



**Marek Karwacki**

***Deklaracja konfliktu interesów:***

*Zgodnie z art. 51c Kodeksu Etyki Lekarskiej wykładowca oświadcza, że w zakresie prezentowanych treści otrzymywał honoraria autorskie i granty sympozjalne od firmy farmaceutycznej AstraZeneca Sp. z o.o. Jest także głównym badaczem (P.I.) w komercyjnych badaniach terapii NF-1 fazy 2. oraz P.I. w badaniu niekomercyjnym leczenia NF-2 fazy 2a (WUM/ABM KRONF2).*

*Wykładowca oświadcza jednocześnie, że **treść wykładu prezentuje jego niezależne poglądy oparte na dotychczasowym dorobku naukowym oraz zdobyczach „medycyny opartej na faktach”** i ma przyczynić się do pogłębienia oraz propagowania wiedzy medycznej. W żadnym aspekcie nie stanowi reklamy produktów leczniczych w rozumieniu ustawy Prawo Farmaceutyczne i przepisów wykonawczych tej Ustawy.*



Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej  
nad Pacjentami z Neurofibromatozami  
i pochodnymi im RASopatiami,  
CKOM NF/RAS, UCK-DSK-WUM, Warszawa

Marek Karwacki

Katedra i Klinika Onkologii,  
Hematologii Dziecięcej,  
Transplantologii Klinicznej i  
Pediatrii,  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny



# Nowe kryteria diagnostyczne dla NF-ów ...

... i co z nich  
wynika?




CONFERENCE NF-POLSKA: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”  
Warszawa, 14-15 grudnia 2024 roku





## ARTICLE

### Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation


Eric Legius<sup>1,85</sup> , Ludwine Messiaen<sup>2,85</sup>, Pierre Wolkenstein<sup>3,85</sup>, Patrice Pancza<sup>4,85</sup>, Robert A. Avery<sup>5</sup>, Yemima Berman<sup>6</sup>, Jaishri Blakeley<sup>7</sup>, Dusica Babovic-Vuksanovic<sup>8</sup>, Karin Soares Cunha<sup>9</sup>, Rosalie Ferner<sup>10</sup>, Michael J. Fisher<sup>11</sup>, Jan M. Friedman<sup>12</sup>, David H. Gutmann<sup>13</sup>, Hildegard Kehrer-Sawatzki<sup>14</sup>, Bruce R. Korf<sup>2</sup>, Victor-Felix Mautner<sup>15</sup>, Sirkku Peltonen<sup>16,17</sup>, Katherine A. Rauen<sup>18</sup>, Vincent Riccardi<sup>19</sup>, Elizabeth Schorry<sup>20</sup>, Anat Stemmer-Rachamimov<sup>21</sup>, David A. Stevenson<sup>22</sup>, Gianluca Tadini<sup>23</sup>, Nicole J. Ullrich<sup>24</sup>, David Viskochil<sup>25</sup>, Katharina Wimmer<sup>26</sup>, Kaleb Yohay<sup>27</sup>, International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC)\*, Susan M. Huson<sup>28,85</sup>, D. Gareth Evans<sup>29,85</sup> and Scott R. Plotkin<sup>30,85</sup>

*Genetics in Medicine* (2021) 23:1506–1513; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>



### Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation



Scott R. Plotkin<sup>1,\*</sup> , Ludwine Messiaen<sup>2</sup>, Eric Legius<sup>3</sup>, Patrice Pancza<sup>4</sup>, Robert A. Avery<sup>5</sup>, Jaishri O. Blakeley<sup>6</sup>, Dusica Babovic-Vuksanovic<sup>7</sup>, Rosalie Ferner<sup>8</sup>, Michael J. Fisher<sup>9</sup>, Jan M. Friedman<sup>10</sup>, Marco Giovannini<sup>11</sup>, David H. Gutmann<sup>12</sup>, Clemens Oliver Hanemann<sup>13</sup>, Michel Kalamarides<sup>14</sup>, Hildegard Kehrer-Sawatzki<sup>15</sup>, Bruce R. Korf<sup>2</sup>, Victor-Felix Mautner<sup>16</sup>, Mia MacCollin<sup>17</sup>, Laura Papi<sup>18</sup>, Katherine A. Rauen<sup>19</sup>, Vincent Riccardi<sup>20</sup>, Elizabeth Schorry<sup>21</sup>, Miriam J. Smith<sup>22</sup>, Anat Stemmer-Rachamimov<sup>23</sup>, David A. Stevenson<sup>24</sup>, Nicole J. Ullrich<sup>25</sup>, David Viskochil<sup>26</sup>, Katharina Wimmer<sup>27</sup>, Kaleb Yohay<sup>28</sup>, International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Susan M. Huson<sup>29</sup>, Pierre Wolkenstein<sup>30</sup>, D. Gareth Evans<sup>22</sup>

*Genetics in Medicine* (2022) 24, 1967–1977





**Table 1.** Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1).

A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present:

- Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals<sup>a</sup>
- Freckling in the axillary or inguinal region
- Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
- Optic pathway glioma
- Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities (CAs)—defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT)/near-infrared reflectance (NIR) imaging (Supplementary Fig. 10a, b)
- A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia,<sup>b</sup> anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone
- A heterozygous pathogenic *NF1* variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells

B: A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present

<sup>a</sup>If only café-au-lait macules and freckling are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the person might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckling) should be bilateral.

<sup>b</sup>Sphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.

Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadani G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR.

**Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation.** Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506-1513.





**Table 1.** Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1).

A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present:

- Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals<sup>a</sup>
- Freckling in the axillary or inguinal region
- Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
- Optic pathway glioma
- Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities (CAs)—defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT) or fundus reflectance (NIR) imaging (Supplementary Fig. 10a, b)
- A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia, anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone
- A heterozygous pathogenic NF1 variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells

**BEZ GENETYKI ANI RUSZ!**

B: A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present

<sup>a</sup>If only café-au-lait macules and freckling are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the person might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckling) should be bilateral.

<sup>b</sup>Sphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.

Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR.

**Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation.** Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506-1513.





**Table 1.** Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1).

A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present:

- Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals<sup>a</sup>
- Freckling in the axillary or inguinal region
- Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
- Optic pathway glioma
- Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities (CAs)—defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT)/near-infrared reflectance (NIR) imaging (Supplementary Fig. 10a, b)
- A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia,<sup>b</sup> anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone
- A heterozygous pathogenic *NF1* variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells

B: A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present

<sup>a</sup>If only café-au-lait macules and freckling are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the person might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckling) should be bilateral.

<sup>b</sup>Sphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.

Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR.

**Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation.** Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506-1513.





## WYZWANIA DIAGNOSTYCZNE:

### A co z FASI\* w MR OUN?

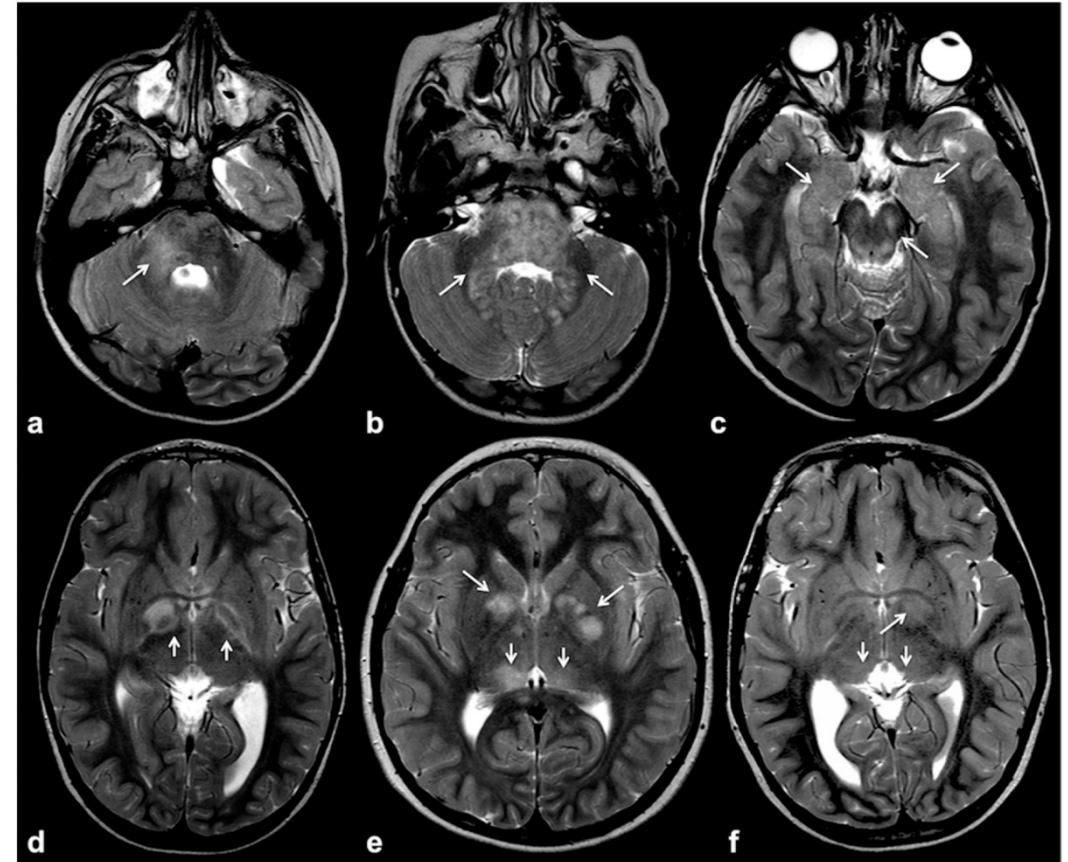
W 2021 roku rozważano, ale ostatecznie **nie wprowadzono** FASI jako kryterium diagnostycznego, a to ze względu na relatywnie małą **SPECYFICZNOŚĆ** oraz **NIEJEDNOZNACZNY** obraz radiologiczny



**CZUŁOŚĆ** i **SPECYFICZNOŚĆ** FASI w badaniu MR-OUN dla NF1 wynosi odpowiednio: **97%** oraz

**79%**

\* FASI – Focal Areas of Signal Intensity observed in brain in CNS MR



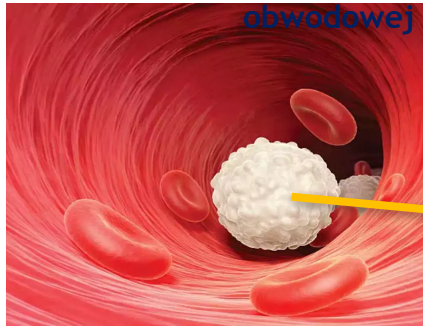
Russo, C.; Russo, C.; Cascone, D.; Mazio, F.; Santoro, C.; Covelli, E.M.; Cinalli, G. Non-Oncological Neuroradiological Manifestations in NF1 and Their Clinical Implications. *Cancers* 2021, 13, 1831. <https://doi.org/10.3390/cancers13081831>



# Zrozumieć nowe kryteria ...



leukocyty krwi



obwodowej



PRAWIDŁOWY ALLEL od matki

PRAWIDŁOWY ALLEL od ojca

JEDEN GEN = 2  
ALLELE

(a nie dwa geny, po jednym od  
każdego  
z rodziców)

Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



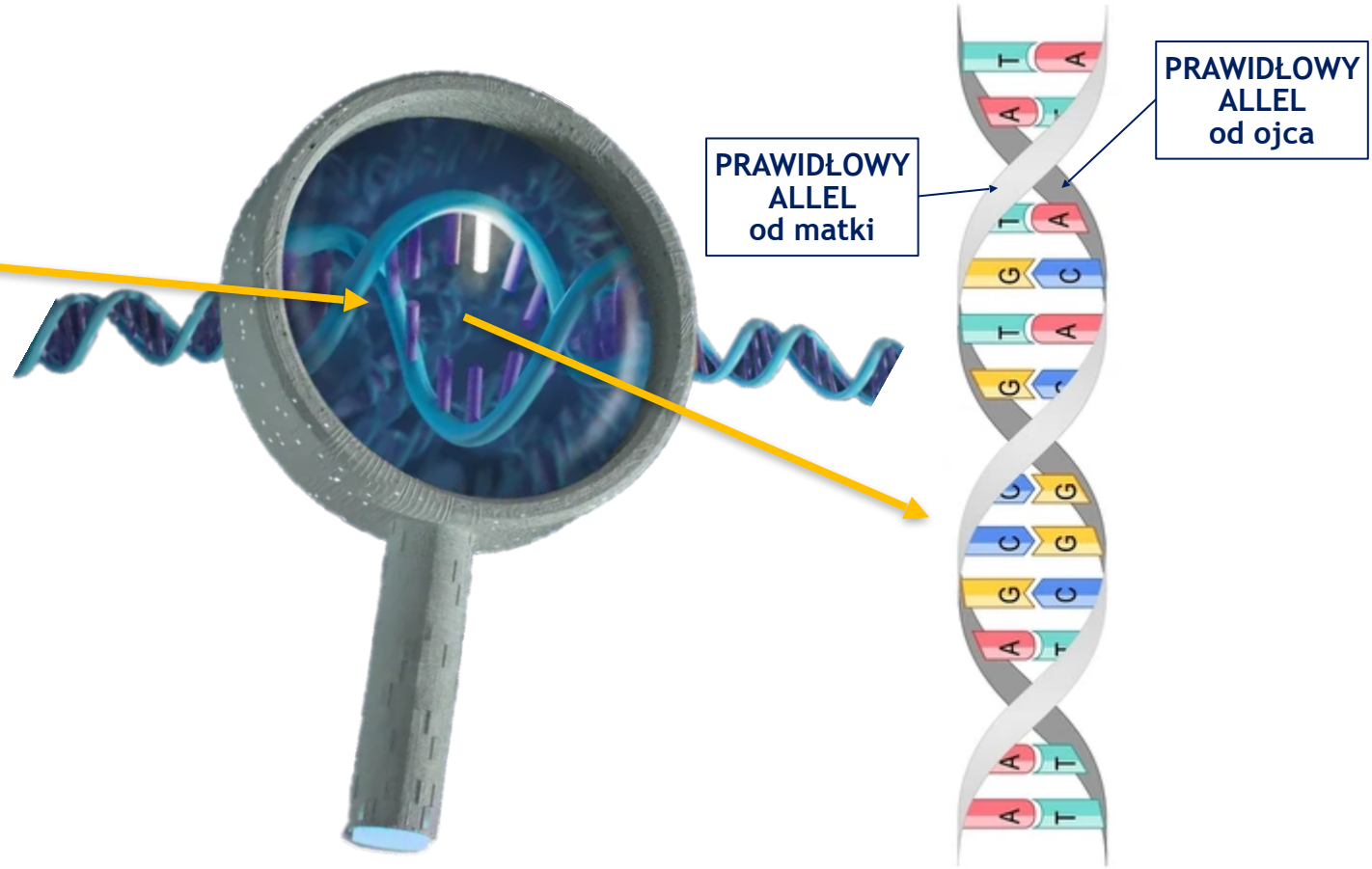
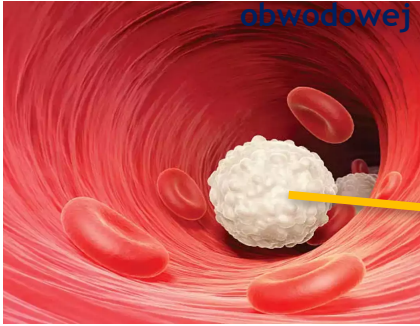




# Zrozumieć nowe kryteria ...



leukocyty krwi



**JEDEN GEN = 2  
ALLELE**

*(a nie dwa geny, po jednym od  
każdego  
z rodziców)*

Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku

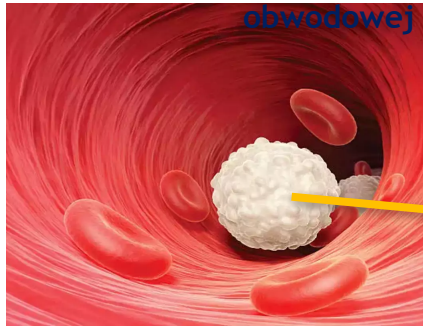




# Zrozumieć nowe kryteria ...

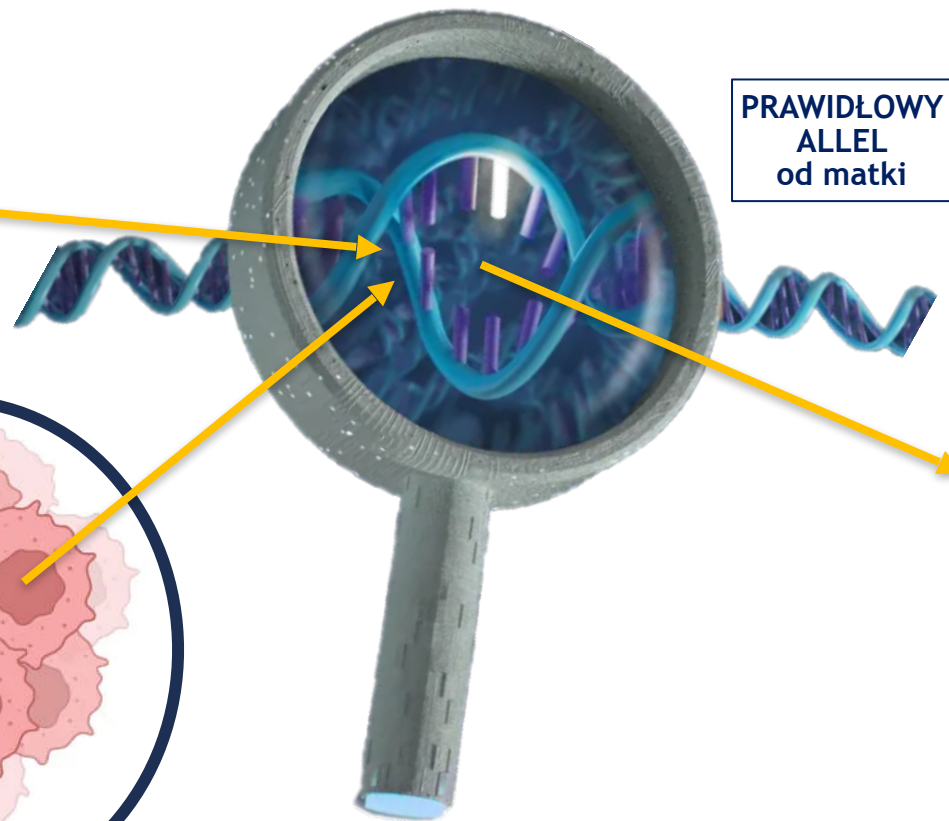
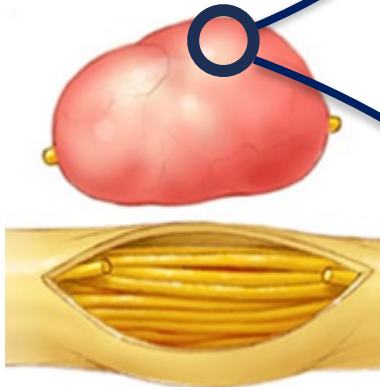


leukocyty krwi



obwodowej

komórki guza  
(NFM/PN/SWN)



PRAWIDŁOWY  
ALLEL  
od matki

PRAWIDŁOWY  
ALLEL  
od ojca

**JEDEN GEN = 2  
ALLELE**

(a nie dwa geny, po jednym od  
każdego  
z rodziców)

