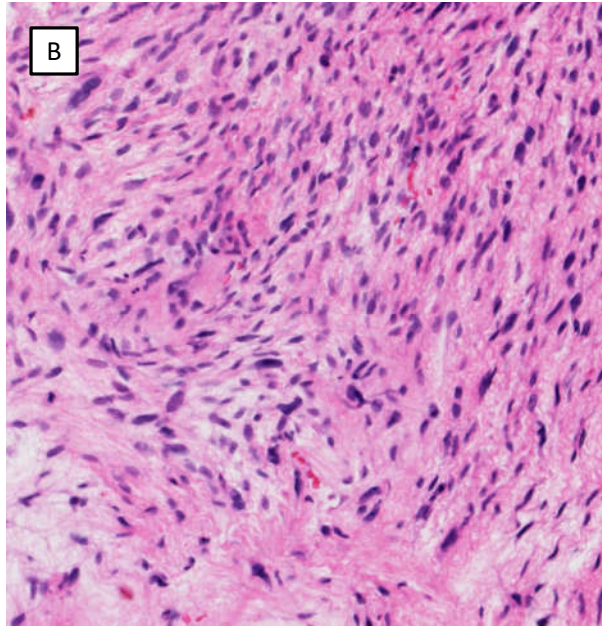
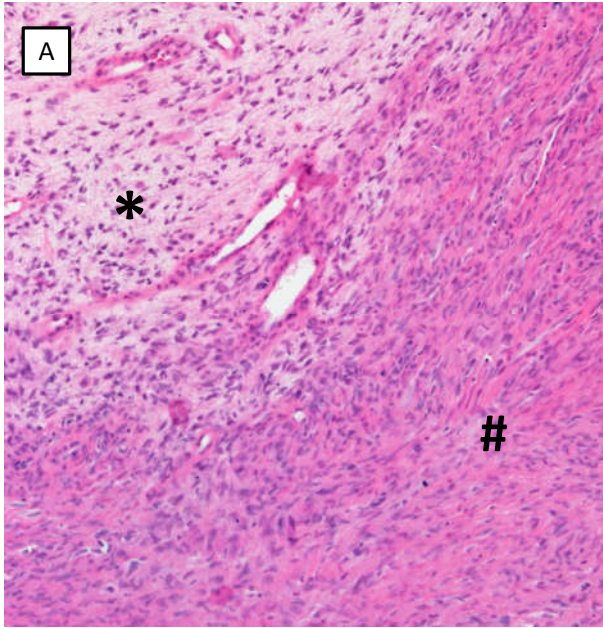
Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)



BADANIA DODATKOWE Z WYBORU
Badanie magnetycznego rezonansu (MR) z kontrastem;
ewentualnie spiralna komputerowa tomografia (KT)

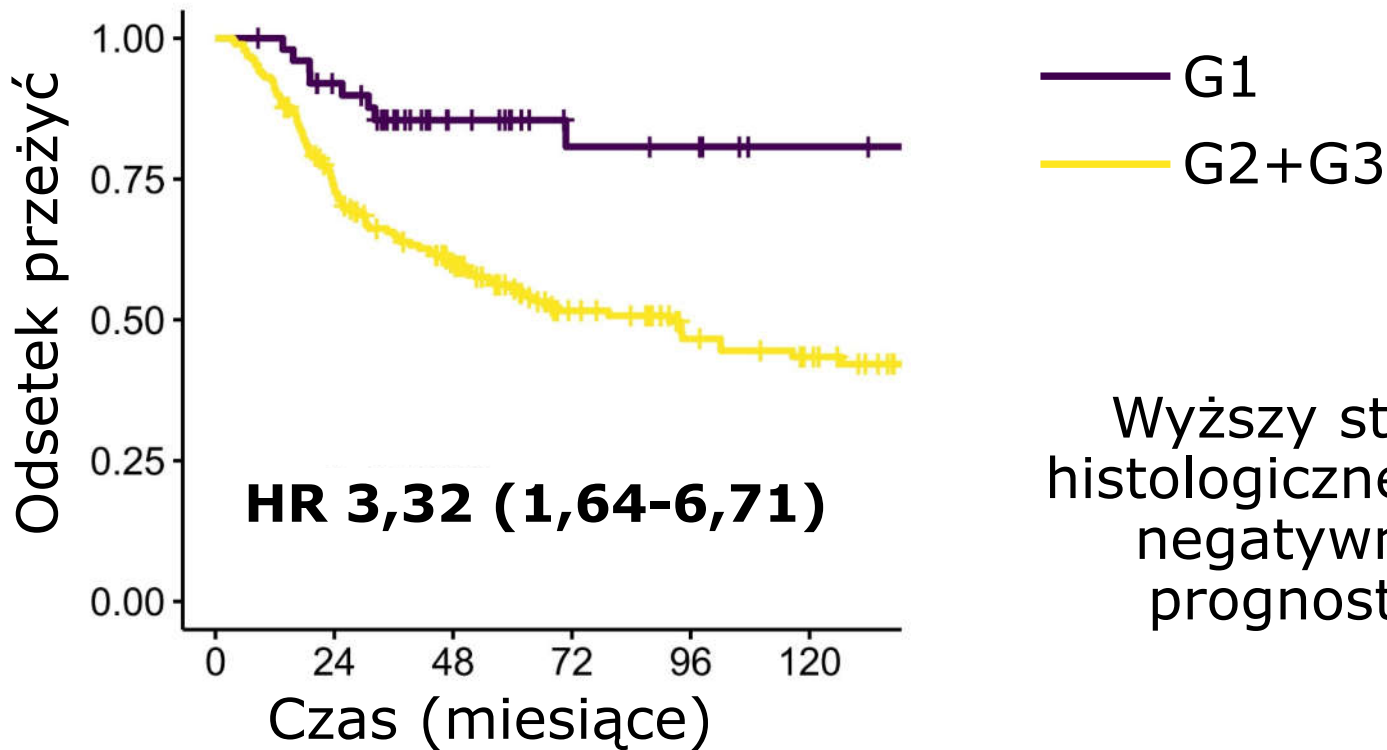
WERYFIKACJA HISTOLOGICZNA
Biopsja gruboigłowa
Biopsja otwarta nacinająca
Biopsja otwarta wycinająca (tylko dla < 5 cm) powierzchownie





Przeżycie całkowite (OS)

- Mediana OS 126,5 (95%CI 79,4-NR) miesięcy
- Odsetek 5-letnich przeżyć **61,9%**

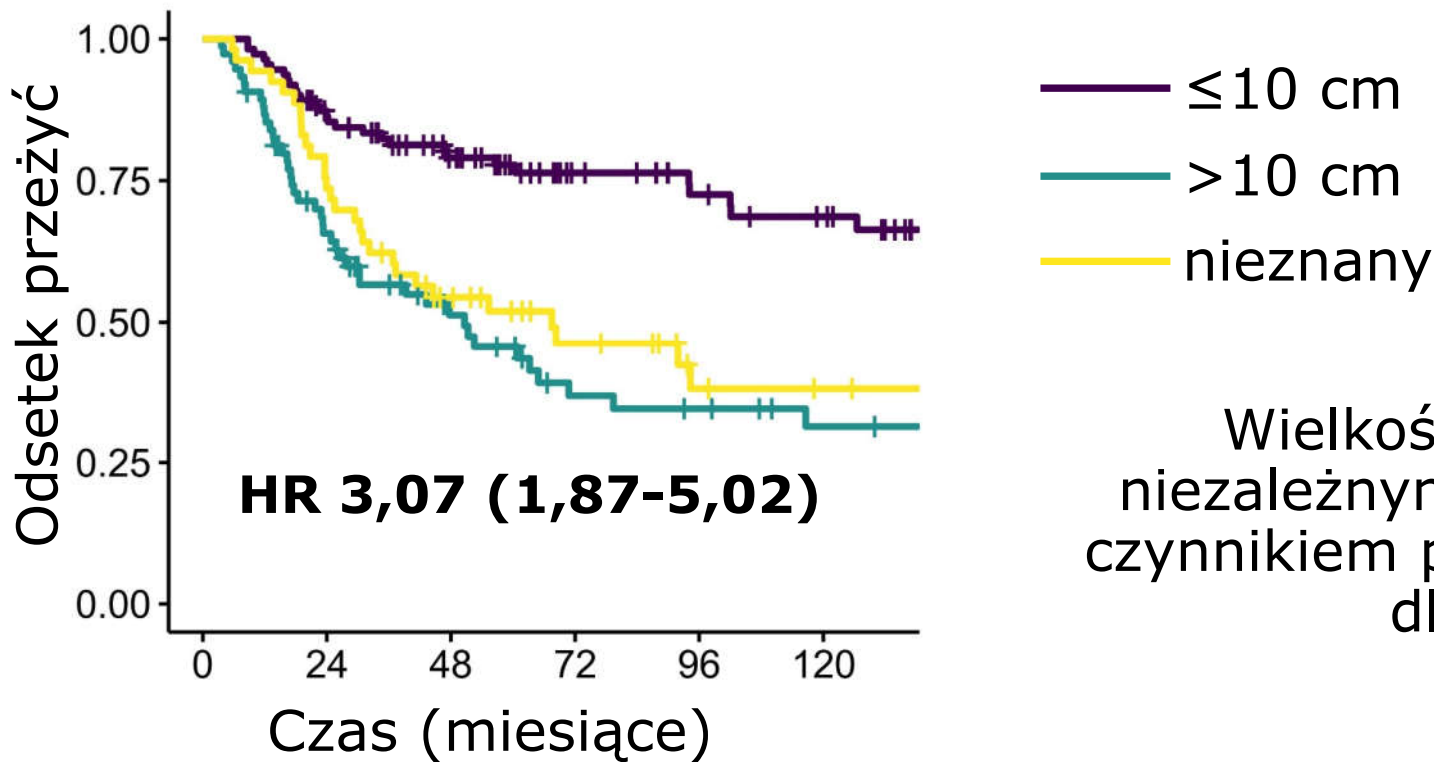


Wyższy stopień złośliwości histologicznej jest niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym dla OS



Przeżycie całkowite (OS)

- Mediana OS 126,5 (95%CI 79,4-NR) miesięcy
- Odsetek 5-letnich przeżyć 61,9%

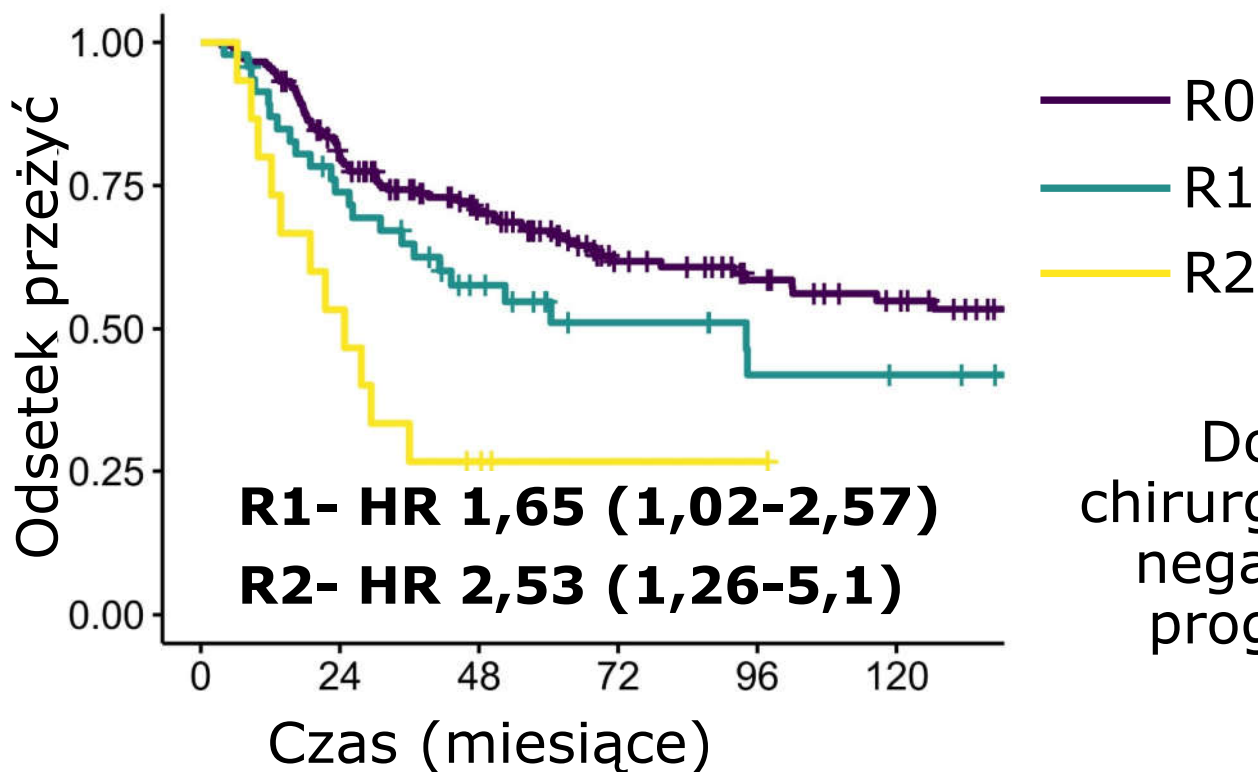


Wielkość guza jest niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym dla OS



Przeżycie całkowite (OS)

- Mediana OS 126,5 (95%CI 79,4-NR) miesięcy
- Odsetek 5-letnich przeżyć 61,9%



Dodatknie marginesy chirurgiczne są niezależnymi negatywnym czynnikiem prognostycznym dla OS

Czynniki prognostyczne dla DFS, LRFS, DMFS

Czynnik	DFS	LRFS	DMFS
Stopień G2+G3	4,82 (2,2-10,55)	4,93 (1,51-16,08)	4,27 (1,69-10,76)
Wielkość >10 cm	2,42 (1,55-3,79)	1,63 (0,81-3,06)	2,45 (1,45-4,13)
Resekcja R1	1,79 (1,14-2,83)	2,63 (1,44-4,8)	1,53 (0,89-2,65)
Resekcja R2	3,7 (1,99-6,9)	10,36 (5,04-21,33)	2,0 (0,94-4,26)

HR (95%CI), pogrubione czynniki istotne statystycznie w analizie wieloczynnikowej

Leczenie okołooperacyjne

Standardem postępowania okołooperacyjnego 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.

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.

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.

Leczenie MPNST (1)

Wskazania do biopsji

Podejrzenie 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.

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.

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.**

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.

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.

Preferowane jest stosowanie 3 kursów opartych na połączeniu antracyklin i ifosfamidu (II, 2A).

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.

STS1001 – schematy chth

Main inclusion criteria

- Primary or locally recurrent (CT/RT naive)
- localized STS
- of extremities or trunk wall
- w/ spindle cell and or pleomorphic morphology (ASPS, epithelioid, clear cell, dediff lipo and "pediatric" sarcomas excluded)
- high malignancy grade (according to FNCLCC),
- size ≥ 5 cm,
- deeply seated (in relation to the investing fascia)

• Primary

- Disease Free Survival

• Secondary

- Overall Survival
- Radiological Response:
 - RECIST
 - Choi
 - PET
- Pathological response

R

histology-tailored chemo x 3 → Surgery \pm RT

MLPS: Trabectedin 1.3 mg/m² q 21 days

LMS: GEM 1800 mg/m² + DTIC 500 mg/m² q 14 days

UPS: GEM 900 mg/m² day 1-8 + TAX 75 mg/m² q 21 days

Synovial Sa: HD-IFX 14 g/m² over 14 days q 28 days

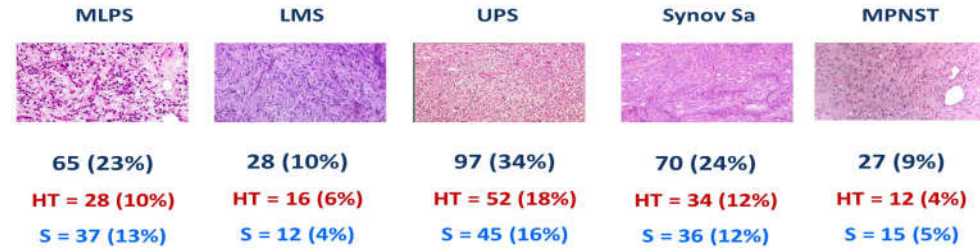
MPNST: IFX 9g/m² + Etoposide 450 mg/m² q 21 days