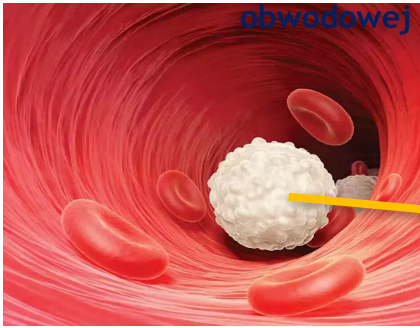




# Zrozumieć nowe kryteria ...

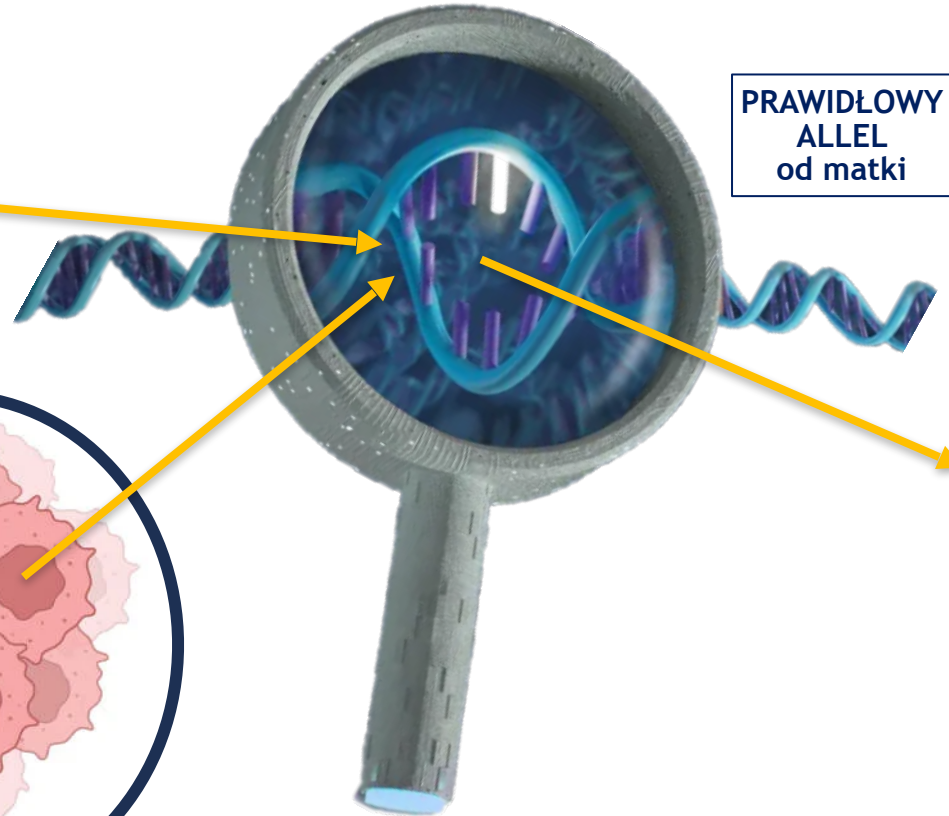
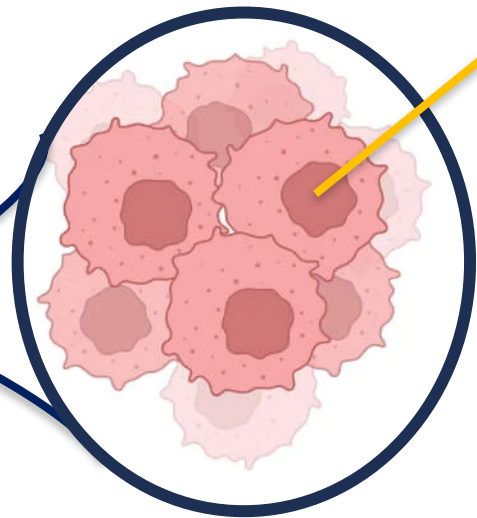
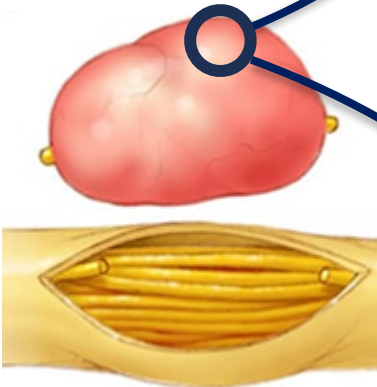


leukocyty krwi



obwodowej

komórki guza  
(NFM/PN/SWN)



PRAWIDŁOWY  
ALLEL  
od matki

PRAWIDŁOWY  
ALLEL  
od ojca

ZMUTOWANY  
ALLEL

**JEDEN GEN = 2  
ALLELE**

(a nie dwa geny, po jednym od  
każdego  
z rodziców)

Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku

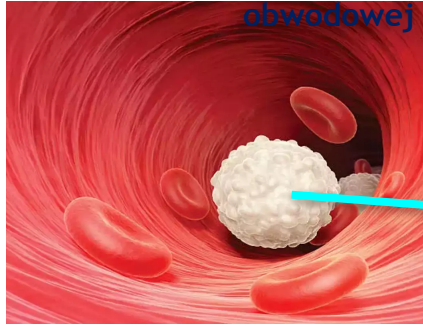




# Zrozumieć nowe kryteria ...

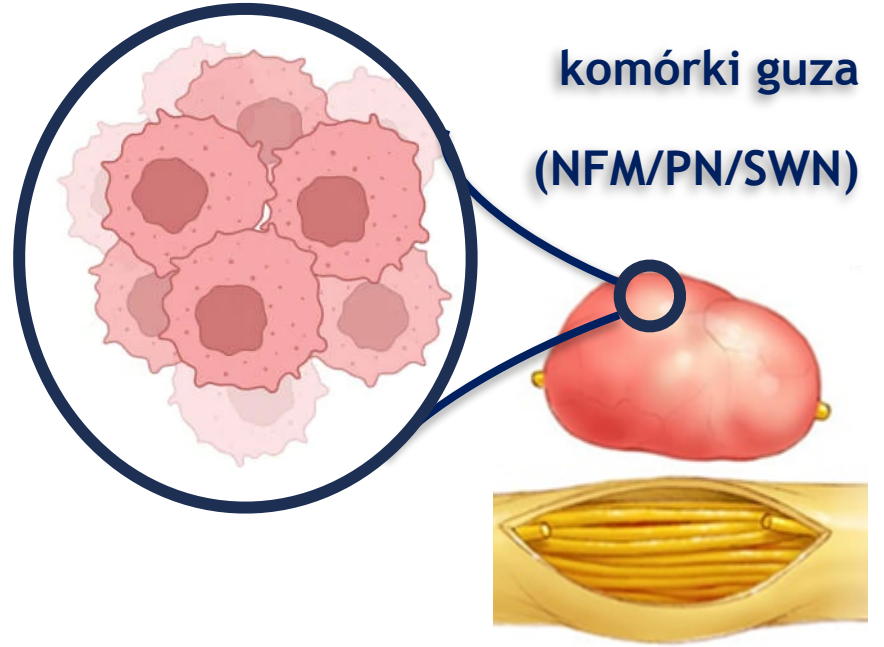


leukocyty krwi



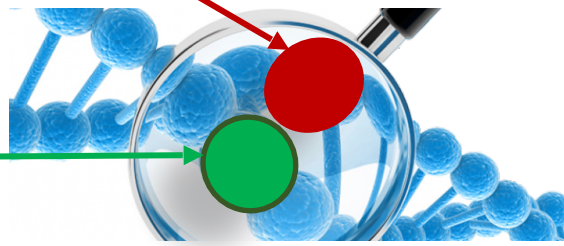
JEDEN GEN = 2  
ALLELE

(a nie dwa geny, po jednym od  
każdego  
z rodziców)



ZMUTOWANY ALLEL  
=  
WARIANT PATOGENNY  
(„VP1”)

PRAWIDŁOWY  
ALLEL

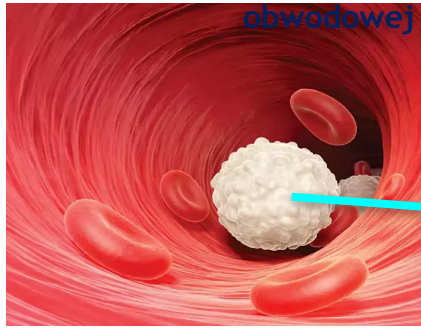




# Zrozumieć nowe kryteria ...



leukocyty krwi

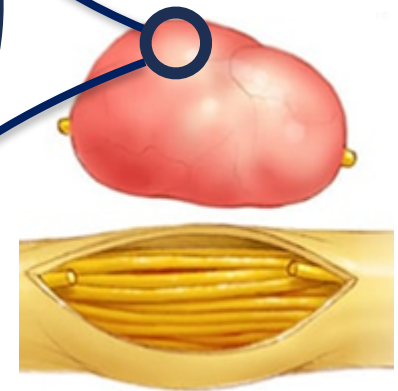
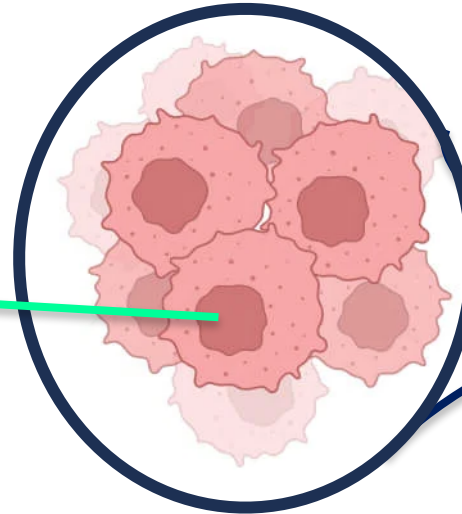


JEDEN GEN = 2  
ALLELE

(a nie dwa geny, po jednym od  
każdego  
z rodziców)



komórki guza  
(NFM/PN/SWN)

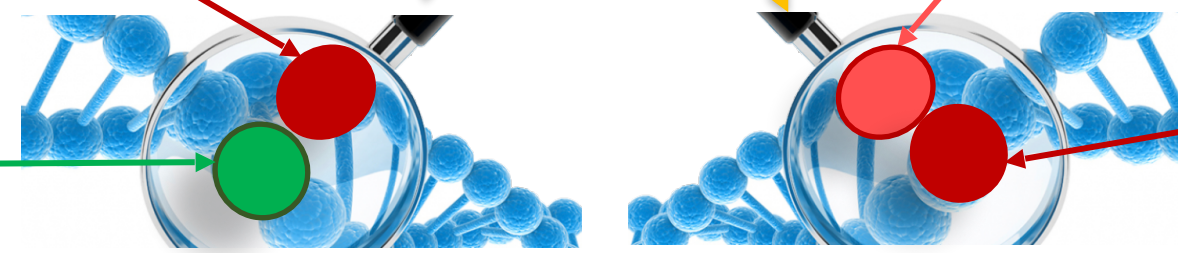


ZMUTOWANY ALLEL  
=  
WARIANT PATOGENNY  
(„VP1”)

ZMUTOWANY ALLEL  
=  
WARIANT PATOGENNY  
(„VP2”)

ZMUTOWANY ALLEL  
=  
WARIANT  
PATOGENNY  
(„VP1”)

PRAWIDŁOWY  
ALLEL





# Zrozumieć nowe kryteria ...



**Primary breast tumour**

|         |               |
|---------|---------------|
| NF1     | L847P         |
| NF1     | A985fs        |
| TP53    | 294fs         |
| ARID1A  | A985fs        |
| GATA3   | S398fs        |
| SLC26A5 | A4V           |
| RYR1    | V725M         |
| PTPN4   | D37G          |
| RAB3IP  | V252A         |
| USP4    | G67V          |
| MAGI3   | (splice site) |
| USP31   | P360T         |
| TSC1    | S237A         |
| ZNR4    | C351*         |
| ZBTB7B  | D7N           |
| CCBL2   | C382fs        |

**Germline (Blood)**

|     |       |
|-----|-------|
| NF1 | L847P |
|-----|-------|

**Dermal neurofibroma**

|     |           |
|-----|-----------|
| NF1 | L847P     |
| NF1 | L1876delS |

**MPNST**

|        |        |
|--------|--------|
| NF1    | L847P  |
| NF1    | G23R   |
| EHBP1  | L384V  |
| BTBD9  | R8C    |
| OR10H3 | L73P   |
| SAMD4A | I107P  |
| WNK3   | G741fs |

*©2015 SingHealth*

McPherson, John & Ong, Choon & Ng, Cedric & Ironeteeth, Vicki & Heng, Hong Lee & Yu, Willie & Tan, Benita & Madhukumar, Preetha & Teo, Melissa & Ngeow, Joanne & Thike, Aye & Rozen, Steve & Tan, Puay-Hoon & Lee, Ann Siew-Gek & Teh, Bin-Tean & Yap, Yoon-Sim. (2015). Whole-exome sequencing of breast cancer, malignant peripheral nerve sheath tumor and neurofibroma from a patient with neurofibromatosis type 1. *Cancer Medicine*. 4. n/a-n/a. 10.1002/cam4.551.





# Zrozumieć nowe kryteria ...

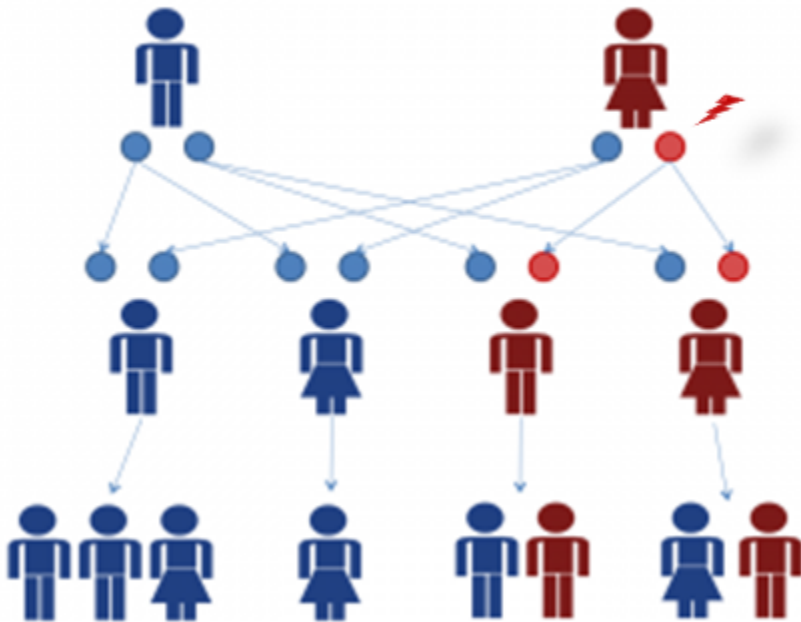


## DZIEDZICZENIE AUTOSOMALNE DOMINUJĄCE

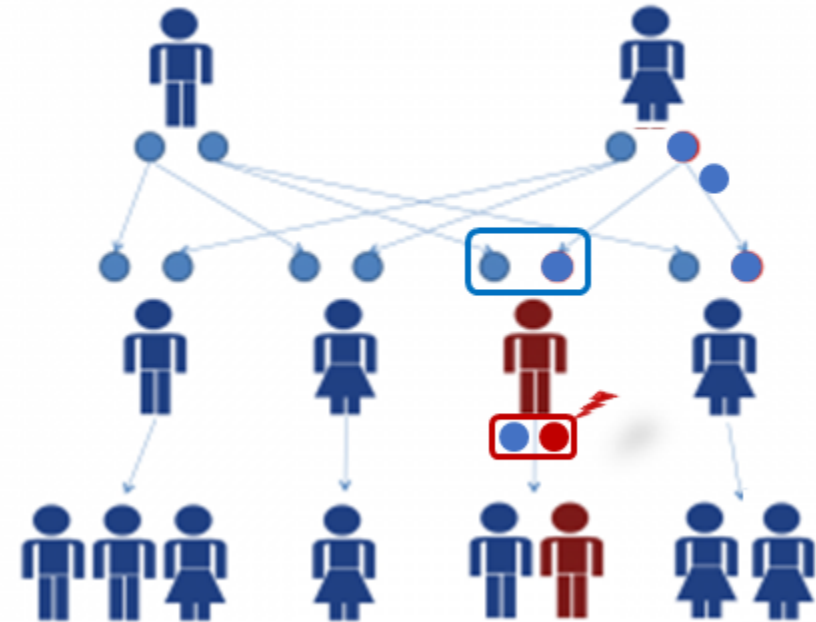


Allel z VP /allel „dziki” (prawidłowy) = HETEROZYGOTA = CHORY (zawsze i w każdym układzie!)

Dziedziczenie „w pionie”  
(CHORY RODZIC)



Mutacja „de novo” („świeża lub nowo-powstała”)  
(ZDROWY RODZIC)

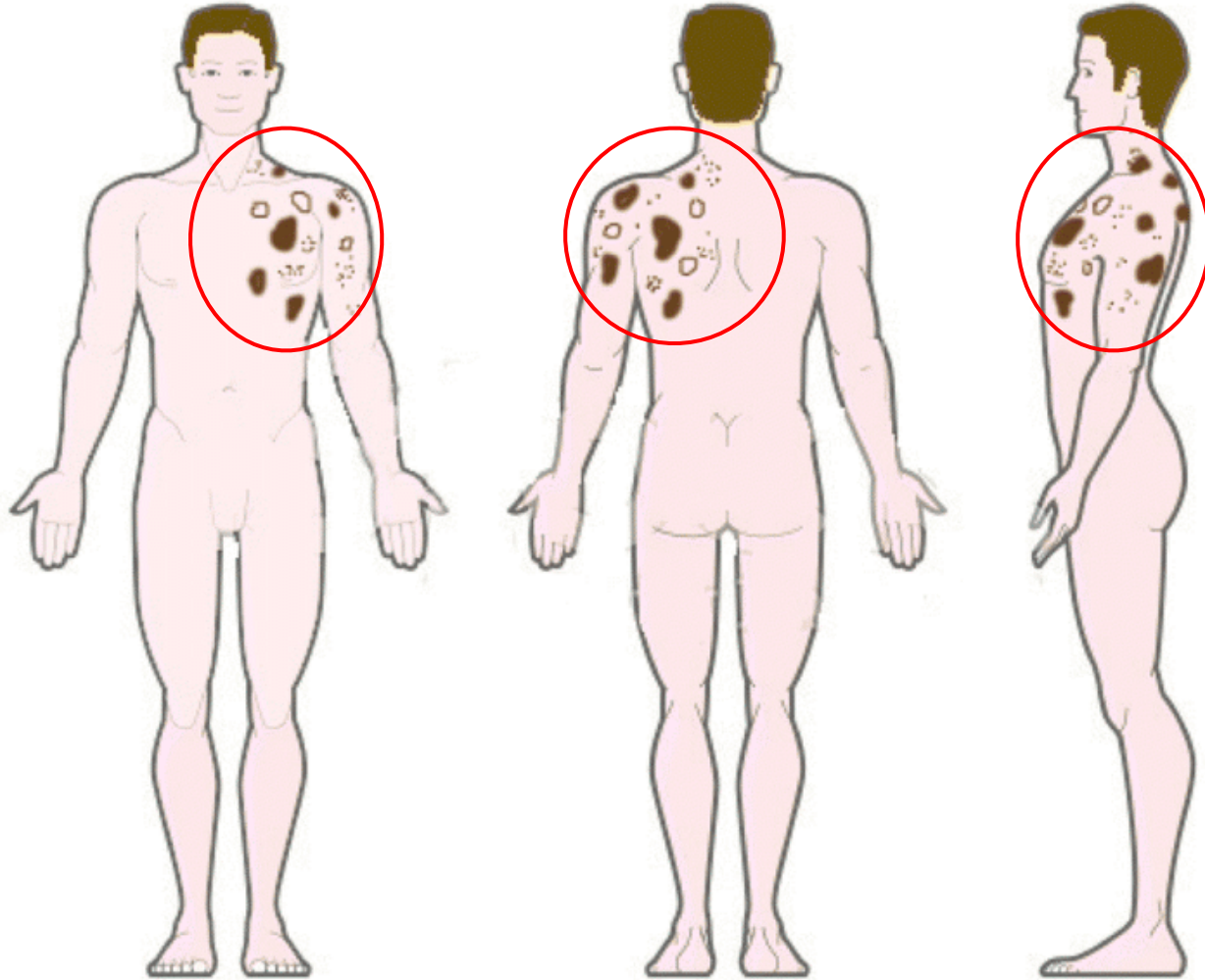




# Zrozumieć nowe kryteria ...

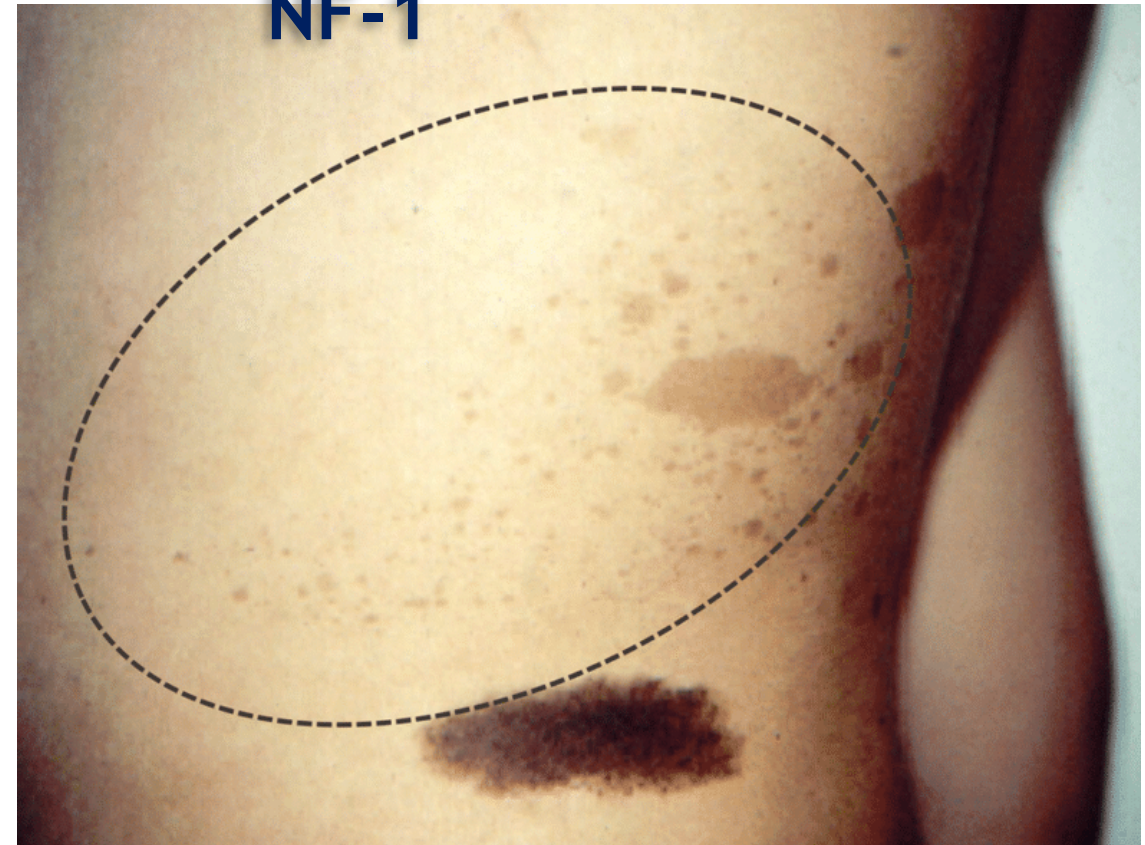


ZMUTOWANY ALLEL = WARIANT PATOGENNY („VP1”)  
(stanowi mniej niż 50% frakcji allelicznej)



postać mozaikowa

NF-1





# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has **one of the following:**

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)

**BEZ GENETYKI ANI RUSZ!**



| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment  |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|
| NF2        |                                |                |                |  |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant  |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 | Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.

**Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.**

Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77.

<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>



# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has one of the following:

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)



| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment  |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|
| NF2        |                                |                |                |  |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant  |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 | Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.

**Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.**

Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77.

<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>



# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has one of the following:

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)



| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment   |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|---|
| NF2        |                                |                |                |   |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant<br>Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 |   |

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.  
**Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.**  
 Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.05.007>



# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has one of the following:

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)



| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment  |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|
| NF2        |                                |                |                |  |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant  |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 | Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.  
**Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.**  
 Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>



# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has one of the following:

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)



| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment  |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|
| NF2        |                                |                |                |  |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant  |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 | Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2022; 24(9): 1967-77. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>



# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has one of the following:

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)



| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment  |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|
| NF2        |                                |                |                |  |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant  |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 | Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.  
**Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.**  
 Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.05.007>



# Revised Diagnostic Criteria for NF2-Related Schwannomatosis



## Diagnostic criteria for NF2-related schwannomatosis

A diagnosis of NF2-related schwannomatosis (previously termed neurofibromatosis 2, NF2) can be made when an individual has one of the following:

1. Bilateral vestibular schwannomas (VS)
2. An identical NF2 pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct NF2-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma)
3. Either 2 major or 1 major and 2 minor criteria as described in the following:

### Major criteria:

- a. Unilateral VS
- b. First-degree relative other than sibling with NF2-related schwannomatosis
- c. 2 or more meningiomas (Note: single meningioma qualifies as minor criteria).
- d. NF2 pathogenic variant<sup>a</sup> in an unaffected tissue such as blood (Note: if the VAF is clearly <50%, the diagnosis is mosaic NF2-related schwannomatosis)

### Minor criteria:

- a. Can count >1 of a type (eg, 2 distinct schwannomas would count as 2 minor criteria)
  - Ependymoma, meningioma (Note: multiple meningiomas qualify as a major criteria), schwannoma (Note: if the major criterion is unilateral VS, at least 1 schwannoma must be dermal in location)
- b. Can count only once (eg, bilateral cortical cataracts count as a single minor criterion)
  - Juvenile subcapsular or cortical cataract, retinal hamartoma, epiretinal membrane in a person aged <40 years, meningioma
- c. Pattern of genetic changes in unaffected and tumor tissue in NF2-related schwannomatosis

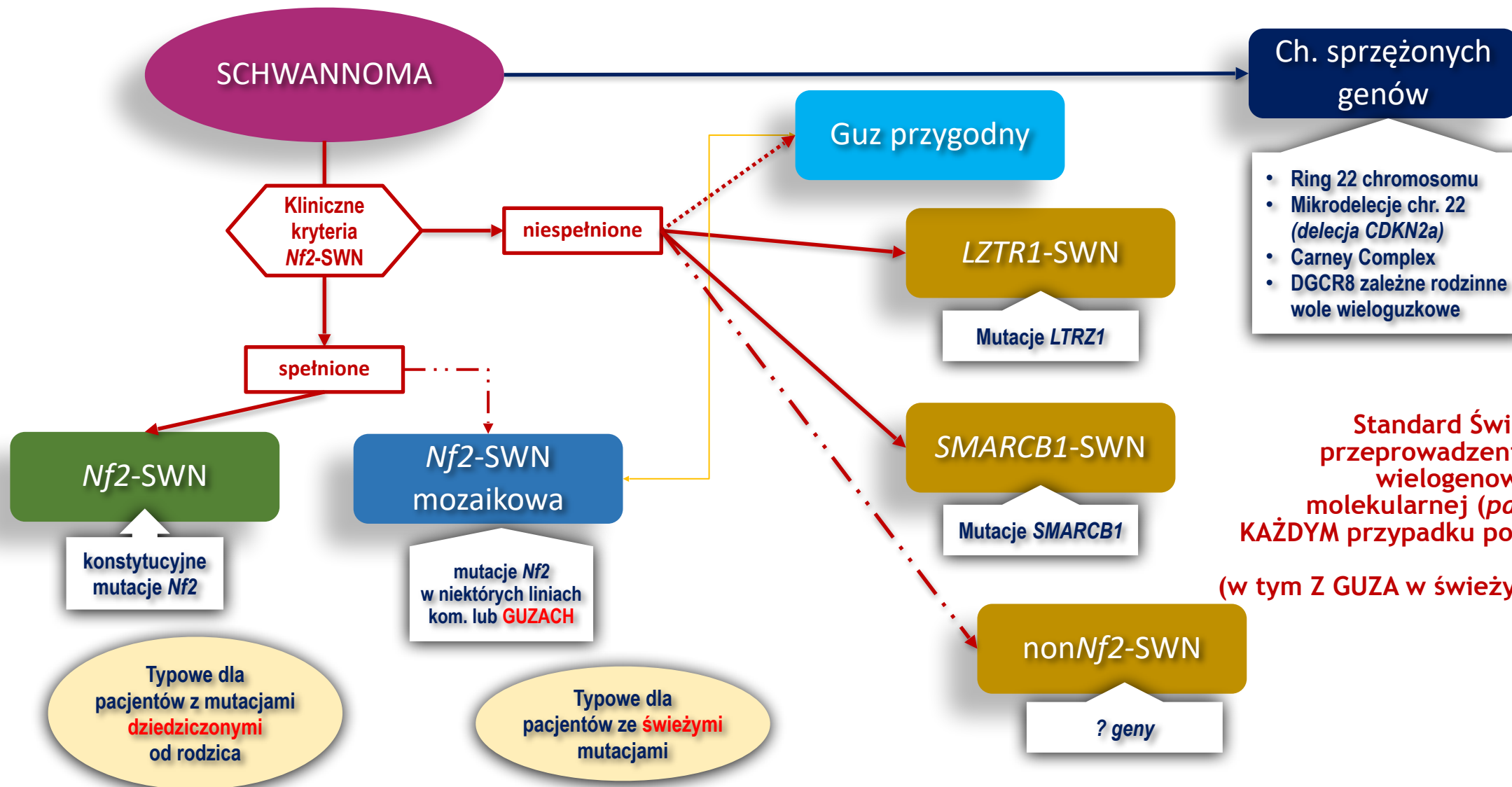
| Gene locus | Unaffected Tissue <sup>b</sup> | Tumor 1        | Tumor 2        | Comment  |
|------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|
| NF2        |                                |                |                |  |
| Allele 1   | PV1 <sup>c</sup>               | PV1            | PV1            | Shared NF2 pathogenic variant  |
| Allele 2   | WT                             | LOH or NF2 PV2 | LOH or NF2 PV3 | Tumor-specific partial loss of 22q in transposition or a different NF2 somatic second PV in every anatomically unrelated tumor |



Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation. Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.05.007>



# Rewolucja nozologiczna i diagnostyczna Schwannomatoz

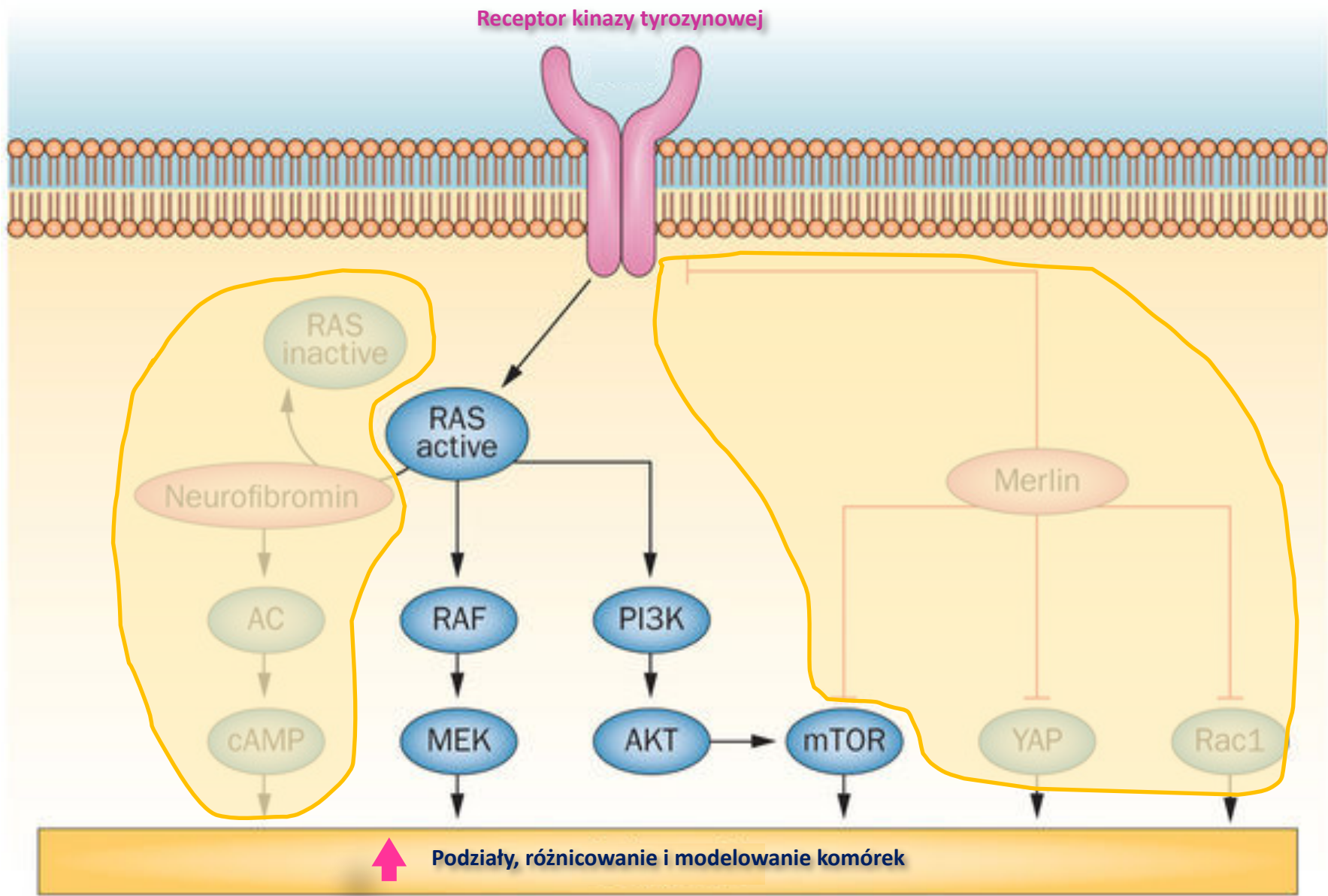


Standard Światowy wymaga przeprowadzenie poszerzonej wielogenowej diagnostyki molekularnej (*panel NGS-NF*) w **KĄŻDYM** przypadku podejrzenia Nf2-SWN (w tym z GUZA w świeżych mutacjach)





# NF-y: dlaczego tak różne a jednak razem?

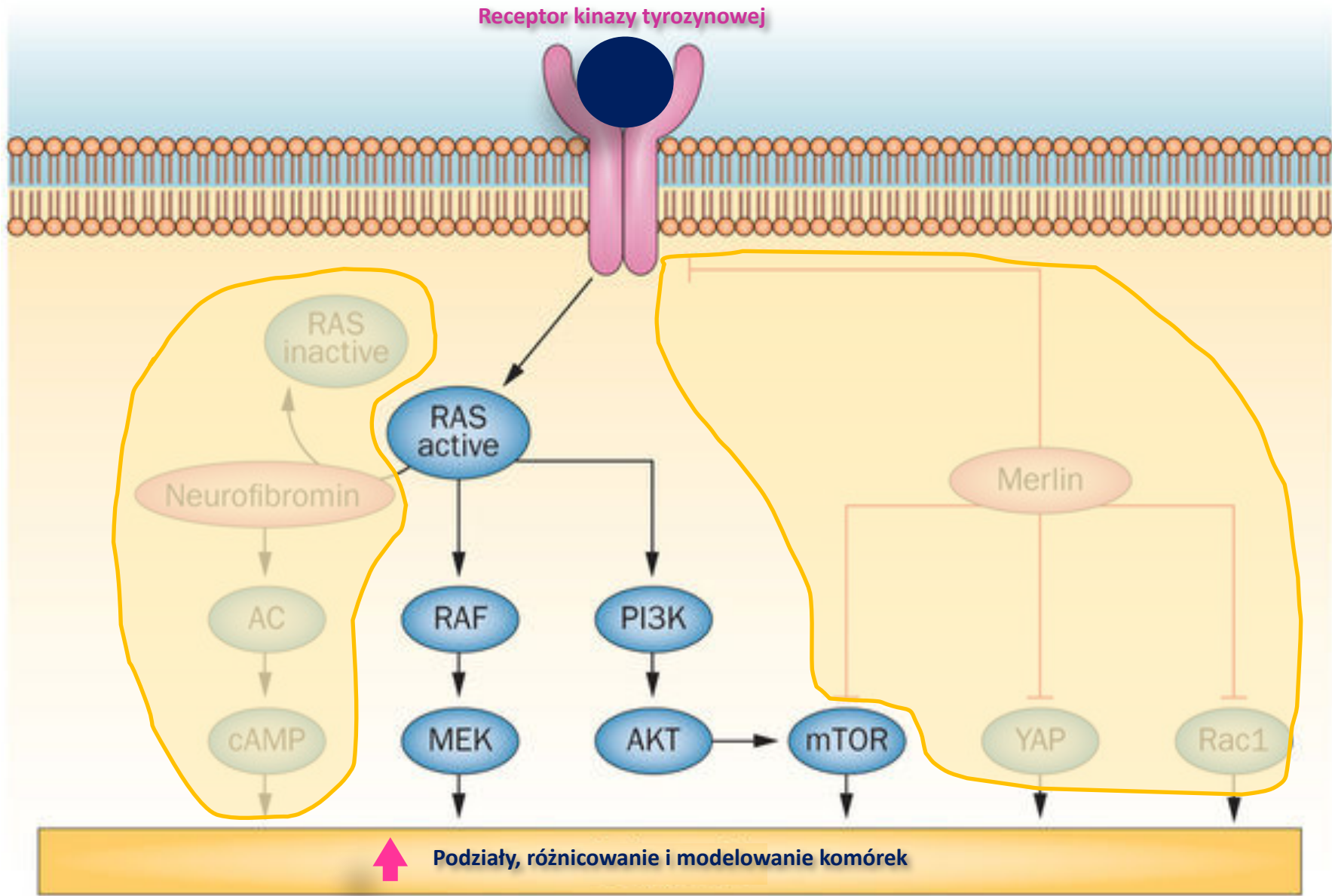


**Nf1 i Nf2**  
to ważne  
antyonkogeny  
ustrojowe!

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

Opracowanie własne Autora

# NF-y: dlaczego tak różne a jednak razem?



**Nf1 i Nf2**  
to ważne  
antyonkogeny  
ustrojowe!

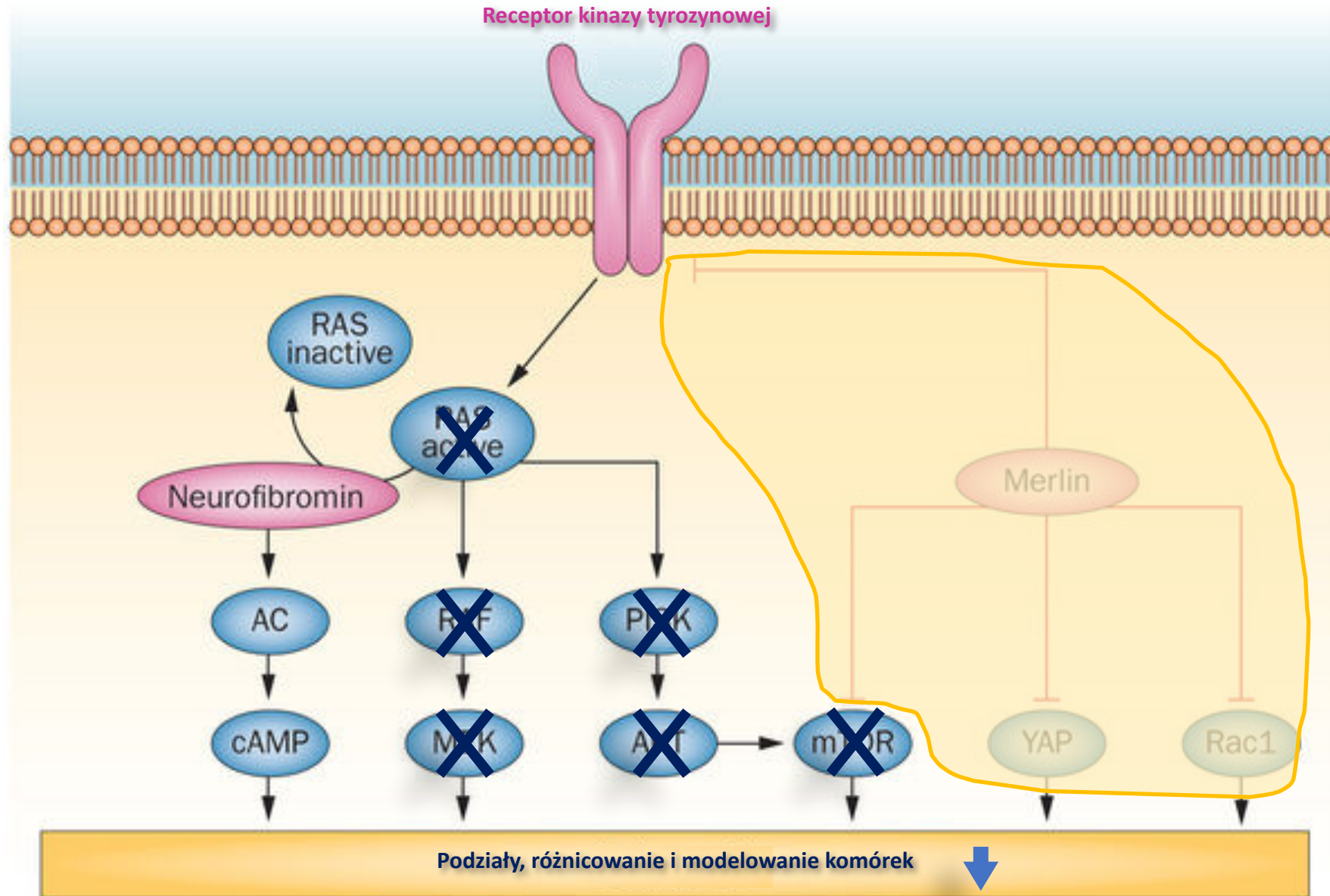
Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