- high grade
- deep seated
- ≥ 5 cm

epiADM+IFX x 3 → Surgery \pm RT

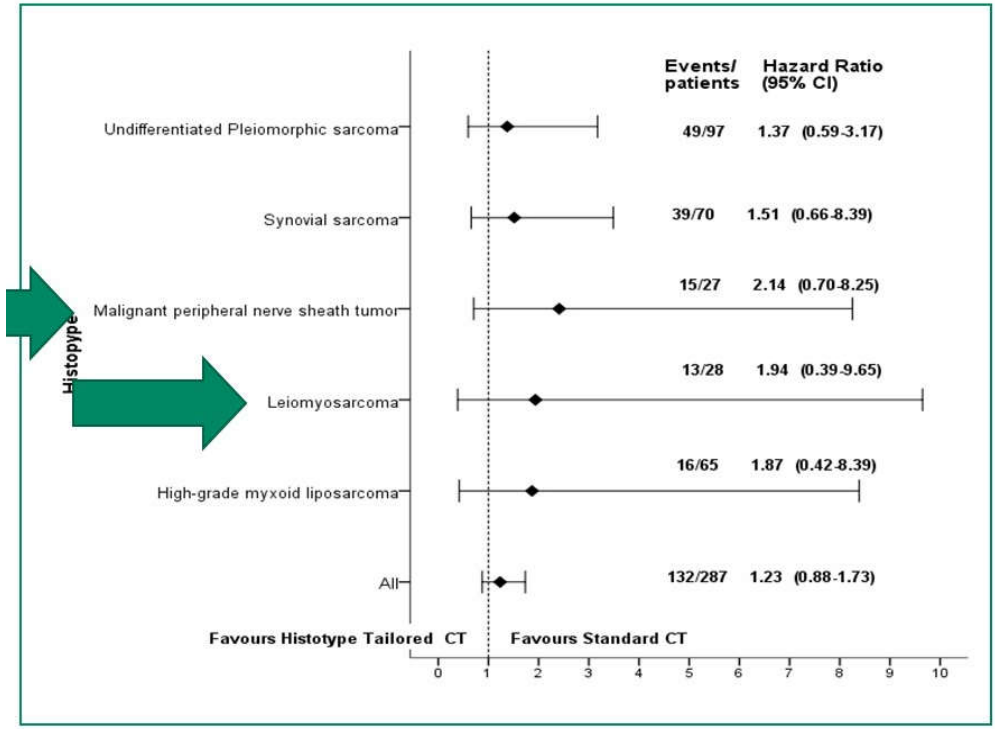
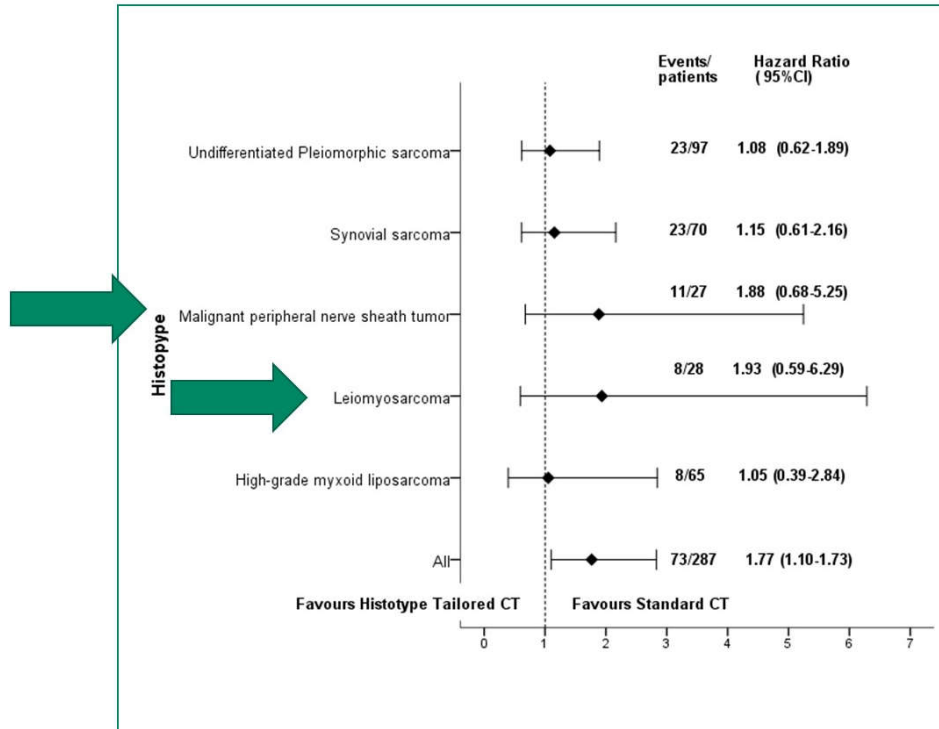
epiADM 120 mg/m²+ IFX 9g/m² q 21 days

STS1001 – wyniki leczenia a HP



OS

DFS



Chemioterapia MPNST

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.

Preferowane jest stosowanie 3 kursów opartych na połączeniu antracyklin i ifosfamid (II, 2A).

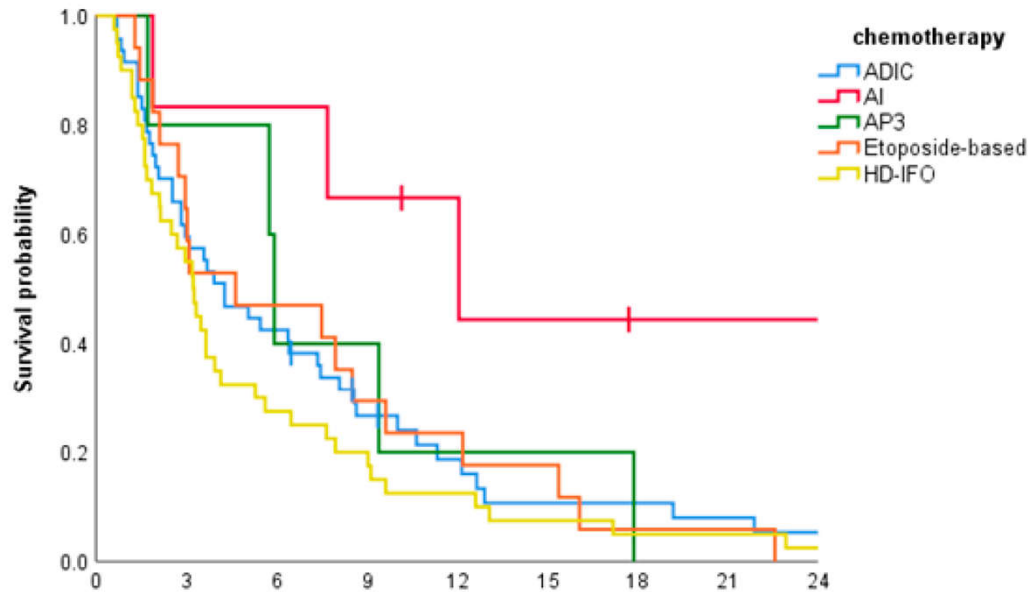
Tabela 1. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) i roczne przeżycie całkowite u chorych na zaawansowane złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (MPNST) w zależności od schematu chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia — analiza 12 badań klinicznych EORTC [75]

Schemat chemioterapii	PFS	Roczne przeżycie całkowite
Antracykliny w monoterapii	17 (13,7–20,43)	14,8%
Ifosfamid w monoterapii (IFO)	9,4 (7,1–17,0)	3,85%
Doksorubicyna + ifosfamid (AI)	26,9 (22,4–35,1)	25,2%
CYVADIC	10,4 (8,4–41,9)	23,3%