Opracowanie własne Autora



# NF-y: dlaczego tak różne a jednak razem?

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231



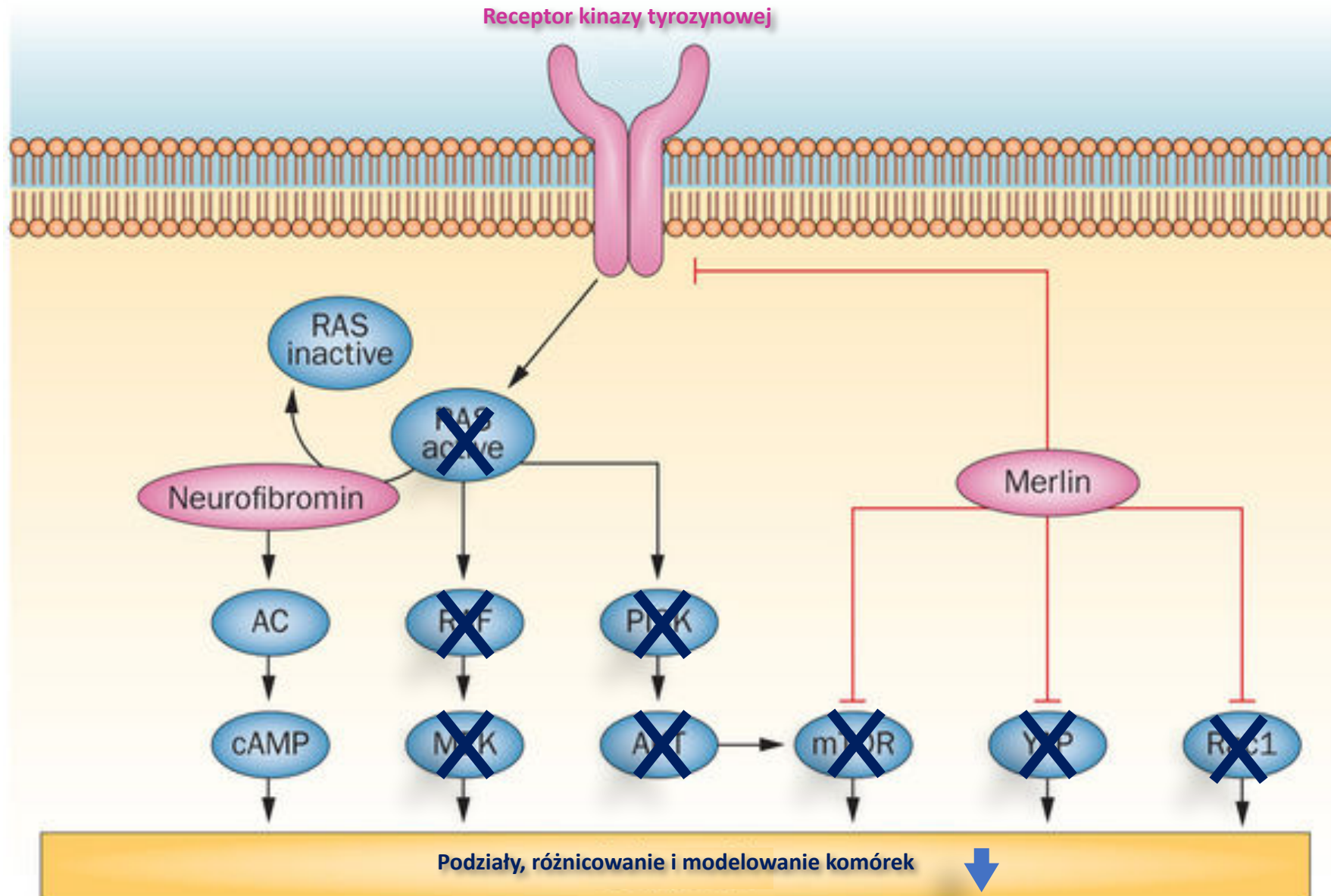
**Nf1 i Nf2**  
to ważne  
antyonkogeny  
ustrojowe!

Opracowanie własne Autora



# NF- $\gamma$ : dlaczego tak różne a jednak razem?

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231



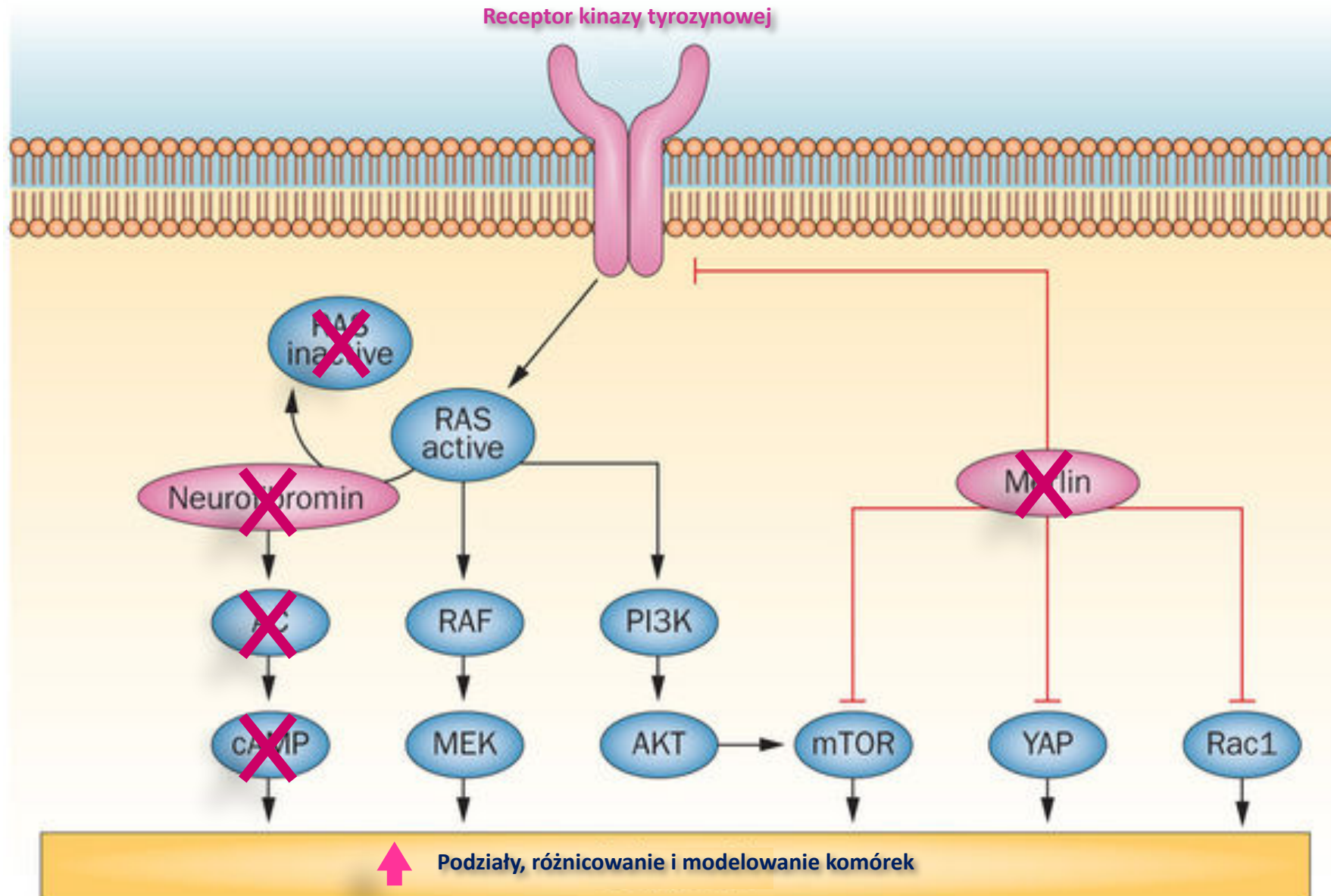
**Nf1 i Nf2**  
to ważne  
antyonkogeny  
ustrojowe!

Opracowanie własne Autora



# NF-y: dlaczego tak różne a jednak razem?

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231



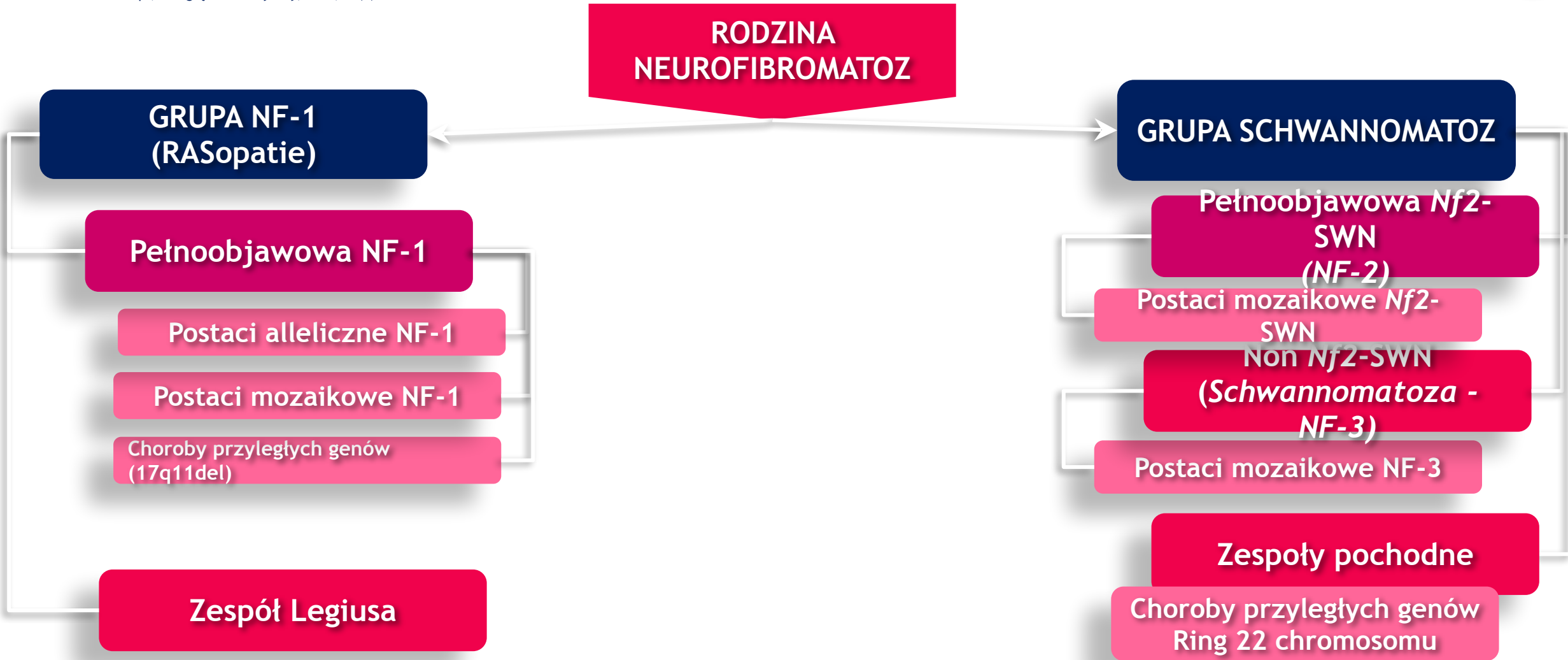
**Nf1 i Nf2**  
to ważne  
antyonkogeny  
ustrojowe!

Opracowanie własne Autora

# Czym są neurofibromatozy?



M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172



NF-1 - nerwiakowłóknikowość typu 1, NF-2 - nerwiakowłóknikowość typu 2, NF-3 - Schwannomatoza, plamy CAL - skórne plamy o typie „kawy z mlekiem”

Grafika własna  
autora

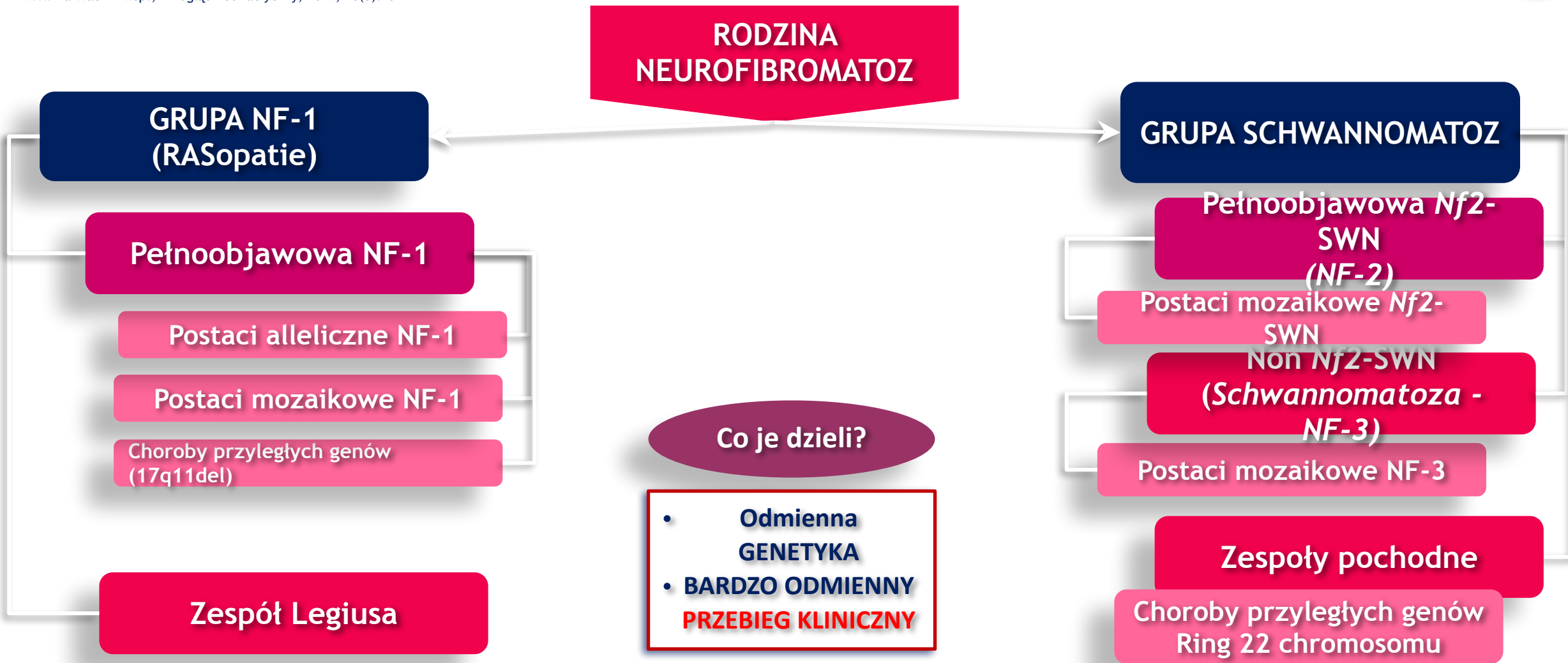
Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



# Czym są neurofibromatozy?



M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172



NF-1 - nerwiakowłóknikowość typu 1, NF-2 - nerwiakowłóknikowość typu 2, NF-3 - Schwannomatoza, plamy CAL - skórne plamy o typie „kawy z mlekiem”

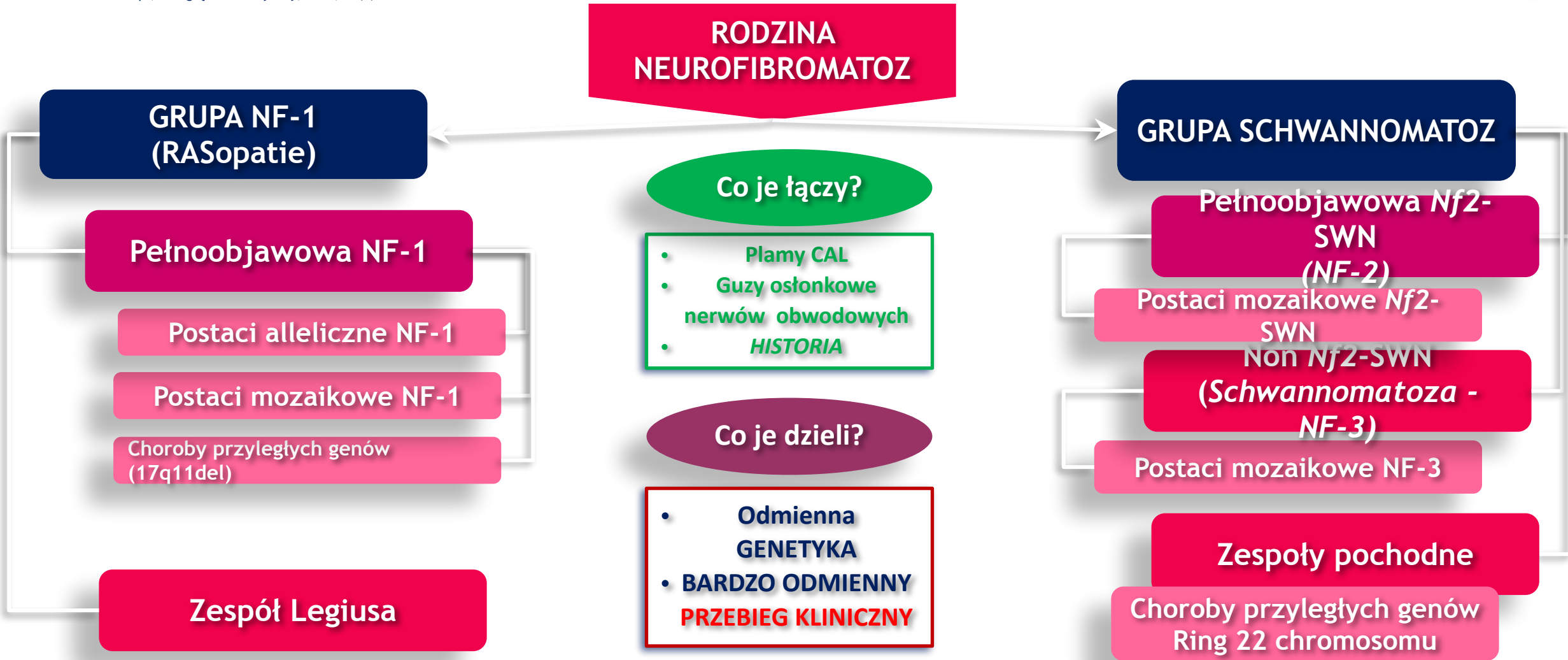
Grafika własna autora



# Czym są neurofibromatozy?



M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172



NF-1 - nerwiakowłóknikowość typu 1, NF-2 - nerwiakowłóknikowość typu 2, NF-3 - Schwannomatoza, plamy CAL - skórne plamy o typie „kawy z mlekiem”

Grafika własna autora





# Czym są neurofibromatozy?



M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172



NF-1 - nerwiakowłóknikowość typu 1, NF-2 - nerwiakowłóknikowość typu 2, NF-3 - Schwannomatoza, plamy CAL - skórne plamy o typie „kawy z mlekiem”

Grafika własna autora





## NF-1: CHOROBA PIERWOTNIE NOWOTWOROWA!

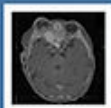
NF-1 - nerwiakowłókniakowość typu 1

Zdjęcie z: <https://www.dailymail.co.uk/news/article-2509678/I-felt-heart-leaving-body-Terribly-disfigured-man-held-Pope-relives-moment-moved-world.html>

## NF-1

seizures  
brain blood vessel defects  
headaches  
brain tumors  
learning disabilities  
macrocephaly - oversized head

optic glioma  
(tumor of the nerve)



Lisch nodules  
(benign pigmented tumors in the iris)



speech impairments

high blood pressure

freckling  
(where skin meets skin: armpits, groin, under the breasts)

neurofibroma  
(may appear anywhere on skin)



scoliosis  
(abnormal curvature of the spine)

digestive tract neurofibromas  
(may cause pain, vomiting, chronic constipation or diarrhea)

café au lait spots  
(similar to dark birthmarks - may occur anywhere)



early or delayed puberty  
(neurofibromas may increase in size and number and may also occur during pregnancy)

pseudarthrosis  
(failure of a fracture to heal)

knock-knees or bowlegs  
(genuvalgum or genuvarum)

bone deformities

Other complications may include delay in learning to talk or walk, short stature, poor school performance, increase in size and number of tumors during pregnancy, severe itching, psychosocial burdens, and cancer.