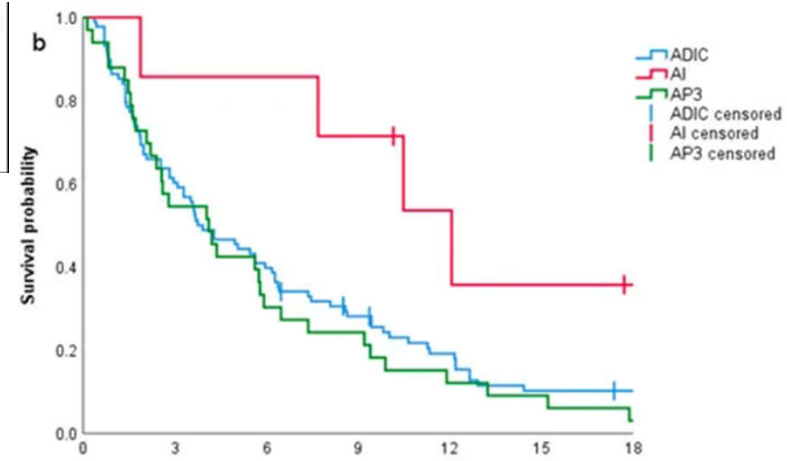
Choroba rozsiana

Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors—A Sarcoma Reference Center Experience

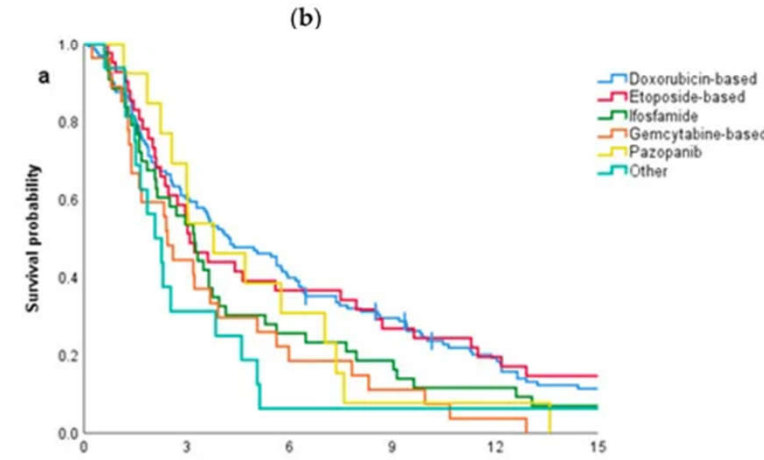
by Paweł Sobczuk^{1,2,*}, Paweł Teterycz¹, Anna M. Czarnicka^{1,3}, Tomasz Świtaj¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Katarzyna Kozak¹, Sławomir Falkowski¹ and Piotr Rutkowski¹



Number at risk	time (months)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
ADIC	47	28	20	11	7	4	4	3	2	
AI	6	5	5	4	3	2	1	1	1	
AP3	5	4	2	2	1	1	0	0	0	
Etoposide-based	17	11	8	5	4	3	1	1	0	
HD-IFO	40	22	11	8	5	3	2	2	1	



Number at risk	time (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
ADIC	88	53	35	23	15	8	7
AI	7	6	5	5	3	2	1
AP3	33	18	10	8	4	3	1



Number at risk	time (months)					
	0	3	6	9	12	15
Doxorubicin-based	128	77	51	36	22	13
Etoposide-based	41	23	15	11	8	6
Ifosfamide	43	23	11	8	5	3
Gemcytabine-based	27	12	5	3	1	0
Pazopanib	13	8	4	1	1	0
Other	16	5	1	1	1	1

St1

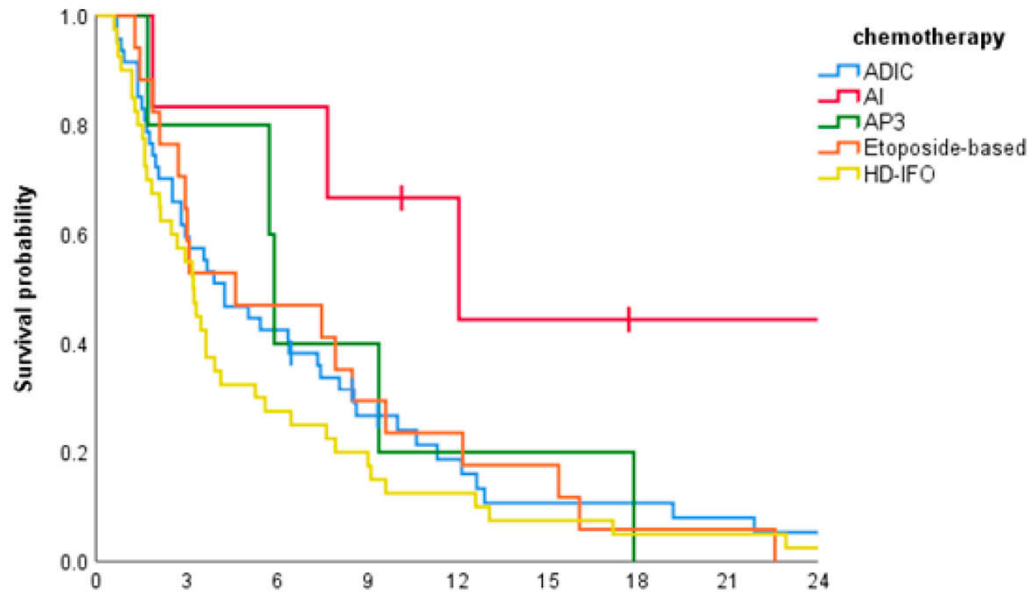
The median PFS in the first line was 3.9 months (95% CI 2.5–5.4). Doxorubicin-based regimens were the most commonly used in the first line (50.4% of patients). There were no significant differences in PFS between chemotherapy regimens most commonly used in the first line ($p = 0.111$). The median OS was 15.0 months (95% CI 11.0–19.0) and the one-year OS rate was 63%. MPNST are resistant to the majority of systemic therapies, resulting in poor survival in advanced settings.

(a)

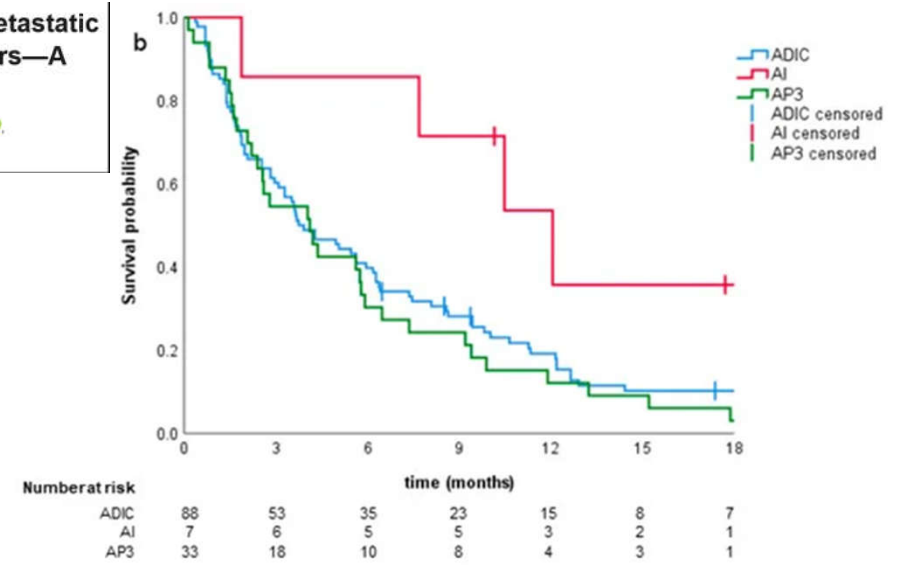
Choroba rozsiana

Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors—A Sarcoma Reference Center Experience

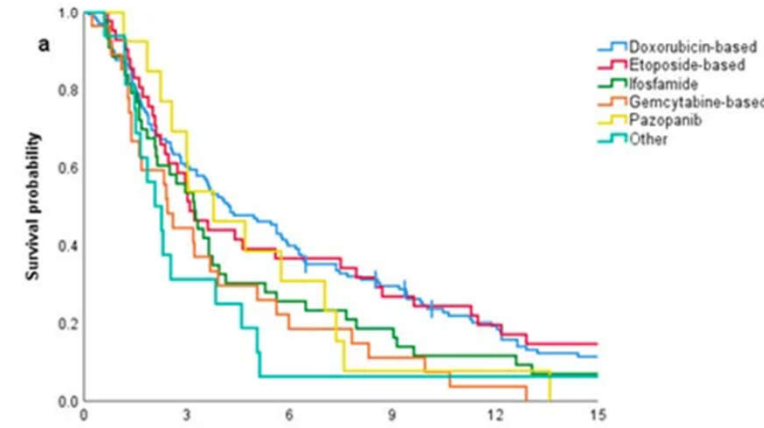
by Paweł Sobczuk^{1,2,*}, Paweł Teterycz¹, Anna M. Czarnicka^{1,3}, Tomasz Świtaj¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Katarzyna Kozak¹, Sławomir Falkowski¹ and Piotr Rutkowski¹



Number at risk	time (months)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
ADIC	47	28	20	11	7	4	4	3	2	
AI	6	5	5	4	3	2	1	1	1	
AP3	5	4	2	2	1	1	0	0	0	
Etoposide-based	17	11	8	5	4	3	1	1	0	
HD-IFO	40	22	11	8	5	3	2	2	1	



Number at risk	time (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
ADIC	88	53	35	23	15	8	7
AI	7	6	5	5	3	2	1
AP3	33	18	10	8	4	3	1



Number at risk	time (months)					
	0	3	6	9	12	15
Doxorubicin-based	128	77	51	36	22	13
Etoposide-based	41	23	15	11	8	6
Ifosfamide	43	23	11	8	5	3
Gemcytabine-based	27	12	5	3	1	0
Pazopanib	13	8	4	1	1	0
Other	16	5	1	1	1	1

St1

The median PFS in the first line was 3.9 months (95% CI 2.5–5.4). Doxorubicin-based regimens were the most commonly used in the first line (50.4% of patients). There were no significant differences in PFS between chemotherapy regimens most commonly used in the first line ($p = 0.111$). The median OS was 15.0 months (95% CI 11.0–19.0) and the one-year OS rate was 63%. MPNST are resistant to the majority of systemic therapies, resulting in poor survival in advanced settings.

(a)

Badania kliniczne

11	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Phase 1/2 Study of MRTX1719 in Solid Tumors With MTAP Deletion	<ul style="list-style-type: none"> Mesothelioma Non Small Cell Lung Cancer Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (and 3 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: MRTX1719
12	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Donor Stem Cell Transplant After Chemotherapy for the Treatment of Recurrent or Refractory High-Risk Solid Tumors in Pediatric and Adolescent-Young Adults	<ul style="list-style-type: none"> Desmoplastic Small Round Cell Tumor Ewing Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor Recurrent Desmoplastic Small Round Cell Tumor (and 9 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: Allogeneic Hematopoietic Stem Transplantation Drug: Cyclosporine Drug: Etoposide (and 6 more...)
13	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Nivolumab and BO-112 Before Surgery for the Treatment of Resectable Soft Tissue Sarcoma	<ul style="list-style-type: none"> Leiomyosarcoma Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Myxofibrosarcoma (and 27 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: Definitive Surgical Resection Biological: Nanoplexed Poly I:C BO-112 Biological: Nivolumab Radiation: Radiation Therapy
14	<input type="checkbox"/>	Recruiting	B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults	<ul style="list-style-type: none"> Pediatric Solid Tumor Germ Cell Tumor Retinoblastoma (and 14 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: second generation 4-1BBζ B7H EGFR1-DHFR Biological: second generation 4-1BBζ B7H EGFR1-DHFR(selected) and a second gen-4-1BBζ CD19-Her2tG
15	<input type="checkbox"/>	Recruiting	EGFR806 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults	<ul style="list-style-type: none"> Pediatric Solid Tumor Germ Cell Tumor Retinoblastoma (and 13 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: second generation 4-1BBζ EGF EGFR1 Biological: second generation 4-1BBζ EGF EGFR1 and a second generation 4-1BBζ C Her2tG
16	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Acinar Cell Carcinoma Adenoid Cystic Carcinoma Adrenal Cortex Carcinoma (and 91 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: Biospecimen Collection Biological: Ipilimumab Biological: Nivolumab

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions
17	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Safety and Tolerability of TNG908 in Patients With MTAP-deleted Solid Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Locally Advanced Solid Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: TNG908
18	<input type="checkbox"/>	Recruiting	APX005M and Doxorubicin in Advanced Sarcoma	<ul style="list-style-type: none"> Soft Tissue Sarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Doxorubicin Drug: APX005M

Showing: 1-18 of 18 studies studies per page

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	A Study of ASTX727 in People With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST)	<ul style="list-style-type: none"> Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: ASTX727
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Multi-Institutional Registry for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors 	
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	PLX3397 Plus Sunitinib in Unresectable Sarcoma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: PLX3397 Drug: Sunitinib
4	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Tazemetostat in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Peripheral Nerve Sheath Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Tazemetostat
5	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Vaccine Therapy in Treating Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor That is Recurrent or Cannot Be Removed by Surgery	<ul style="list-style-type: none"> Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Neurofibromatosis Type 1 Recurrent Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: Computed Tomography Other: Laboratory Biomarker Analysis Biological: Oncolytic Measles Virus Encoded Thyroidal Sodium Iodide Symporter (and 2 more...)
6	<input type="checkbox"/>	Recruiting	A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AL2846 Capsules in Chinese Patients With Type I Neurofibromatosis	<ul style="list-style-type: none"> Neurofibromatosis and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: AL2846 capsules
7	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab for Newly Diagnosed Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor	<ul style="list-style-type: none"> Nerve Sheath Tumors 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Nivolumab Drug: Ipilimumab
8	<input type="checkbox"/>	Recruiting	A Study of Different Dosing Schedules of Selinexor in Sarcoma Patients	<ul style="list-style-type: none"> Soft Tissue Sarcoma Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) Leiomyosarcoma Endometrial Stromal Sarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Selinexor
9	<input type="checkbox"/>	Recruiting	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Unresectable or Metastatic Melanoma or Advanced Solid Tumors Melanoma Uveal Melanoma (and 11 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: APG-115+Pembrolizumab
10	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Metarrestin (ML-246) in Subjects With Metastatic Solid Tumors	<ul style="list-style-type: none"> Advanced Solid Tumors Metastatic Pancreatic Cancer Pediatric Solid Tumor (and 3 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Metarrestin
11	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Phase 1/2 Study of MRTX1719 in Solid Tumors With MTAP Deletion	<ul style="list-style-type: none"> Mesothelioma Non Small Cell Lung Cancer Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (and 3 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: MRTX1719

MPNST badane leki

Therapeutic targets for malignant peripheral nerve sheath tumors

Lai Man Natalie Wu¹ & Qing Richard Lu^{*1}

¹Division of Experimental Hematology & Cancer Biology, Brain Tumor Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA

Drug/therapeutics	Target	Phase/models	Year	Results	Clinical trial identifier	Study (year)	Ref.
Erlotinib	EGFR	II		No objective responses; median progression-free survival = 2 months; median overall survival = 4 months		Albritton <i>et al.</i> (2006)	[32]
Sorafenib	RAF/VEGFR/c-KIT/PDGFR	II		No responses; median progression-free survival = 1.7 months		Maki <i>et al.</i> (2009)	[35]
Imatinib	VEGFR/c-KIT/PDGFR	II		No responses; 1 stable disease		Chugh <i>et al.</i> (2009)	[26]
Dasatinib	C-KIT/SRC	II		No responses or stable disease		Schuetze <i>et al.</i> (2010)	[27]
Bevacizumab everolimus	Angiogenesis mTOR	II	2012–2017	Clinical benefit rate of 12%	NCT01661283	Widemann <i>et al.</i> (2016)	[43]
Ganetespib sirolimus	Hsp90 mTOR	I/II	2013–2018	Complete, awaiting analysis	NCT02008877		
Selumetinib sirolimus	MEK mTOR	II	2018–2021	Currently ongoing	NCT03433183		
CPI-0610	BET family proteins	II	2017–2020	Currently ongoing	NCT02986919		
PLX3397 sirolimus	CSF1R/c-KIT mTOR	I/II	2015–2021	Currently ongoing	NCT02584647		
Pembrolizumab (MK-3475)	PD-1 (T cells) and PD-L1 (MPNST cells) interaction	II	2016–2025	Currently ongoing	NCT02691026		
Oncolytic virus vaccine	RAS overexpressing tumor cells	I	2017–2021	Currently ongoing	NCT02700230		
IWR-1 or XAV-939 RAD001	Wnt- β -catenin mTOR	MPNST cell lines		Drug synergistic effects; induction of MPNST cell		Watson <i>et al.</i> (2013)	[47]

MPNST - Przyszłość – Badania kliniczne

14 Studies found for: **Recruiting Studies | MPNST**

Also searched for **Malignant peripheral nerve sheath tumor** and **Neurofibrosarcoma**.