## Nf2-SWN

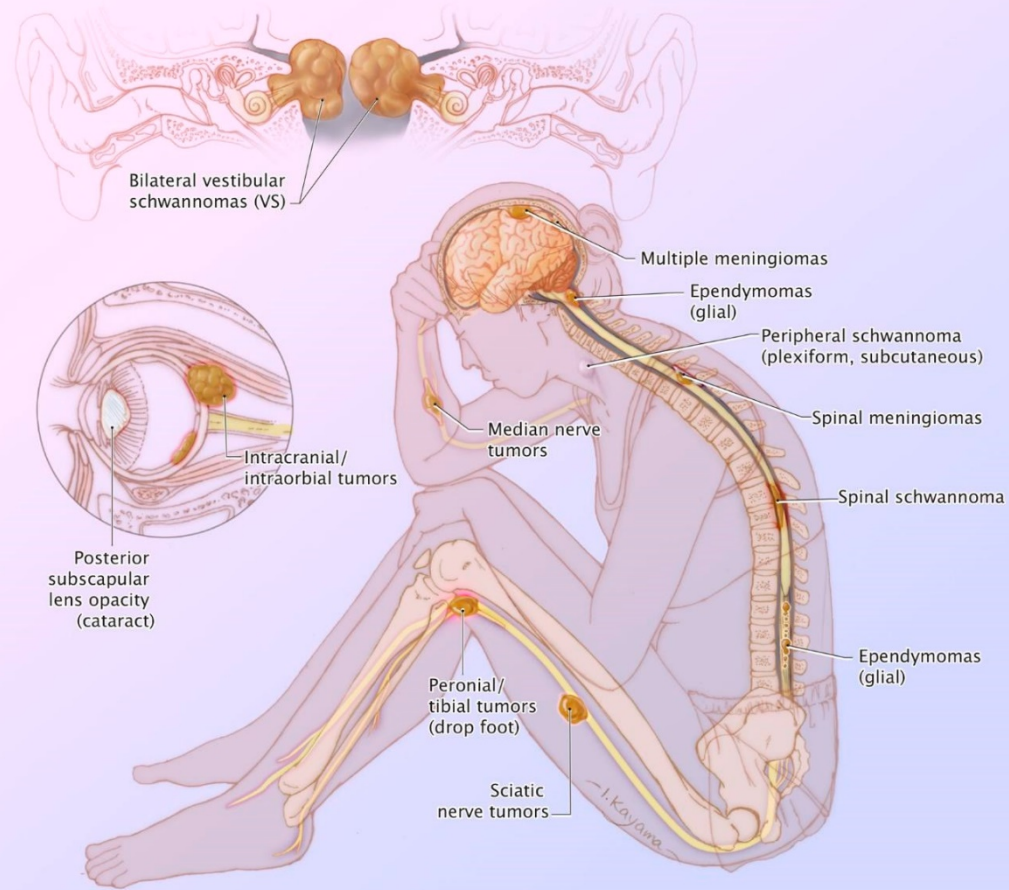
meningioma (and other brain tumors)  
cataracts (visual impairment/blindness)  
tinnitus (ringing in the ears)  
hearing loss (and/or deafness)  
bilateral vestibular schwannomas  
(acoustic neuromas)

schwannomas of the peripheral nerves and skin tumors

spinal tumors

Balance problems, dizziness, seizures, headaches, and general muscle wasting can be associated with NF2.

## Rodzaje nowotworów charakterystyczne dla Nf2-SWN

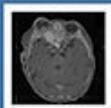


Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN (2021). "Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis.". Int J Mol Sci 22 (2)

## NF-1

seizures  
brain blood vessel defects  
headaches  
brain tumors  
learning disabilities  
macrocephaly - oversized head

optic glioma  
(tumor of the nerve)



Lisch nodules  
(benign pigmented tumors in the iris)



speech impairments

high blood pressure

freckling  
(where skin meets skin: armpits, groin, under the breasts)

neurofibroma  
(may appear anywhere on skin)



scoliosis  
(abnormal curvature of the spine)

digestive tract neurofibromas  
(may cause pain, vomiting, chronic constipation or diarrhea)

café au lait spots  
(similar to dark birthmarks - may occur anywhere)



early or delayed puberty  
(neurofibromas may increase in size and number and may also occur during pregnancy)

pseudarthrosis  
(failure of a fracture to heal)

knock-knees or bowlegs  
(genuvalgum or genuvarum)

bone deformities

Other complications may include delay in learning to talk or walk, short stature, poor school performance, increase in size and number of tumors during pregnancy, severe itching, psychosocial burdens, and cancer.

## Nf2-SWN

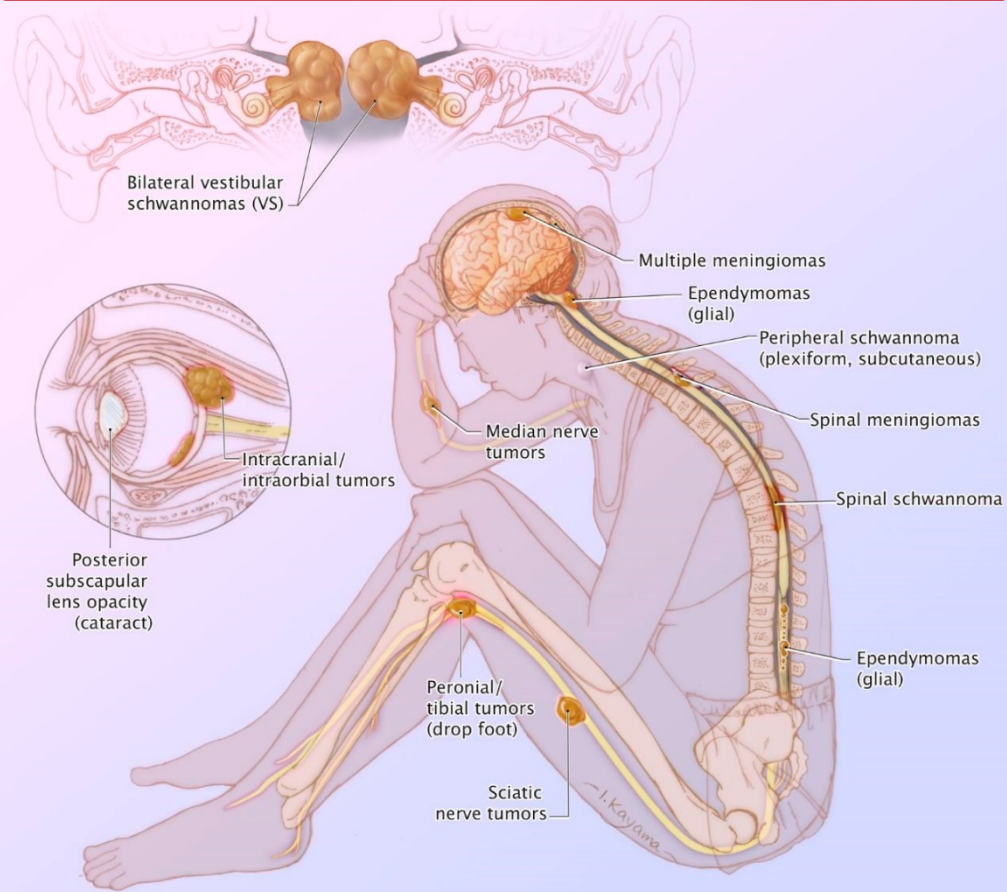
meningioma (and other brain tumors)  
cataracts (visual impairment/blindness)  
tinnitus (ringing in the ears)  
hearing loss (and/or deafness)  
bilateral vestibular schwannomas  
(acoustic neuromas)

schwannomas of the peripheral nerves and skin tumors

spinal tumors

Balance problems, dizziness, seizures, headaches, and general muscle wasting can be associated with NF2.

## Rodzaje nowotworów charakterystyczne dla Nf2-SWN



Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN (2021). "Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis.". *Int J Mol Sci* 22 (2)

# NF-y: dlaczego tak różne a jednak razem?



| RODZINA NEUROFIBROMATOZ  |                                 |   |
|--|---------------------------------|---|
| GRUPA NF-1 (RASopatie)   |                                 | GRUPA SCHWANNOMATOZ   |
| NF-1 to jedna z najczęstszych ch. rzadkich   | częstość                        | choroby b. rzadkie (Nf2-SWN) i ultraradkie (nonNf2 SWN)   |
| przewlekły, względnie „łagodny”<br>(z wyjątkiem OPG większość problemów >10 r.ż.<br>i w dorosłości)  | przebieg                        | przewlekły, powikłany niepełnosprawnością złożoną<br>(U DZIECI - szybszy i ciężki)  |
| ONKO(neuro)CHIRURGICZNE, ortopedyczne,<br>angiologiczne, „internistyczne”<br>psychiatryczne/PSYCHOLOGICZNE/<br>EDUKACYJNE, rehabilitacyjne<br>(op. wielospecjalistyczna: dysfiguracja z<br>neuropatią, nowotwory, kifoskolioza, tętniaki,<br>jaskra, kalectwo) | problemy/opieka                 | NEURO(onko)CHIRURGICZNE, AUDIOLOGICZNE,<br>neurologiczne, okulistyczne psychiatryczne/<br>psychologiczne/<br>EDUKACYJNE/SPOŁECZNE (izolacja)<br>(op. długoterminowa: głuchota, niedowidzenie,<br>porażenia, padaczka, świąd, ból, kalectwo) |
| nerwiakowłókniaki (PNF [!], NFM), OPG  | nowotwory                       | OPONIAKI (atypowe oczodołu!), ependymoma,<br>astrocytoma, schwannoma ([!] VS)   |
| MPNST (8%), BRCA (!), GIST, Pheo, rakowiak,<br>białaczkę (JMML)  | ryzyko nowotworów<br>złośliwych | MPNST (?małe), złośliwe glejaki (-GMF?) po RTX (!)  |




# Dlaczego neurofibromatozy to ważna grupa chorób rzadkich?




 Choroby **PIERWOTNIE nowotworowe** (ale dominują **NOWOTWORY ŁAGODNE**, a nie **złośliwe**)

 Zróżnicowane objawy i **wybitnie zmienna ekspresja** kliniczna, nawet w jednej rodzinie (z tym samym wariantem patogennym)

 **100% penetracja** wariantu patogennego, ale wybitna **zależność** ekspresji klinicznej od **wieku chorego**

 **NF-1** to jedna z (naj)częstszych monogenowych chorób człowieka (na całym świecie podobna zapadalność)

 Postaci **MOZAIKOWE**, alleliczne oraz mimikra kliniczna i **skomplikowana genetyka** NF

 Trudności diagnostyczne związane z kardynalnym objawem NF, jakim są **skórne PLAMY KAWY Z MLEKIEM** (CALs), występujące powszechnie także u osób

~~zdrowych i w innych jednostkach nozologicznych~~

Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



W okresie noworodkowym pojedyncze CALs występują:



z częstością 2.5% u rasy kaukaskiej



18% Afroamerykanów (US), przy czym u 8% noworodków rasy negroidalnej występuje >2 CALs



We wczesnym dzieciństwie pojawiają się u 13% rasy kaukaskiej i 27% negroidalnej



W wieku szkolnym stwierdzamy je u >30% dzieci rasy kaukaskiej



U mniej niż 1% zdrowych dzieci stwierdza się 3 lub więcej plam



- jednak 1 lub 2 CALs powszechnie występują u zdrowych dzieci i osób dorosłych rasy kaukaskiej (nawet do 40-60% populacji)



# CHOROBY Z CAL

ogółem ponad **120** zespołów klinicznych wg OMIM\*

PLAMY CAL MAJĄ ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE

CALs są cechą fenotypu

NEUROFIBROMATOZY  
I POCHODNE IM  
RASOPATIE

INNE  
RASOPATIE  
I ZESPOŁY O  
ZBLIŻONYM  
OBRAZIE  
KLINICZNYM

FAKOMATOZY  
I ZESPOŁY O  
ZBLIŻONYM  
OBRAZIE  
KLINICZNYM

INNE CHOROBY  
W KTÓRYCH  
CAL STANOWIĄ  
CZĘSTY OBJAW

CHOROBY  
W KTÓRYCH  
MOGĄ  
POJAWIĆ SIĘ  
CAL

Opracowanie własne Autora





Karwacki M.: 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



## PLAMY KAWY Z MLEKIEM (CALs) a ... ... wiek rozpoznania



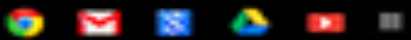
Zdrowy (CZY  
NIE?)  
noworodek  
z CALs?!



*Co to znaczy nie  
wiadomo!?*  
*Co jest mojemu  
dziecku?!*









N F - 1 ! ! !



# Skutki mutacji w genie *Nf1*

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231  
M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny, 2019, 48(3):152-172



Grafika własna Autora

OUN- ośrodkowy układ nerwowy, OPG – glejaki nerwu wzrokowego,  
NFM – nerwiakowłókniak, PNF – **nerwiakowłókniak splotowaty**,  
MPSNST - złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (mięsaki),  
BRCA – rak piersi, RMS - rhabdomyosarcoma

# Skutki mutacji w genie *Nf1*

Dysfunkcja/wyłączenie NEUROFIBROMINY



### NF1 SYMPTOMS:

- seizures
- brain blood vessel defects
- headaches
- brain tumors
- learning disabilities
- macrocephaly - oversized head
- optic glioma (tumor of the nerve)
- Lisch nodules (benign pigmented tumors in the iris)
- speech impairments
- high blood pressure
- freckling (where skin meets skin: armpits, groin, under the breasts)
- neurofibroma (may appear anywhere on skin)
- scoliosis (abnormal curvature of the spine)
- digestive tract neurofibromas (may cause pain, vomiting, chronic constipation or diarrhea)
- café au lait spots (similar to dark birthmarks - may occur anywhere)
- early or delayed puberty (neurofibromas may increase in size and number and may also occur during pregnancy)
- pseudarthrosis (failure of a fracture to heal)
- knock-knees or bowlegs (genuvalgum or genuvarum)
- bone deformities

Other complications may include delay in learning to talk or walk, short stature, poor school performance, increase in size and number of tumors during pregnancy, severe itching, psychosocial burdens, and cancer.

Source: NF, Inc.

Grafika własna Autora

OUN- ośrodkowy układ nerwowy, OPG – glejaki nerwu wzrokowego,  
NFM – nerwiakowłókniak, PNF – nerwiakowłókniak spłotowaty,  
MPSNST - złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (mięśaki),  
BRCA – rak piersi, RMS - rhabdomyosarcoma



# Skutki mutacji w genie *Nf1*

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231  
M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny, 2019, 48(3):152-172



OUN- ośrodkowy układ nerwowy, OPG – glejaki nerwu wzrokowego,  
NFM – nerwiakowłókniak, PNF – **nerwiakowłókniak splotowaty**,  
MPSNST - złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (mięsaki),  
BRCA – rak piersi, RMS - rhabdomyosarcoma

# Skutki mutacji w genie *Nf1*

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231  
M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny, 2019, 48(3):152-172

Dysfunkcja/wyłączenie **NEUROFIBROMINY**

## **NOWOTWORZENIE**

łagodne guzy ośtonkowe (**NFM, PNF**)

**Wysokozróżnicowane** glejaki OUN, OPG

Mięsaki (**MPSNST!**; **RMS**) i inne nowotwory złośliwe (**BRCA!**)

# Skutki mutacji w genie *Nf1*

Dysfunkcja/wyłączenie NEUROFIBROMINY

## NOWOTWORZENIE

łagodne guzy osłonkowe (NFM, PNF)

wysokozróżnicowane glejaki OUN, OPG

Mięsaki (MPSNST!; RMS) i inne nowotwory złośliwe (BRCA!)

## ZABURZENIA ROZWOJU MÓZGU

Procesy zapamiętywania i uczenia się

Zdolność myślenia abstrakcyjnego

Zab. zachowania (spektrum autyzmu – ADHD-like)

# Skutki mutacji w genie *Nf1*

Dysfunkcja/wyłączenie NEUROFIBROMINY

## NOWOTWORZENIE

łagodne guzy ośłonkowe (NFM, PNF)

wysokozróżnicowane glejaki OUN, OPG

Mięsaki (MPSNST!; RMS) i inne nowotwory złośliwe (BRCA!)

## ZABURZENIA ROZWOJU MÓZGU

Procesy zapamiętywania i uczenia się

Zdolność myślenia abstrakcyjnego

Zab. zachowania (spektrum autyzmu – ADHD-like)

## ZABURZENIA ROZWOJU TKANKI ŁACZNEJ

Dysplazja kostna z zab. tworzenia macierzy

Dysfunkcja aparatu więzadłowego stawów

Zab. śródbłonna naczyniowego (tętniaki)

## Ważniejsze inne

Niskorosłość złożona, przedwczesne/opóźnione dojrzewanie (M/K) i przedwczesne przekwitanie (K), nieistotne wady serca, ...

# NEUROFIBROMATOZA t. 1.: od objawu (CALs) do powikłań?

Objawy NF-1 w zależności od wieku



Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny... ..młodzieńczy

D o r o s ł o ś ć

MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (mięsak)

GIST – guzy podścielikowe przewodu pokarmowego

Pheo – guz chromochłonny

Glejak o małej (LG) lub dużej (HG) złośliwości

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172

# NEUROFIBROMATOZA t. 1.: od objawu (CALs) do powikłań?

Objawy NF-1 w zależności od wieku

## Plamy CAL

Nerwiakowłókniaki splotowate

Stawy rzekome podudzi

Dysplazja kostna (piszczel)



Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny... ..młodzieńczy

D o r o s ł o ś ć

MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (mięsak)

GIST – guzy podścielikowe przewodu pokarmowego

Pheo – guz chromochłonny

Glejaki o małej (LG) lub dużej (HG) złośliwości

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172

# NEUROFIBROMATOZA t. 1.: od objawu (CALs) do powikłań?

Objawy NF-1 w zależności od wieku

## Plamy CAL

Nerwiakowłókniaki splotowate

Stawy rzekome podudzi

Dysplazja kostna (piszczel)



Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny... ..młodzieńczy

D o r o s ł o ś ć

Zaburzenia rozwojowe (mowa)

Trudności edukacyjne

Spektrum autyzmu (Asperger)

Zab. ADHD podobne i skupienia uwagi

Glejaki nerwów wzrokowych

MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (mięsak)

GIST – guzy podścielikowe przewodu pokarmowego

Pheo – guz chromochłonny

Glejaki o małej (LG) lub dużej (HG) złośliwości

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172

# NEUROFIBROMATOZA t. 1.: od objawu (CALs) do powikłań?

Objawy NF-1 w zależności od wieku

## Plamy CAL

Nerwiakowłókniaki splotowate  
Stawy rzekome podudzi  
Dysplazja kostna (piszczel)

Glejaki mózgu „Low Grade –LG”  
Guzki Lischa  
Nakrapianie pach i pachwin  
Kifoskolioza (garb)  
Nerwiakowłókniaki okołokręgosłupowe  
Nerwiakowłókniaki skórne  
Nerwiakowłókniaki splotowate (?)

Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny...

...młodzieńczy

D o r o s ł o ś ć

Zaburzenia rozwojowe (mowa)

Trudności edukacyjne

Spektrum autyzmu (Asperger)

Zab. ADHD podobne i skupienia uwagi

Glejaki nerwów wzrokowych



MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (mięsak)

GIST – guzy podścielikowe przewodu pokarmowego

Pheo – guz chromochłonny

Glejaki o małej (LG) lub dużej (HG) złośliwości

Karwacki M W, et al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172



# NEUROFIBROMATOZA t. 1.: od objawu (CALs) do powikłań?

Objawy NF-1 w zależności od wieku

## Plamy CAL

Nerwiakowłókniaki splotowate  
Stawy rzekome podudzi  
Dysplazja kostna (piszczel)

Glejaki mózgu „Low Grade –LG”  
Guzki Lischa  
Nakrapianie pach i pachwin  
Kifoskolioza (garb)  
Nerwiakowłókniaki okołokręgosłupowe  
Nerwiakowłókniaki skórne  
Nerwiakowłókniaki splotowate (?)

Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny... ..młodzieńczy

D o r o s ł o ś ć

Zaburzenia rozwojowe (mowa)  
Trudności edukacyjne  
Spektrum autyzmu (Asperger)  
Zab. ADHD podobne i skupienia uwagi  
Glejaki nerwów wzrokowych

MPNST  
Rak piersi  
Glejaki mózgu LG => Glejaki HG  
GIST, Pheo,...  
Tętniaki



MPNST – złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych (mięsak)  
GIST – guzy podścielikowe przewodu pokarmowego  
Pheo – guz chromochłonny  
Glejaki o małej (LG) lub dużej (HG) złośliwości

Karwacki M W, at al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231

M.W. Karwacki i wsp.; Przegląd Pediatryczny; 2019, 48(3):152-172

# Dlaczego dorośli z NF-1 mogą być ważniejsi niż dzieci?



Diaz E, Bergqvist C, Peiffer B, et al. In-hospital clinical features, morbidity and mortality of patients with neurofibromatosis 1 in France: a nationwide, population-based retrospective cohort study. J Invest Dermatol. Published online May 29, 2023. doi:10.1016/j.jid.2023.04.034



In a nationwide, 2023 retrospective cohort study using the French hospital administrative database showed that among NF-1 patients:



**22.9%** were diagnosed with a **comorbidity** or NF1-associated **complication** or disease

10.9% had neuropathic/neurologic issues, 5.4% had orthopedic problems, and 3% had pain



**22.8%** of patients were diagnosed with **neoplasms (10x)**, which were mostly **benign (15.5%)**



**9.1%** of NF1 patients were diagnosed with **cancer**

most commonly of the central nervous system (1.9%), mesothelial and soft tissues (1.7%), digestive organs (1.6%), and peripheral nerves and autonomic nervous system (1.2%)



**BREAST CANCER** had the highest standardized incidence ratio (SIR) among patients aged **30-39** years, with nearly a 5-fold increase



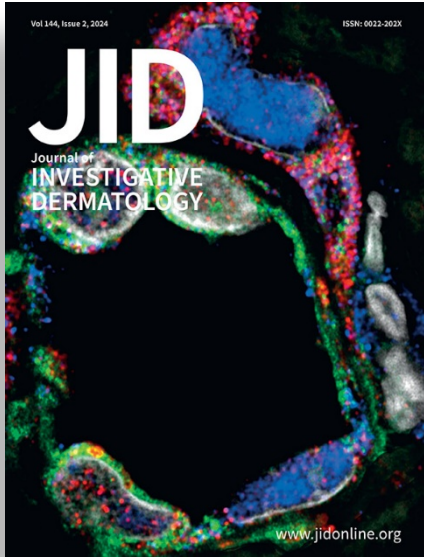
Mortality was increased in patients with NF1, with a standardized **mortality ratio of 4.14** (95% CI, 3.71-4.56)

# Dlaczego dorośli z NF-1 mogą być ważniejsi niż dzieci?



Diaz E, Bergqvist C, Peiffer B, et al. In-hospital clinical features, morbidity and mortality of patients with neurofibromatosis 1 in France: a nationwide, population-based retrospective cohort study. J Invest Dermatol. Published online May 29, 2023. doi:10.1016/j.jid.2023.04.034

## NF-1 to podstępna, ale NIE KONIECZNIE ciężka choroba...



In a nationwide, 2023 retrospective cohort study using the French hospital administrative database showed that among NF-1 patients:



**22.9%** were diagnosed with a **comorbidity** or NF1-associated **complication** or disease

10.9% had neuropathic/neurologic issues, 5.4% had orthopedic problems, and 3% had pain



**22.8%** of patients were diagnosed with **neoplasms (10x)**, which were mostly **benign (15.5%)**



**9.1%** of NF1 patients were diagnosed with **cancer**

most commonly of the central nervous system (1.9%), mesothelial and soft tissues (1.7%), digestive organs (1.6%), and peripheral nerves and autonomic nervous system (1.2%)



**BREAST CANCER** had the highest standardized incidence ratio (SIR) among patients aged **30-39** years, with nearly a 5-fold increase



Mortality was increased in patients with NF1, with a standardized **mortality ratio of 4.14** (95% CI, 3.71-4.56)

# Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w NF-1



Elina Uusitalo, Matti Rantanen, Roope A. Kallionpää, Minna Pöyhönen, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, Vincent M. Riccardi, Eero Pukkala, Janne Pitkääniemi, Sirkku Peltonen, Juha Peltonen, Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, Journal of Clinical Oncology 2016 34:17, 1978-1986

**Table 3.** Observed and Expected Numbers of Cancer Cases and SIRs With 95% CIs Among Finnish Patients With NF1 from 1987 to 2012, by Cancer Type

| Primary Cancer Type               | ICD-10 Code            | Observed | Expected | SIR   | 95% CI         | P      |
|-----------------------------------|------------------------|----------|----------|-------|----------------|--------|
| All sites                         | All*                   | 244      | 48.5     | 5.03  | 4.42 to 5.71   | < .001 |
| NF1 specific                      |                        |          |          |       |                |        |
| Brain, CNS                        | C70-72, D32-33, D42-43 | 91       | 2.43     | 37.5  | 30.2 to 46.0   | < .001 |
| Soft tissues                      | C48-49                 | 17       | 0.39     | 43.5  | 25.4 to 69.7   | < .001 |
| Autonomic nervous system          | C47                    | 46       | 0.03     | 1,490 | 1,091 to 1,987 | < .001 |
| All sites excluding NF1 specific  |                        | 90       | 45.6     | 1.97  | 1.59 to 2.41   | < .001 |
| Male                              |                        | 38       | 19.4     | 1.96  | 1.40 to 2.65   | < .001 |
| Female                            |                        | 52       | 26.2     | 1.98  | 1.49 to 2.57   | < .001 |
| Mouth, pharynx                    | C00-14                 | 3        | 0.93     | 3.21  | 0.66 to 9.39   | .11    |
| Digestive organs                  | C15-26                 | 15       | 8.19     | 1.83  | 1.02 to 3.02   | .03    |
| Respiratory organs                | C30-39                 | 5        | 3.99     | 1.25  | 0.41 to 2.93   | .80    |
| Breast                            | C50                    | 31       | 10.2     | 3.04  | 2.06 to 4.31   | < .001 |
| Female genital organs             | C51-58                 | 2        | 3.56     | 0.56  | 0.07 to 2.03   | .57    |
| Male genital organs               | C60-63                 | 10       | 6.13     | 1.63  | 0.78 to 3.00   | .17    |
| Urinary organs                    | C64-68                 | 2        | 2.83     | 0.71  | 0.09 to 2.56   | .85    |
| Melanoma of skin                  | C43                    | 3        | 1.90     | 1.58  | 0.32 to 4.60   | .67    |
| Skin, nonmelanoma                 | C44                    | 1        | 1.26     | 0.80  | 0.02 to 4.44   | .83    |
| Eye                               | C69                    | 1        | 0.11     | 8.79  | 0.22 to 49.0   | .25    |
| Thyroid gland                     | C73                    | 3        | 1.11     | 2.71  | 0.56 to 7.93   | .18    |
| Other endocrine glands            | C74-75                 | 2        | 0.08     | 24.4  | 2.95 to 88.0   | < .001 |
| Adrenal medulla                   | C74.1                  | 2        | 0.03     | 74.3  | 9.00 to 268    | < .001 |
| Lymphoid and hematopoietic tissue | C81-96                 | 5        | 4.2      | 1.19  | 0.39 to 2.78   | .88    |
| Ill-defined or unknown            | C76, C80               | 7        | 0.85     | 8.21  | 3.3 to 16.9    | < .001 |
| MPNST                             | 9540/3, 9560/3†        | 58       | 0.03     | 2,056 | 1,561 to 2,658 | < .001 |
| GIST                              | 8936†                  | 3        | 0.09     | 34.2  | 7.04 to 99.8   | < .001 |
| Malignant fibrous histiocytoma    | 8830/3†                | 3        | 0.06     | 51.2  | 10.6 to 150    | < .001 |
| Rhabdomyosarcoma                  | 8900/3†                | 1        | 0.02     | 45.3  | 1.15 to 253    | .001   |

NOTE. C47, C48-49, and C70-72 are here referred to as NF1-specific cancer sites. ICD-O-3 coding is used to further analyze the cancer types observed. Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NF1, neurofibromatosis type 1. SIR, standardized incidence ratio.

\*All sites: C00-96, D32-33, D42-43.

†ICD-O-3 codes. These cases are also included in ICD-10 classes above.



# Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w NF-1



Elina Uusitalo, Matti Rantanen, Roope A. Kallionpää, Minna Pöyhönen, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, Vincent M. Riccardi, Eero Pukkala, Janne Pitkääniemi, Sirkku Peltonen, Juha Peltonen, Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, Journal of Clinical Oncology 2016 34:17, 1978-1986

**Table 3.** Observed and Expected Numbers of Cancer Cases and SIRs With 95% CIs Among Finnish Patients With NF1 from 1987 to 2012, by Cancer Type

| Primary Cancer Type               | ICD-10 Code            | Observed | Expected | SIR   | 95% CI         | P      |
|-----------------------------------|------------------------|----------|----------|-------|----------------|--------|
| All sites                         | All*                   | 244      | 48.5     | 5.03  | 4.42 to 5.71   | < .001 |
| NF1 specific                      |                        |          |          |       |                |        |
| Brain, CNS                        | C70-72, D32-33, D42-43 | 91       | 2.43     | 37.5  | 30.2 to 46.0   | < .001 |
| Soft tissues                      | C48-49                 | 17       | 0.39     | 43.5  | 25.4 to 69.7   | < .001 |
| Autonomic nervous system          | C47                    | 46       | 0.03     | 1,490 | 1,091 to 1,987 | < .001 |
| All sites excluding NF1 specific  |                        | 90       | 45.6     | 1.97  | 1.59 to 2.41   | < .001 |
| Male                              |                        | 38       | 19.4     | 1.96  | 1.40 to 2.65   | < .001 |
| Female                            |                        | 52       | 26.2     | 1.98  | 1.49 to 2.57   | < .001 |
| Mouth, pharynx                    | C00-14                 | 3        | 0.93     | 3.21  | 0.66 to 9.39   | .11    |
| Digestive organs                  | C15-26                 | 15       | 8.19     | 1.83  | 1.02 to 3.02   | .03    |
| Respiratory organs                | C30-39                 | 5        | 3.99     | 1.25  | 0.41 to 2.93   | .80    |
| Breast                            | C50                    | 31       | 10.2     | 3.04  | 2.06 to 4.31   | < .001 |
| Female genital organs             | C51-58                 | 2        | 3.56     | 0.56  | 0.07 to 2.03   | .57    |
| Male genital organs               | C60-63                 | 10       | 6.13     | 1.63  | 0.78 to 3.00   | .17    |
| Urinary organs                    | C64-68                 | 2        | 2.83     | 0.71  | 0.09 to 2.56   | .85    |
| Melanoma of skin                  | C43                    | 3        | 1.90     | 1.58  | 0.32 to 4.60   | .67    |
| Skin, nonmelanoma                 | C44                    | 1        | 1.26     | 0.80  | 0.02 to 4.44   | .83    |
| Eye                               | C69                    | 1        | 0.11     | 8.79  | 0.22 to 49.0   | .25    |
| Thyroid gland                     | C73                    | 3        | 1.11     | 2.71  | 0.56 to 7.93   | .18    |
| Other endocrine glands            | C74-75                 | 2        | 0.08     | 24.4  | 2.95 to 88.0   | < .001 |
| Adrenal medulla                   | C74.1                  | 2        | 0.03     | 74.3  | 9.00 to 268    | < .001 |
| Lymphoid and hematopoietic tissue | C81-96                 | 5        | 4.2      | 1.19  | 0.39 to 2.78   | .88    |
| Ill-defined or unknown            | C76, C80               | 7        | 0.85     | 8.21  | 3.3 to 16.9    | < .001 |
| MPNST                             | 9540/3, 9560/3†        | 58       | 0.03     | 2,056 | 1,561 to 2,658 | < .001 |
| GIST                              | 8936†                  | 3        | 0.09     | 34.2  | 7.04 to 99.8   | < .001 |
| Malignant fibrous histiocytoma    | 8830/3†                | 3        | 0.06     | 51.2  | 10.6 to 150    | < .001 |
| Rhabdomyosarcoma                  | 8900/3†                | 1        | 0.02     | 45.3  | 1.15 to 253    | .001   |

NOTE. C47, C48-49, and C70-72 are here referred to as NF1-specific cancer sites. ICD-O-3 coding is used to further analyze the cancer types observed.

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NF1, neurofibromatosis type 1

\*All sites: C00-96, D32-33, D42-43.

†ICD-O-3 codes. These cases are also included in ICD-10 classes above.

SIR, standardized incidence ratio.



# Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w NF-1



Elina Uusitalo, Matti Rantanen, Roope A. Kallionpää, Minna Pöyhönen, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, Vincent M. Riccardi, Eero Pukkala, Janne Pitkääniemi, Sirkku Peltonen, Juha Peltonen, Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, Journal of Clinical Oncology 2016 34:17, 1978-1986

**Table 3.** Observed and Expected Numbers of Cancer Cases and SIRs With 95% CIs Among Finnish Patients With NF1 from 1987 to 2012, by Cancer Type

| Primary Cancer Type               | ICD-10 Code            | Observed | Expected | SIR   | 95% CI         | P      |
|-----------------------------------|------------------------|----------|----------|-------|----------------|--------|
| All sites                         | All*                   | 244      | 48.5     | 5.03  | 4.42 to 5.71   | < .001 |
| NF1 specific                      |                        |          |          |       |                |        |
| Brain, CNS                        | C70-72, D32-33, D42-43 | 91       | 2.43     | 37.5  | 30.2 to 46.0   | < .001 |
| Soft tissues                      | C48-49                 | 17       | 0.39     | 43.5  | 25.4 to 69.7   | < .001 |
| Autonomic nervous system          | C47                    | 46       | 0.03     | 1,490 | 1,091 to 1,987 | < .001 |
| All sites excluding NF1 specific  |                        | 90       | 45.6     | 1.97  | 1.59 to 2.41   | < .001 |
| Male                              |                        | 38       | 19.4     | 1.96  | 1.40 to 2.65   | < .001 |
| Female                            |                        | 52       | 26.2     | 1.98  | 1.49 to 2.57   | < .001 |
| Mouth, pharynx                    | C00-14                 | 3        | 0.93     | 3.21  | 0.66 to 9.39   | .11    |
| Digestive organs                  | C15-26                 | 15       | 8.19     | 1.83  | 1.02 to 3.02   | .03    |
| Respiratory organs                | C30-39                 | 5        | 3.99     | 1.25  | 0.41 to 2.93   | .80    |
| Breast                            | C50                    | 31       | 10.2     | 3.04  | 2.06 to 4.31   | < .001 |
| Female genital organs             | C51-58                 | 2        | 3.56     | 0.56  | 0.07 to 2.03   | .57    |
| Male genital organs               | C60-63                 | 10       | 6.13     | 1.63  | 0.78 to 3.00   | .17    |
| Urinary organs                    | C64-68                 | 2        | 2.83     | 0.71  | 0.09 to 2.56   | .85    |
| Melanoma of skin                  | C43                    | 3        | 1.90     | 1.58  | 0.32 to 4.60   | .67    |
| Skin, nonmelanoma                 | C44                    | 1        | 1.26     | 0.80  | 0.02 to 4.44   | .83    |
| Eye                               | C69                    | 1        | 0.11     | 8.79  | 0.22 to 49.0   | .25    |
| Thyroid gland                     | C73                    | 3        | 1.11     | 2.71  | 0.56 to 7.93   | .18    |
| Other endocrine glands            | C74-75                 | 2        | 0.08     | 24.4  | 2.95 to 88.0   | < .001 |
| Adrenal medulla                   | C74.1                  | 2        | 0.03     | 74.3  | 9.00 to 268    | < .001 |
| Lymphoid and hematopoietic tissue | C81-96                 | 5        | 4.2      | 1.19  | 0.39 to 2.78   | .88    |
| Ill-defined or unknown            | C76, C80               | 7        | 0.85     | 8.21  | 3.3 to 16.9    | < .001 |
| MPNST                             | 9540/3, 9560/3†        | 58       | 0.03     | 2,056 | 1,561 to 2,658 | < .001 |
| GIST                              | 8936†                  | 3        | 0.09     | 34.2  | 7.04 to 99.8   | < .001 |
| Malignant fibrous histiocytoma    | 8830/3†                | 3        | 0.06     | 51.2  | 10.6 to 150    | < .001 |
| Rhabdomyosarcoma                  | 8900/3†                | 1        | 0.02     | 45.3  | 1.15 to 253    | .001   |

NOTE. C47, C48-49, and C70-72 are here referred to as NF1-specific cancer sites. ICD-O-3 coding is used to further analyze the cancer types observed. Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NF1, neurofibromatosis type 1. SIR, standardized incidence ratio.

\*All sites: C00-96, D32-33, D42-43.

†ICD-O-3 codes. These cases are also included in ICD-10 classes above.



# Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w NF-1



Elina Uusitalo, Matti Rantanen, Roope A. Kallionpää, Minna Pöyhönen, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, Vincent M. Riccardi, Eero Pukkala, Janne Pitkääniemi, Sirkku Peltonen, Juha Peltonen, Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, Journal of Clinical Oncology 2016 34:17, 1978-1986

**Table 3.** Observed and Expected Numbers of Cancer Cases and SIRs With 95% CIs Among Finnish Patients With NF1 from 1987 to 2012, by Cancer Type

| Primary Cancer Type               | ICD-10 Code            | Observed | Expected | SIR   | 95% CI         | P      |
|-----------------------------------|------------------------|----------|----------|-------|----------------|--------|
| All sites                         | All*                   | 244      | 48.5     | 5.03  | 4.42 to 5.71   | < .001 |
| NF1 specific                      |                        |          |          |       |                |        |
| Brain, CNS                        | C70-72, D32-33, D42-43 | 91       | 2.43     | 37.5  | 30.2 to 46.0   | < .001 |
| Soft tissues                      | C48-49                 | 17       | 0.39     | 43.5  | 25.4 to 69.7   | < .001 |
| Autonomic nervous system          | C47                    | 46       | 0.03     | 1,490 | 1,091 to 1,987 | < .001 |
| All sites excluding NF1 specific  |                        | 90       | 45.6     | 1.97  | 1.59 to 2.41   | < .001 |
| Male                              |                        | 38       | 19.4     | 1.96  | 1.40 to 2.65   | < .001 |
| Female                            |                        | 52       | 26.2     | 1.98  | 1.49 to 2.57   | < .001 |
| Mouth, pharynx                    | C00-14                 | 3        | 0.93     | 3.21  | 0.66 to 9.39   | .11    |
| Digestive organs                  | C15-26                 | 15       | 8.19     | 1.83  | 1.02 to 3.02   | .03    |
| Respiratory organs                | C30-39                 | 5        | 3.99     | 1.25  | 0.41 to 2.93   | .80    |
| Breast                            | C50                    | 31       | 10.2     | 3.04  | 2.06 to 4.31   | < .001 |
| Female genital organs             | C51-58                 | 2        | 3.56     | 0.56  | 0.07 to 2.03   | .57    |
| Male genital organs               | C60-63                 | 10       | 6.13     | 1.63  | 0.78 to 3.00   | .17    |
| Urinary organs                    | C64-68                 | 2        | 2.83     | 0.71  | 0.09 to 2.56   | .85    |
| Melanoma of skin                  | C43                    | 3        | 1.90     | 1.58  | 0.32 to 4.60   | .67    |
| Skin, nonmelanoma                 | C44                    | 1        | 1.26     | 0.80  | 0.02 to 4.44   | .83    |
| Eye                               | C69                    | 1        | 0.11     | 8.79  | 0.22 to 49.0   | .25    |
| Thyroid gland                     | C73                    | 3        | 1.11     | 2.71  | 0.56 to 7.93   | .18    |
| Other endocrine glands            | C74-75                 | 2        | 0.08     | 24.4  | 2.95 to 88.0   | < .001 |
| Adrenal medulla                   | C74.1                  | 2        | 0.03     | 74.3  | 9.00 to 268    | < .001 |
| Lymphoid and hematopoietic tissue | C81-96                 | 5        | 4.2      | 1.19  | 0.39 to 2.78   | .88    |
| Ill-defined or unknown            | C76, C80               | 7        | 0.85     | 8.21  | 3.3 to 16.9    | < .001 |
| MPNST                             | 9540/3, 9560/3†        | 58       | 0.03     | 2,056 | 1,561 to 2,658 | < .001 |
| GIST                              | 8936†                  | 3        | 0.09     | 34.2  | 7.04 to 99.8   | < .001 |
| Malignant fibrous histiocytoma    | 8830/3†                | 3        | 0.06     | 51.2  | 10.6 to 150    | < .001 |
| Rhabdomyosarcoma                  | 8900/3†                | 1        | 0.02     | 45.3  | 1.15 to 253    | .001   |

NOTE. C47, C48-49, and C70-72 are here referred to as NF1-specific cancer sites. ICD-O-3 coding is used to further analyze the cancer types observed. Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NF1, neurofibromatosis type 1. SIR, standardized incidence ratio.

\*All sites: C00-96, D32-33, D42-43.

†ICD-O-3 codes. These cases are also included in ICD-10 classes above.



# Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w NF-1



Elina Uusitalo, Matti Rantanen, Roope A. Kallionpää, Minna Pöyhönen, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, Vincent M. Riccardi, Eero Pukkala, Janne Pitkääniemi, Sirkku Peltonen, Juha Peltonen, Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, Journal of Clinical Oncology 2016 34:17, 1978-1986

**Table 3.** Observed and Expected Numbers of Cancer Cases and SIRs With 95% CIs Among Finnish Patients With NF1 from 1987 to 2012, by Cancer Type

| Primary Cancer Type               | ICD-10 Code            | Observed | Expected | SIR   | 95% CI         | P      |
|-----------------------------------|------------------------|----------|----------|-------|----------------|--------|
| All sites                         | All*                   | 244      | 48.5     | 5.03  | 4.42 to 5.71   | < .001 |
| NF1 specific                      |                        |          |          |       |                |        |
| Brain, CNS                        | C70-72, D32-33, D42-43 | 91       | 2.43     | 37.5  | 30.2 to 46.0   | < .001 |
| Soft tissues                      | C48-49                 | 17       | 0.39     | 43.5  | 25.4 to 69.7   | < .001 |
| Autonomic nervous system          | C47                    | 46       | 0.03     | 1,490 | 1,091 to 1,987 | < .001 |
| All sites excluding NF1 specific  |                        | 90       | 45.6     | 1.97  | 1.59 to 2.41   | < .001 |
| Male                              |                        | 38       | 19.4     | 1.96  | 1.40 to 2.65   | < .001 |
| Female                            |                        | 52       | 26.2     | 1.98  | 1.49 to 2.57   | < .001 |
| Mouth, pharynx                    | C00-14                 | 3        | 0.93     | 3.21  | 0.66 to 9.39   | .11    |
| Digestive organs                  | C15-26                 | 15       | 8.19     | 1.83  | 1.02 to 3.02   | .03    |
| Respiratory organs                | C30-39                 | 5        | 3.99     | 1.25  | 0.41 to 2.93   | .80    |
| Breast                            | C50                    | 31       | 10.2     | 3.04  | 2.06 to 4.31   | < .001 |
| Female genital organs             | C51-58                 | 2        | 3.56     | 0.56  | 0.07 to 2.03   | .57    |
| Male genital organs               | C60-63                 | 10       | 6.13     | 1.63  | 0.78 to 3.00   | .17    |
| Urinary organs                    | C64-68                 | 2        | 2.83     | 0.71  | 0.09 to 2.56   | .85    |
| Melanoma of skin                  | C43                    | 3        | 1.90     | 1.58  | 0.32 to 4.60   | .67    |
| Skin, nonmelanoma                 | C44                    | 1        | 1.26     | 0.80  | 0.02 to 4.44   | .83    |
| Eye                               | C69                    | 1        | 0.11     | 8.79  | 0.22 to 49.0   | .25    |
| Thyroid gland                     | C73                    | 3        | 1.11     | 2.71  | 0.56 to 7.93   | .18    |
| Other endocrine glands            | C74-75                 | 2        | 0.08     | 24.4  | 2.95 to 88.0   | < .001 |
| Adrenal medulla                   | C74.1                  | 2        | 0.03     | 74.3  | 9.00 to 268    | < .001 |
| Lymphoid and hematopoietic tissue | C81-96                 | 5        | 4.2      | 1.19  | 0.39 to 2.78   | .88    |
| Ill-defined or unknown            | C76, C80               | 7        | 0.85     | 8.21  | 3.3 to 16.9    | < .001 |
| MPNST                             | 9540/3, 9560/3†        | 58       | 0.03     | 2,056 | 1,561 to 2,658 | < .001 |
| GIST                              | 8936†                  | 3        | 0.09     | 34.2  | 7.04 to 99.8   | < .001 |
| Malignant fibrous histiocytoma    | 8830/3†                | 3        | 0.06     | 51.2  | 10.6 to 150    | < .001 |
| Rhabdomyosarcoma                  | 8900/3†                | 1        | 0.02     | 45.3  | 1.15 to 253    | .001   |

NOTE. C47, C48-49, and C70-72 are here referred to as NF1-specific cancer sites. ICD-O-3 coding is used to further analyze the cancer types observed. Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NF1, neurofibromatosis type 1. SIR, standardized incidence ratio.

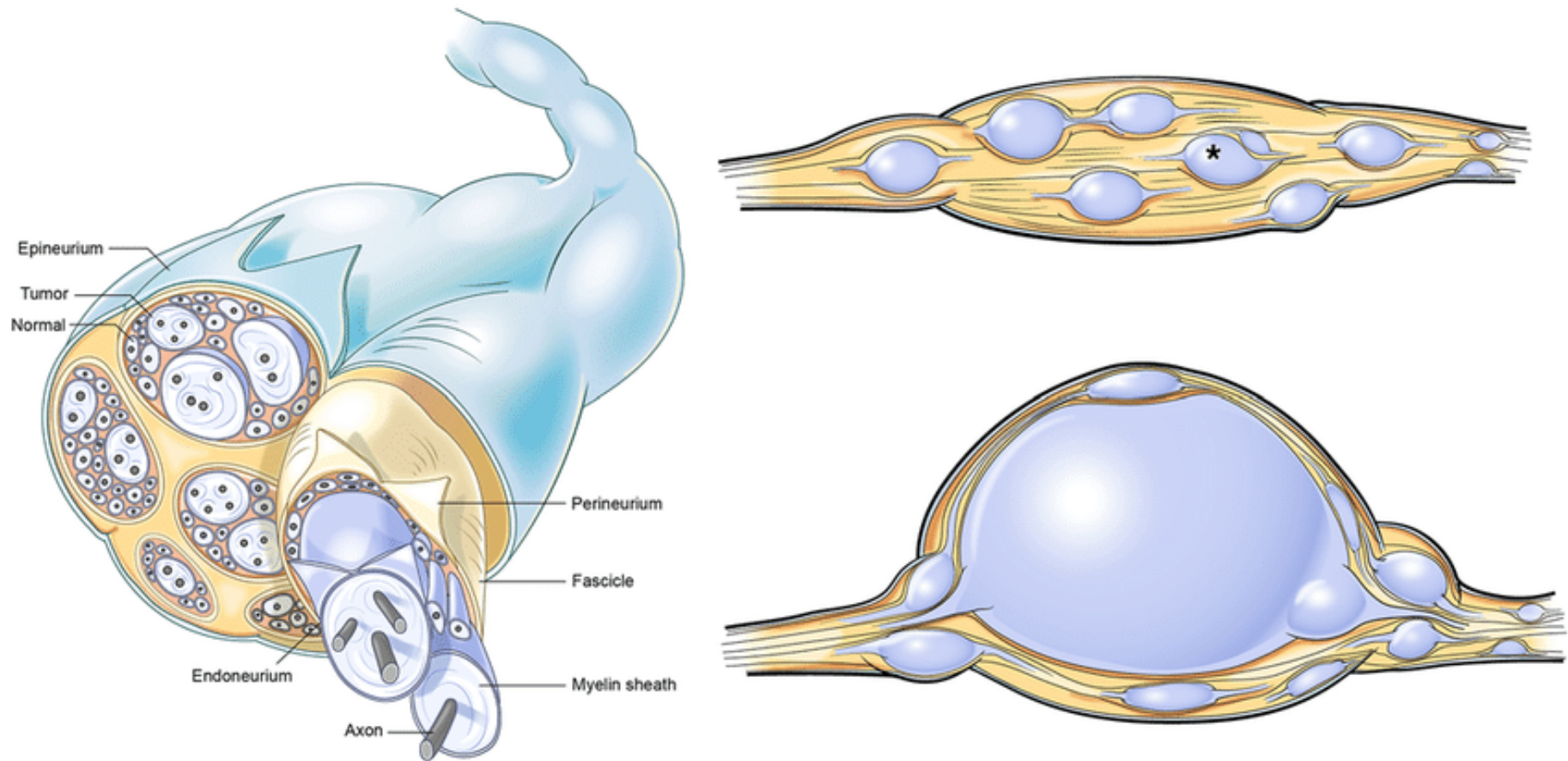
\*All sites: C00-96, D32-33, D42-43.

†ICD-O-3 codes. These cases are also included in ICD-10 classes above.





# Dlaczego dorośli z NF-1 mogą być ważniejsi niż dzieci?



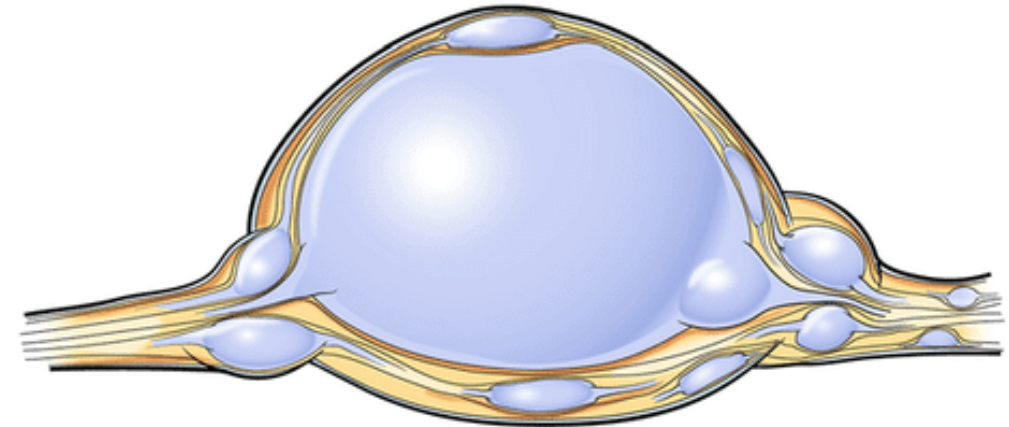
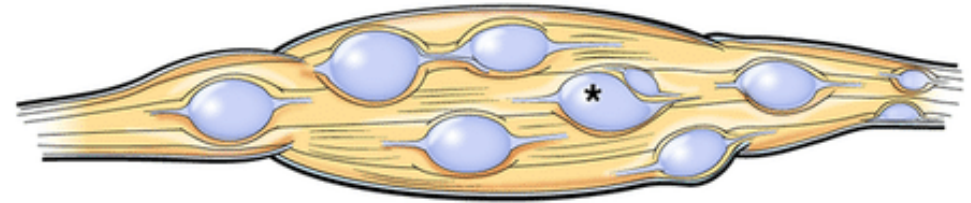
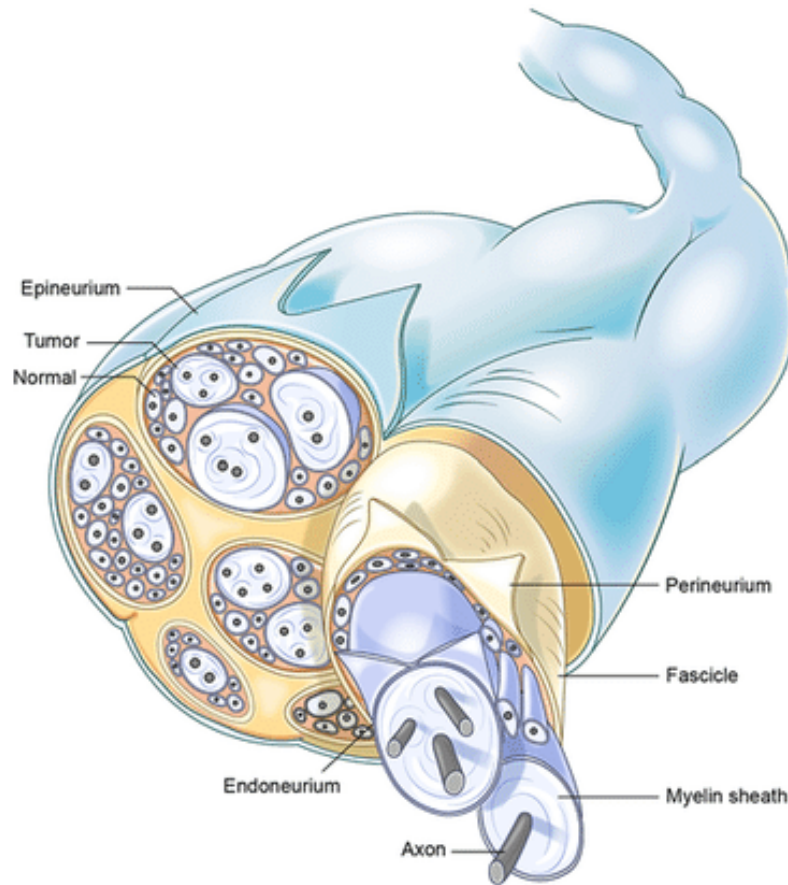
Nelson, Charlie & Dombi, Eva & Rosenblum, Jared & Miettinen, Markku & Lehky, Tanya & Whitcomb, Patricia & Hayes, Christina & Scott, Gretchen & Benzo, Sarah & Widemann, Brigitte & Chittiboia, Prashant. (2019). Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. Journal of Neurosurgery. 10.3171/2019.7.JNS191353.



# Dlaczego dorośli z NF-1 mogą być ważniejsi niż dzieci?



**NF-1 to podstępna, ale NIE KONIECZNIE ciężka choroba...**



Nelson, Charlie & Dombi, Eva & Rosenblum, Jared & Miettinen, Markku & Lehky, Tanya & Whitcomb, Patricia & Hayes, Christina & Scott, Gretchen & Benzo, Sarah & Widemann, Brigitte & Chittiboia, Prashant. (2019). Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. Journal of Neurosurgery. 10.3171/2019.7.JNS191353.



# ONKOLOG i chirurg w procesie decyzyjnym leczenia PN



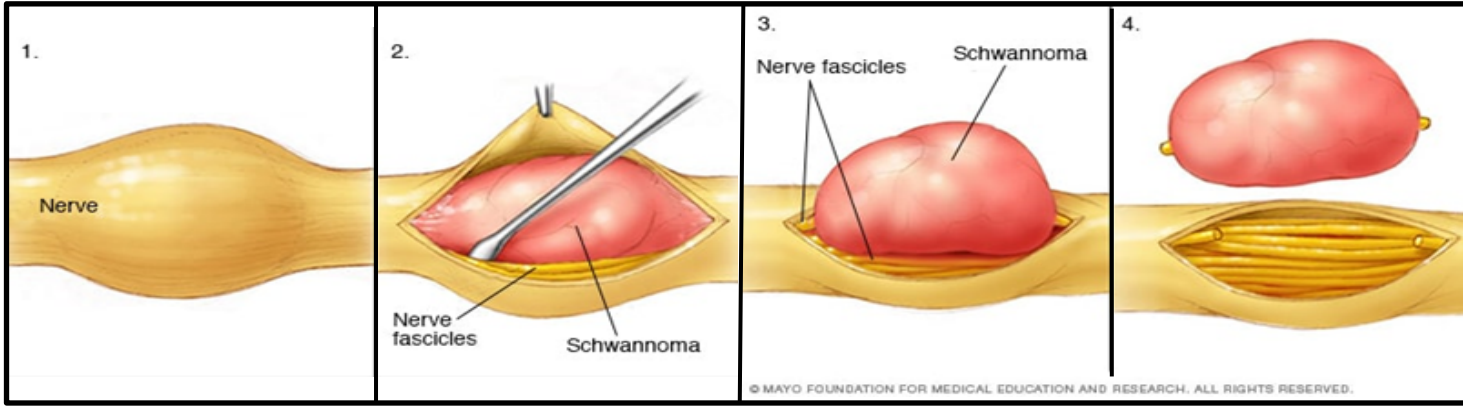
|     | Dermal<br>≥95%                              | Plexiform (PN)<br>25-50%                        | Atypical (ANF)<br>[ANNUBP] | MPNST<br>15.8%           |
|-----|---|---|----------------------------|--------------------------|
| (a) |   |   |                            |                          |
| (b) |   |   |                            |                          |
| (c) | <b>Pacjent z NF-1<br/>[Nf1(+)=n/Nf1(-)]</b> | <b>PN u pacjenta z NF-1<br/>[Nf1(-)/Nf1(-)]</b> |                            |                          |
| (d) | Appearance, pruritus                        | Appearance, pain, function loss,                | → malignant transformation |                          |
| (e) | Loss of <i>NF1</i>                          | Loss of <i>NF1</i>                              | + <i>CDKN2A</i> +          | <i>PRC2, P53, others</i> |

od NFM/PN  
do **MPNST**  
(przez ANNUBP)

# Onkolog i **CHIRURG** w procesie decyzyjnym leczenia NF-1/PN

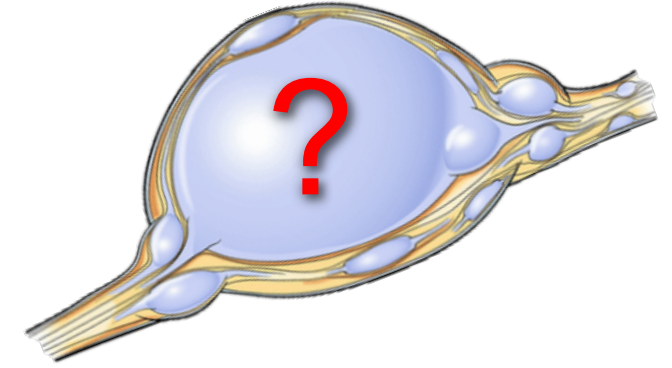


Woźniak W, Karwacki M. Is "watchful waiting" SUPERIOR to surgery in children with neurofibromatosis type 1 presenting with extracranial and extramedullary tumor mass at diagnosis? *Childs Nervous System*, 2008, 24(12): 1431-1436



**SWN**

VS.