1 **Recruiting** [A Study of Pembrolizumab in Patients With **Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor \(MPNST\)**, Not Eligible for Curative Surgery](#)

2 **Recruiting** [Multi-Institutional Registry for **Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors**](#)

3 **Recruiting** [PLX3397 Plus Sunitinib in Unresectable Sarcoma and **Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors**](#)

4 **Recruiting** [SARC031: MEK Inhibitor Selumetinib \(AZD6244\) in Combination With the mTOR Inhibitor Sunitinib for Patients With **Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors**](#)

5 **Recruiting** [Vaccine Therapy in Treating Patients With **Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor** That is Recurrent or Cannot Be Removed by Surgery](#)

7 **Recruiting** [Metarrestin \(ML-246\) in Subjects With Metastatic Solid Tumors](#)

10 **Recruiting** [B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults](#)

11 **Recruiting** [EGFR806 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults](#)

12 **Recruiting** [Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors](#)

14 **Recruiting** [APX005M and Doxorubicin in Advanced Sarcoma](#)

13 **Recruiting** [Doxorubicin With Upfront Dexrazoxane for the Treatment of Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma](#)

Pexidartinib (**PLX3397**) is an oral, potent multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor of CSF-1R, Kit, and FLT3

Selumetinib is an orally active, small molecule with potential antineoplastic activity. Selumetinib is an ATP-independent inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase (**MEK** or MAPK/ERK kinase) 1 and 2

intratumoral administration of an Edmonston strain measles virus genetically engineered to express neurofibromatosis type 1 (NIS) (oncolytic measles virus encoding thyroidal sodium iodide symporter [MV-NIS])

Metarrestin (ML246) is an orally active, first-in-class and specific **perinucleolar compartment** inhibitor. Metarrestin disrupts the nucleolar structure and inhibits **RNA polymerase (Pol) I** transcription, at least in part by interacting with the translation elongation factor eEF1A2.

B7H3 (also known as CD276, an immune checkpoint molecule)

8 **Recruiting** [Donor Stem Cell Transplant After Chemotherapy for the Treatment of Recurrent or Refractory High-Risk Solid Tumors in Pediatric and Adolescent-Young Adults](#)

9 **Recruiting** [Hypofractionated Radiotherapy With Hyperthermia in Unresectable or Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas](#)

Anti-Human CD40 Therapeutic Antibody (APX005)

Badania kliniczne

Recruiting [PLX3397 Plus Sirolimus in Unresectable Sarcoma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors](#)

- Sarcoma
- Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

Recruiting [Tazemetostat in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors](#)

- Peripheral Nerve Sheath Tumor

Not yet recruiting [Trial of Selumetinib and AZD5153 With Durvalumab for Sarcomas](#)

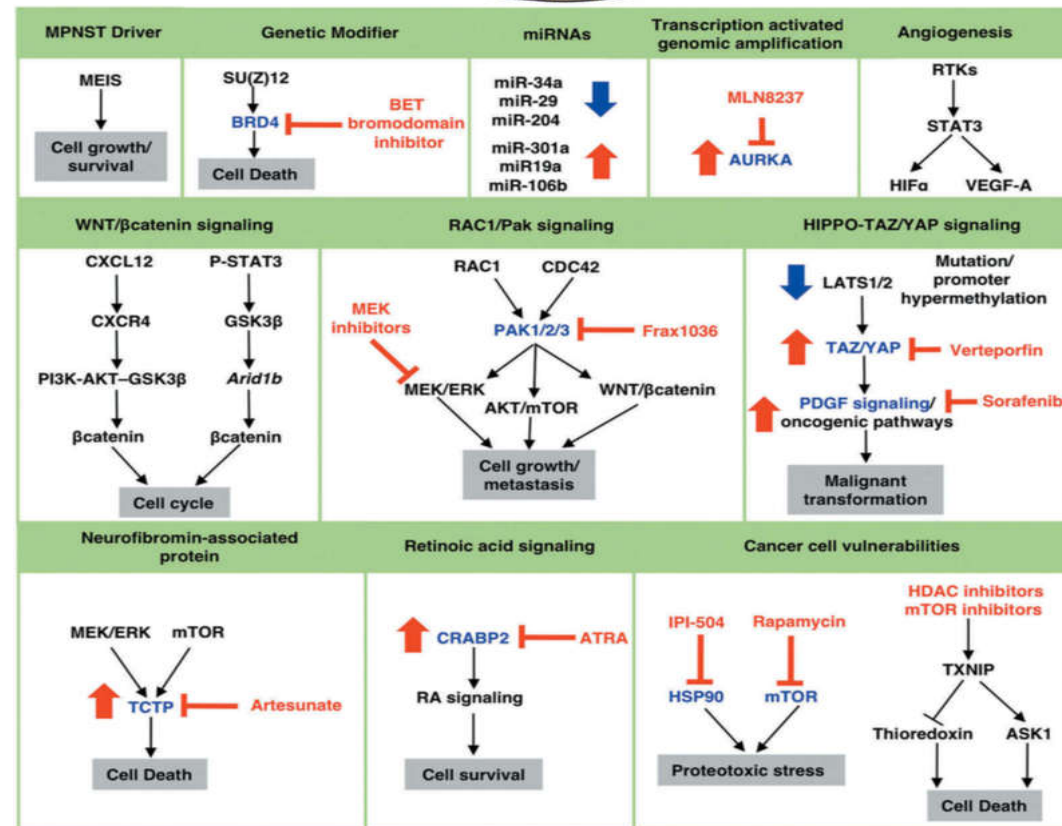
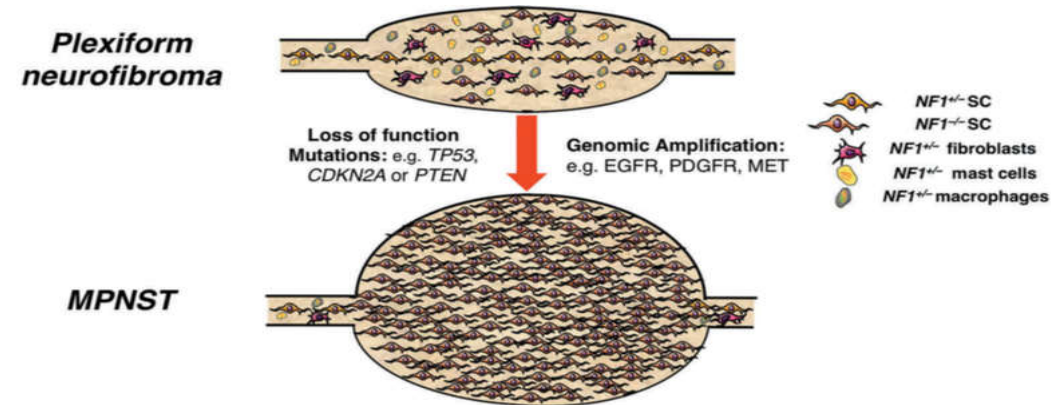
- MPNST
- NF1
- Sarcoma

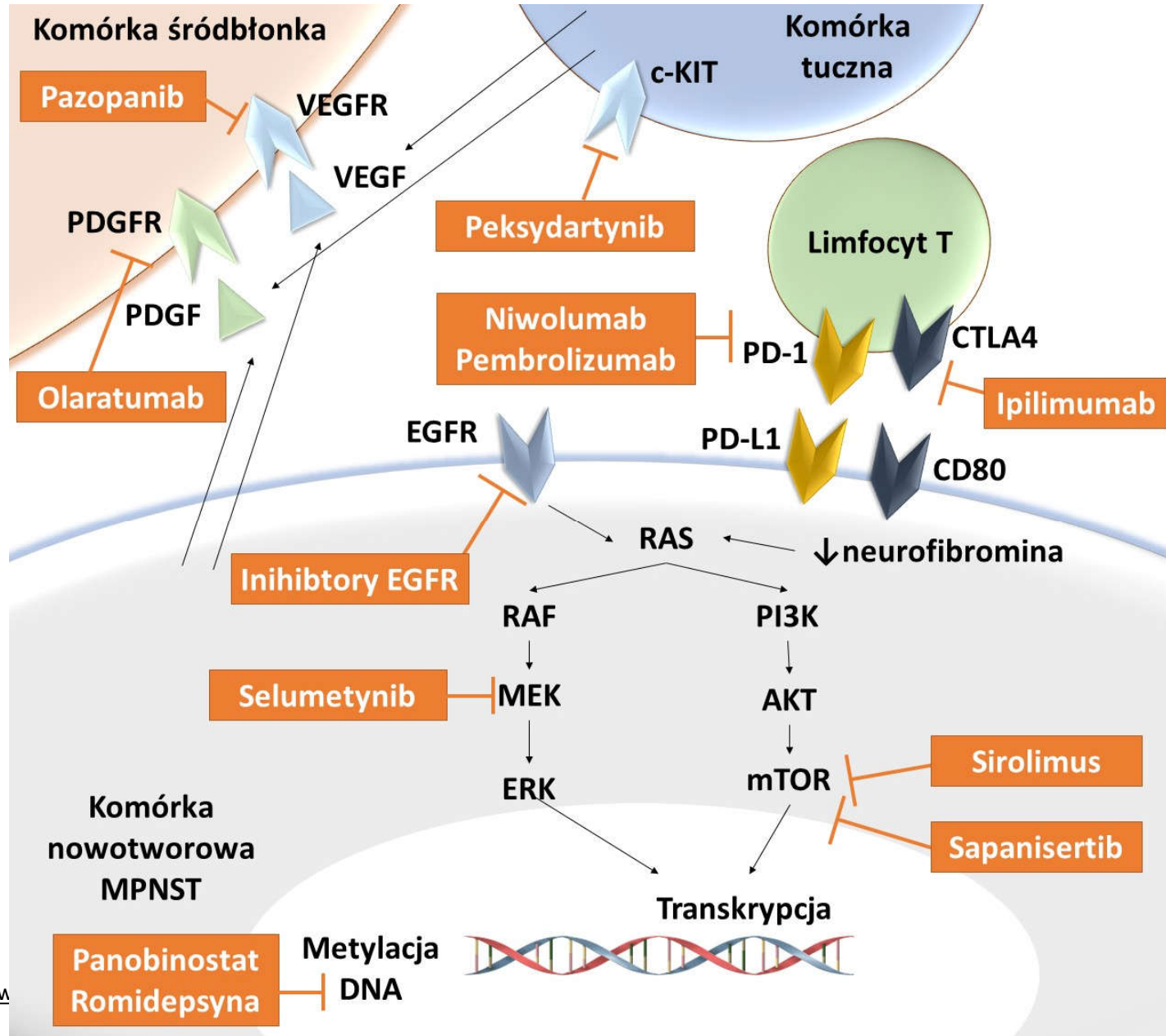
Recruiting [Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab for Newly Diagnosed Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor](#)

- Nerve Sheath Tumors

Recruiting [A Study of Different Dosing Schedules of Selinexor in Sarcoma Patients](#)

- Soft Tissue Sarcoma
- Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST)
- Leiomyosarcoma
- Endometrial Stromal Sarcoma





Pediatric Oncology

Banked samples are available to the NF1 research community upon [review of a scientific proposal](#).

A current inventory of available specimens can be found [here](#).

- **MPNST – genomics:** Each PN and MPNST specimen (including frozen, xenografts, cell lines, and blood normal) in our biospecimen repository has been sequenced using WES and RNAseq. These data are being made publicly available through a collaboration between [NTAP](#) and [Sage Bionetworks](#).
- **MPNST – characterization of novel PDX** (with Wash U.): In collaboration with [Dr. Angela Hirbe at Wash U.](#), we are characterizing the genomic and phenotypic profile of patient derived xenografts (PDX) of MPNST, in order to expand the number of available models in the field of MPNST research.

Samples in our repository include:

- Flash frozen tissue
- Viably frozen tissue
- Slides from paraffin embedded tissue
- Viably frozen cells
- Clinical information for NF1 physical signs and symptoms
- Cell lines
- Patient derived xenografts

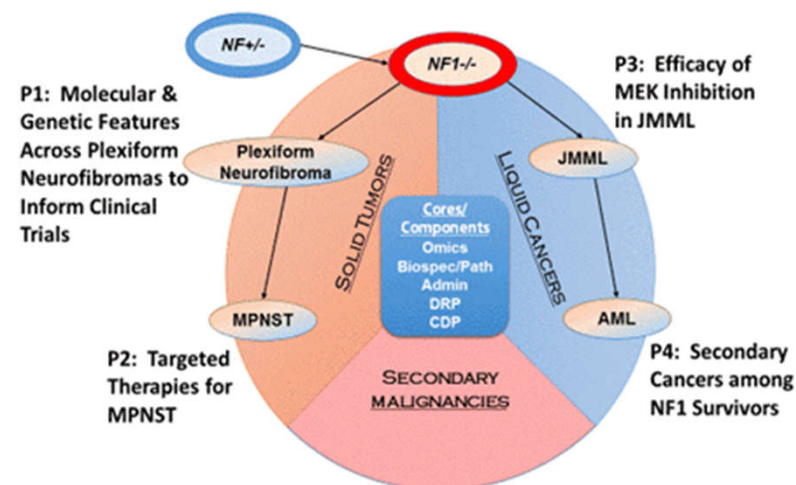
How to Request Specimens:

Investigators interested in requesting specimens for their research can complete a specimen request form found [here](#). Completed forms should be sent to Dr. Pratilas (cpratil1@jhmi.edu) and cc: Kai Pollard (mkai1@jhmi.edu). Each request will be reviewed by an internal scientific review committee and investigators will be notified of a decision within approximately two weeks.

The Johns Hopkins NF1 Biospecimen Repository

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder caused by mutations in NF1 and characterized by a predisposition to the development of nerve sheath tumors, including dermal neurofibromas, plexiform neurofibromas (PN), and malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Currently, surgery is the only treatment option for patients with NF who have symptomatic PN. Progress developing nonsurgical therapy for PN has been limited by a number of factors including a limited number of cell culture based and animal models of PN, and limited access of investigators to primary PN tissue from patients with NF1. Although progress is being made in the development and utilization of animal models and cell culture models, the limited availability of primary patient tissue remains unaddressed.

[The Comprehensive Neurofibromatosis Center at Johns Hopkins](#) serves a large volume of patients affected by NF1. We have an [IRB-approved research study](#) for banking NF1-associated tumors including plexiform neurofibromas, MPNST, and blood fractions from patients with NF1. We also collect and bank any malignancy from a patient with NF1 including breast cancer, GIST, and brain cancer. The goal of this project is to establish a comprehensively annotated biorepository of tissue and blood fractions for use in NF1 research. Tumors included in our biospecimen bank include: cutaneous neurofibroma, diffuse infiltrating neurofibroma, plexiform neurofibroma, atypical neurofibroma, and MPNST. Our goal is to increase availability of these tissues to the NF1 research community through scientific resource and data sharing.



Research Components and Interactions within the Developmental and HyperActive Ras Tumor (DHART) SPORE.

Developmental and HyperActive Ras Tumor (DHART) SPORE

Indiana University

Principal Investigators:

D. Wade Clapp, M.D., Contact PI, Indiana University School of Medicine
Kevin M. Shannon, M.D., Multi-PI, University of California, San Francisco

PROJECT 1: Molecular and Genetic Features across Mouse and Human Plexiform Neurofibromas to Inform Clinical Trials

D. Wade Clapp, MD, Basic Science Co-Leader (Indiana University School of Medicine)
Jaishri Blakeley, MD, Clinical Science Co-Leader (Johns Hopkins University)
Brigitte Widemann, MD, Clinical Science Co-Leader (National Institute of Health)
Lu Le, MD, PhD, Basic Science Co-Leader (University of Texas, Southwestern)
Kent Robertson, MD, Ph.D. Co-Investigator (Indiana University School of Medicine)

Aim 1: Evaluate tumor and circulating markers before and after treatment with the MEK inhibitor selumetinib in pediatric and adult patients with NF1 associated plexiform neurofibromas.

Aim 2: Evaluate the molecular adaptive responses, PK/PD and clinical response of plexiform neurofibromas in genetically engineered mice (GEM) with selumetinib alone, and in combination with imatinib mesylate.

Aim 3: Utilize GEM models to identify the optimal therapeutic window(s) of c-kit (SCF) inhibition at distinct embryonic and adult stages of PN formation utilizing *Nf1^{fllox/-}* and *Nf1^{fllox/-};Scf^{fllox/fllox}* mice under the transcriptional control of a PLP tamoxifen + Cre transgene.

The **translational impact** of this project involves: (1) defining therapeutic window(s) for c-kit inhibition at distinct embryonic and adult stages of PN formation; (2) investigating a rational approach to combinatorial therapy based on simultaneously interfering with paracrine growth signals emanating from the tumor microenvironment while also targeting aberrant Raf/MEK/ERK pathway activation in tumor cells; and (3) defining novel biomarkers by analyzing tumor specimens and blood obtained both prior to and after treatment.

PROJECT 2: Targeted Therapies for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

Luis Parada, PhD, Basic Science Co-Leader (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)
Stephen X. Skapek, MD, Clinical Science Co-Leader (University of Texas, Southwestern)
Ted Laetsch, MD, Co-Investigator (University of Texas, Southwestern)
Noelle Williams, PhD, Co-Investigator (University of Texas, Southwestern)
Xiankai Sun, PhD, Co-Investigator (University of Texas, Southwestern)
Guiyang Hao, PhD, Co-Investigator (University of Texas, Southwestern)

Aim 1. To optimize CXCR4 and Cyclin D1-associated CDK4/6 inhibition in MPNST

Aim 2. To optimize functional imaging for early response assessment in MPNST

Aim 3. To conduct pilot, "Phase 0" studies of GEM-guided, molecularly-targeted therapy in MPNST

The **translational impact** of these studies encompasses the development of a biomarker profile to identify early markers of MPNST progression and evaluate efficacy of CXCR4 and CDK4/6 inhibitors in clinical trials.

Obserwacja po leczeniu

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 wystąpienie przerzutów odległych, szczególnie w płucach

Co 3–4 miesiące
przez pierwsze
2–3 lata, następnie
co 6 miesięcy
do 5 lat od leczenia
radykalnego, następnie
raz w roku

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Soft tissue sarcomas in adults

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Iwona Ługowska

Zespół autorski:

**Piotr Rutkowski¹, Iwona Ługowska¹, Jacek Fijuth², Arkadiusz Jeziorski², Janusz Rys³,
Michał Wądrodzki¹, Tomasz Świtaj¹, Hanna Kosela-Paterczyk¹, Piotr Fonrobert⁴,
Zbigniew I. Nowecki¹, Mariusz Bidziński¹, Marcin Zdzienicki¹**

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 Rutkowski¹, Anna Raciborska², Anna Szumera-Ciećkiewicz^{3, 4}, Paweł Sobczuk¹,
Mateusz Spałek¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Iwona Ługowska^{1, 5}, Katarzyna Bilaska², Monika Gos⁶,
Janusz Ryś⁷, Ewa Chmielik⁸, Andrzej Tysarowski⁹, Konrad Zaborowski¹,
Małgorzata Oczko-Wojciechowska¹⁰, Patrycja Castaneda-Wysocka¹¹, Donata Makuła¹¹,
Marcin Zdzienicki¹, Marcin Ziętek¹², Piotr Fonrobert¹³, Kamil Dolecki¹⁴, Marek Dedecjus¹⁵,
Anna M. Czarnecka¹

MPNST związane z NF1

- Około 30-50% przypadków MPNST jest związanych z NF1
- W tej grupie pacjentów MPNST diagnozowane jest zazwyczaj w młodszym wieku ok. 20-40 roku życia
- Wyniki leczenia i rokowanie chorych na MPNST związane z NF1 jest zbliżone do populacji ogólnej
- Rekomendowane w MPNST związanym z NF1 jest postępowanie zgodne z ogólnymi wytycznymi leczenia MPNST.
- Kwalifikacja chorych do leczenia powinna odbywać się w zespole wielospecjalistycznym

MPNST związane z NF1 – leczenie choroby zlokalizowanej

- Postępowanie terapeutyczne nie powinno odbiegać od ogólnych zasad leczenia mięsaków tkanek miękkich
- Podstawowym celem jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby.
- Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez doszczętne makro- i mikroskopowo leczenie chirurgiczne

MPNST związane z NF1 – leczenie choroby zlokalizowanej

- Standardem postępowania okołoperacyjnego jest konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia przedoperacyjna lub pooperacyjna
- Celem radioterapii jest poprawa skuteczności miejscowej chirurgii lub umożliwienie przeprowadzenia operacji w przypadku zaawansowanych miejscowo guzów
- W wybranych przypadkach MPNST można zastosować chemioterapię przedoperacyjną zgodnie z ogólnymi wytycznymi leczenia mięsaków tkanek miękkich
- Preferowane jest stosowanie 3 kursów opartych na połączeniu antracyklin i ifosfamidu

MPNST związane z NF1 – leczenie choroby zaawansowanej

- Choroba oligometastatyczna - należy w pierwszej kolejności rozważyć możliwości leczenia miejscowego, tj. chirurgię i/lub radioterapię
- MPNST jest uważany za nowotwór chemooporny i wyniki leczenia z wykorzystaniem cytostatyków są niezadowalające
- Rekomendowane w 1 linii leczenia jest stosowanie schematów opartych na antracyklinach (np. dokosrubicyna+ifosfamid lub doksorubicyna w monoterapii)
- W kolejnych liniach pewną skuteczność wykazuje pazopanib i etopozyd z ifosfamidem
- Należy rozważyć kwalifikację chorych na MPNST do udziału w badaniach klinicznych

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków



Prof. Piotr Rutkowski



Chirurgia

Marcin Zdzienicki, MD, PhD
Andrzej Pieńkowski, MD, PhD
Maciej Sałamacha, MD PhD
Tomasz Goryn, MD, PhD
Bartłomiej Szostakowski, MD PhD
Beata Mitrega-Korab, MD
Iwona Kalinowska, MD
Jacek Skoczylas, MD
Maria Krotewicz, MD
Wojciech Kwiatkowski, MD

Onkologia kliniczna

Hanna Kosela-Paterczyk, MD, PhD
Prof. Anna M. Czarnecka, MD, PhD, DSc
Iwona Ługowska, MD, PhD, DSc
Tomasz Świtaj, MD, PhD
Katarzyna Kozak, MD PhD`
Monika Dudzisz-Śledź, MD, PhD
Paweł Teterycz, MD PhD
Paulina Jagodzińska-Mucha, MD PhD
Sławomir Falkowski, MD
Anna Klimczak, MD
Paweł Rogala, MD
Joanna Placzke, MD
Anna Mariuk-Jarema, MD
Paweł Sobczuk, MD
Sylwia Kopeć, MD
Karolina Sosnowska, MD

Radioterapia

Tadeusz Morysiński, MD, PhD
Mateusz Spalek, MD PhD
Aneta Borkowska, MD PhD
Konrad Zasadziński, MD



EURACAN
European network for
Rare adult solid
Cancer