© 1998-2024 Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER).

**PN (NF-1)**

## Chirurgiczne wycięcie otoczkowego GUZA ŁAGODNEGO: Schwannoma vs. Nerwiakowłókniak Splotowaty

Główne **OGRANICZENIA** w „rutynowym” **LECZENIU CHIRURGICZNYM** guzów łagodnych

- Chirurgia jest techniką obarczoną wieloma **POWIKŁANIAMI MIEJSCOWYMI**

(zniszczenia miejscowe tkanki macierzystej i otoczenia; **krwawienia okołożabiegowe**,  
dysfunkcje narządowe i funkcjonalne, zakażenia, bliznowacenie, oszpecenie itp.)

Obrazy i opracowanie własne Autora

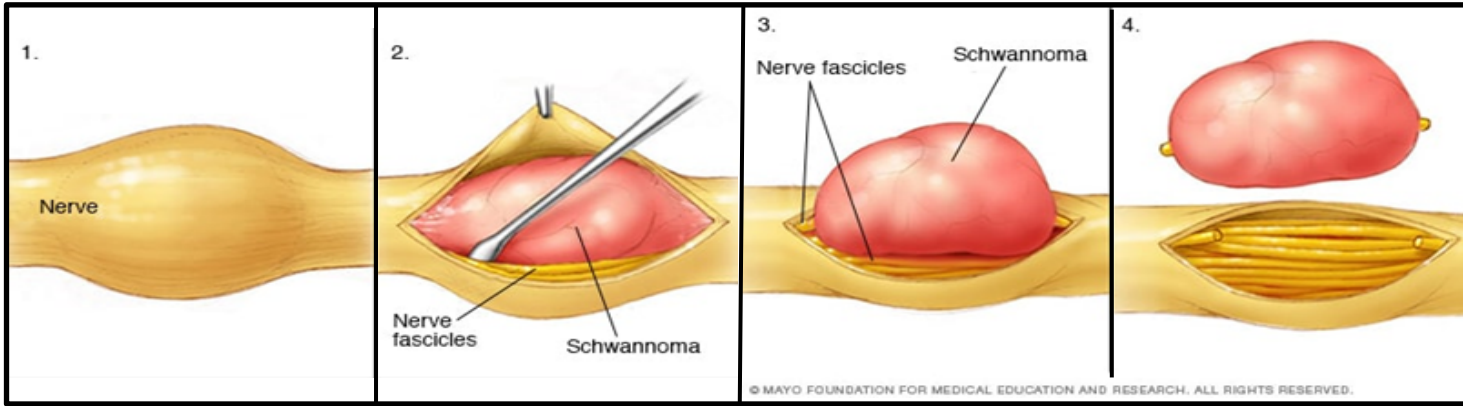
Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



# Onkolog i **CHIRURG** w procesie decyzyjnym leczenia NF-1/PN

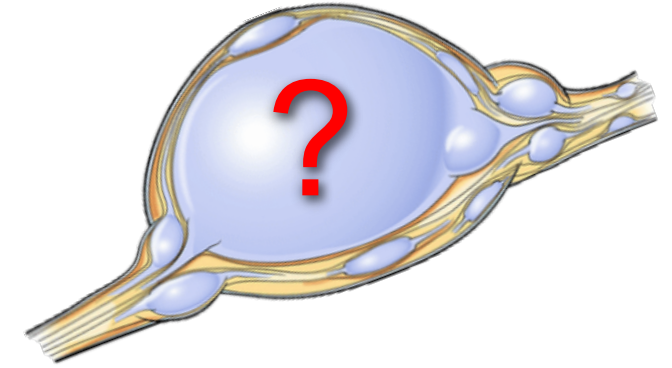


Woźniak W, Karwacki M. Is "watchful waiting" SUPERIOR to surgery in children with neurofibromatosis type 1 presenting with extracranial and extramedullary tumor mass at diagnosis? *Childs Nervous System*, 2008, 24(12): 1431-1436



**SWN**

VS.



© 1998-2024 Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER).

**PN (NF-1)**

## Chirurgiczne wycięcie otoczkowego GUZA ŁAGODNEGO: Schwannoma vs. Nerwiakowłókniak Splotowaty

Główne **OGRANICZENIA** w „rutynowym” **LECZENIU CHIRURGICZNYM** guzów łagodnych

- Chirurgia jest techniką obarczoną wieloma **POWIKŁANIAMI MIEJSCOWYMI** (zniszczenia miejscowe tkanki macierzystej i otoczenia; **krwawienia okołozabiegowe**, dysfunkcje narządowe i funkcjonalne, zakażenia, bliznowacenie, oszpecenie itp.)

- jednak **W PRZYPADKU GUZÓW OSŁONEK NERWÓW OBWODOWYCH (PN/SCN)** powikłaniem **zabiegów na pniach i splotach nerwowych** zawsze są przynajmniej **niedowłady**, a najczęściej także **porażenia** (np. kończyn), zab. **ruchomości**, z **dysfunkcją autonomiczną**, bólem **neuropatycznym** i zab. **czucia** oraz **koordynacji** oraz wiele innych

Obrazy i opracowanie własne Autora

Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



# Objawy Nf2-SWN w zależności od wieku (typowo od 16-22 r.ż.; niedostuch)



Glejaki HG (?)  
MPNST (??)

## Schwannoma n. przedsionkowego

Schwannoma n. czaszkowych

- MNOGIE oponiaki wewnątrzczaszkowe (LG)
- MNOGIE oponiaki wewnątrzkanałowe (LG)
- Gwiaździaki OUN (LG)
- Wyściółczaki rdzenia kręgowego (LG)

Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny

16-22 r.ż. (!)

Dorosłość

Plamy CAL (pojedyncze)

PSS „*Plaque skin Schwannoma*” (PN-podobne zmiany skórne jak w NF-1)

Schwannoma różnych okolic ciała

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.

Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.

Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.05.007>

Zmętnienie podtorebkowe soczewki i różne formy zaćmy  
Przerost barwnikowy siatkówki  
Hamartomaty siatkówki



Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



# Objawy Nf2-SWN w zależności od wieku (typowo od 16-22 r.ż.; niedostuch)



Glejaki HG (?)  
MPNST (??)

## Postać dziecięca Nf2-SWN:

zmiany oczne, guzy OUN i rdzenia, oponiaki w tym atypowe (oczodół), długo jednostronne VS, mnogie Schwannoma obwodowe i specyficzne skórne (PSS), padaczka, obj. neuropatyczne i porażenia, głuchota, itp. itd.

## Schwannoma n. przedsionkowego

Schwannoma n. czaszkowych

- MNOGIE oponiaki wewnątrzczaszkowe (LG)
- MNOGIE oponiaki wewnątrzkanałowe (LG)
- Gwiazdki OUN (LG)
- Wyściółczaki rdzenia kręgowego (LG)

Urodziny

Wczesne dzieciństwo

Okres szkolny

16-22 r.ż. (!)

Dorosłość

Plamy CAL (pojedyncze)

PSS „*Plaque skin Schwannoma*” (PN-podobne zmiany skórne jak w NF-1)

Schwannoma różnych okolic ciała

Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al.

Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: an international consensus recommendation.

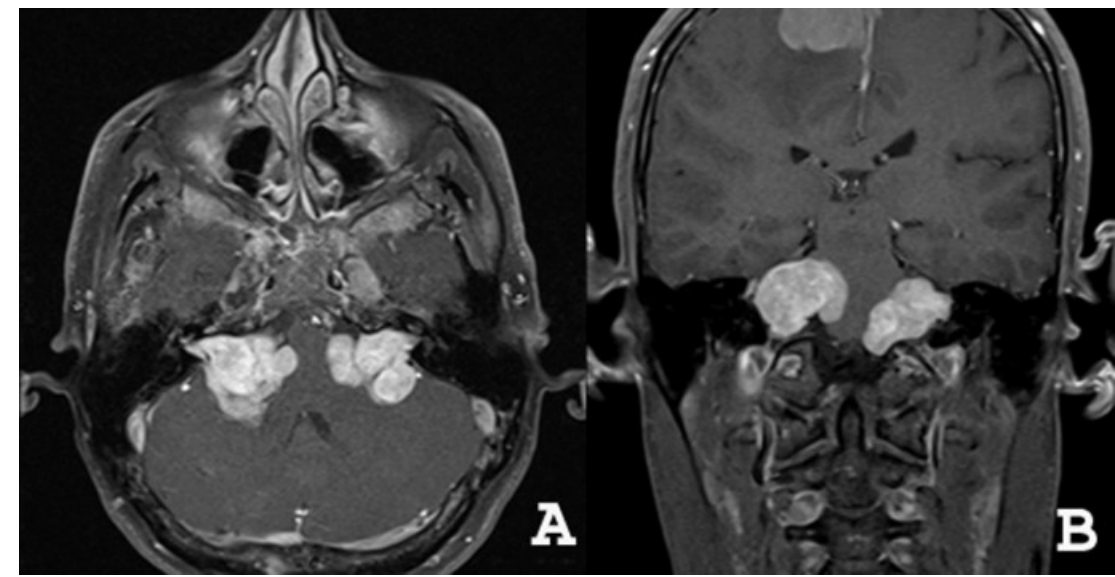
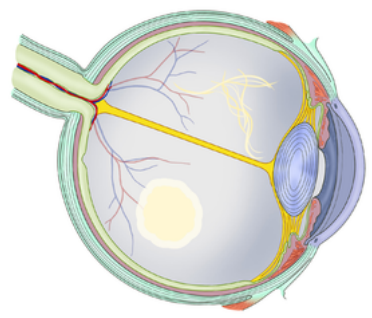
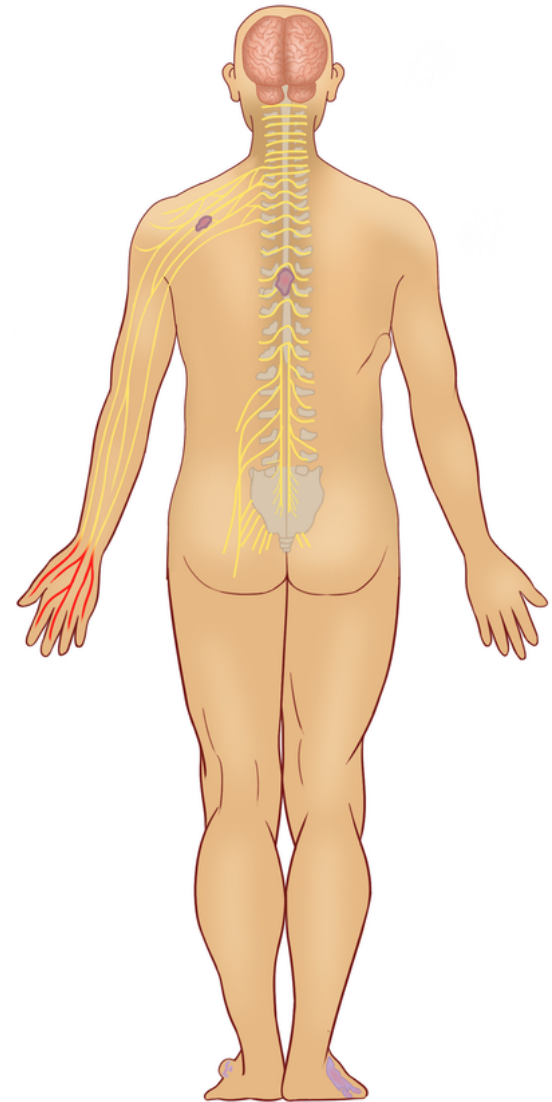
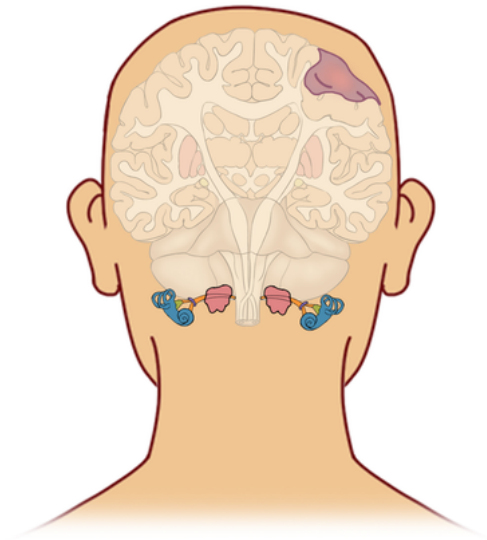
Genet Med. 2022; 24(9): 1967-77. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>

Zmętnienie podtorebkowe soczewki i różne formy zaćmy  
Przerost barwnikowy siatkówki  
Hamartomaty siatkówki

Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku

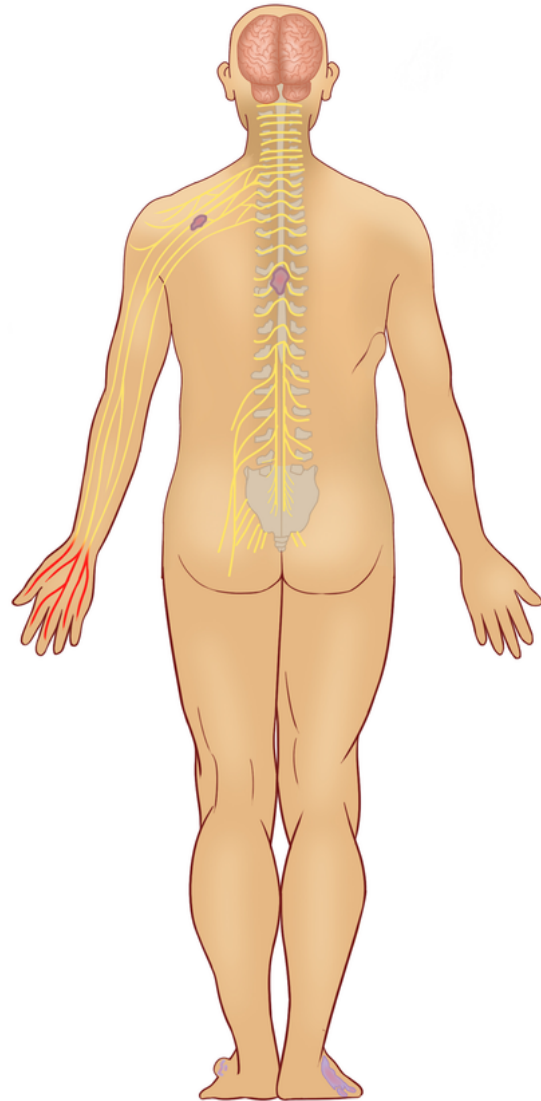
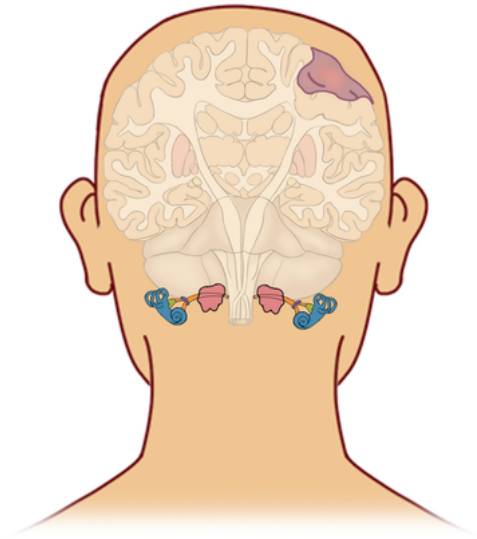


# Objawy Nf2-SWN w zależności od wieku (typowo od 16-22 r.ż.; niedostłuch)

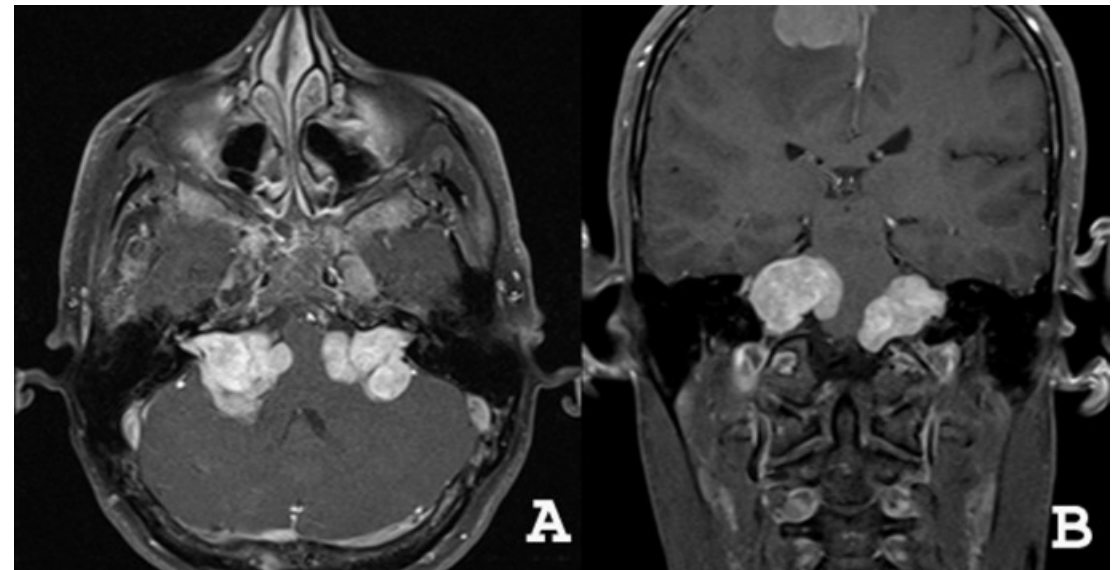
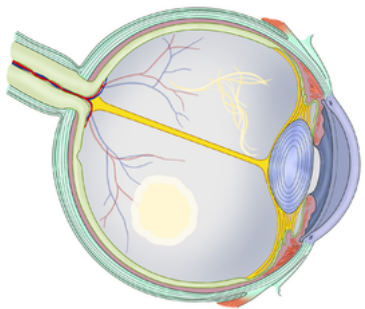




# Objawy Nf2-SWN w zależności od wieku (typowo od 16-22 r.ż.; niedostłuch)



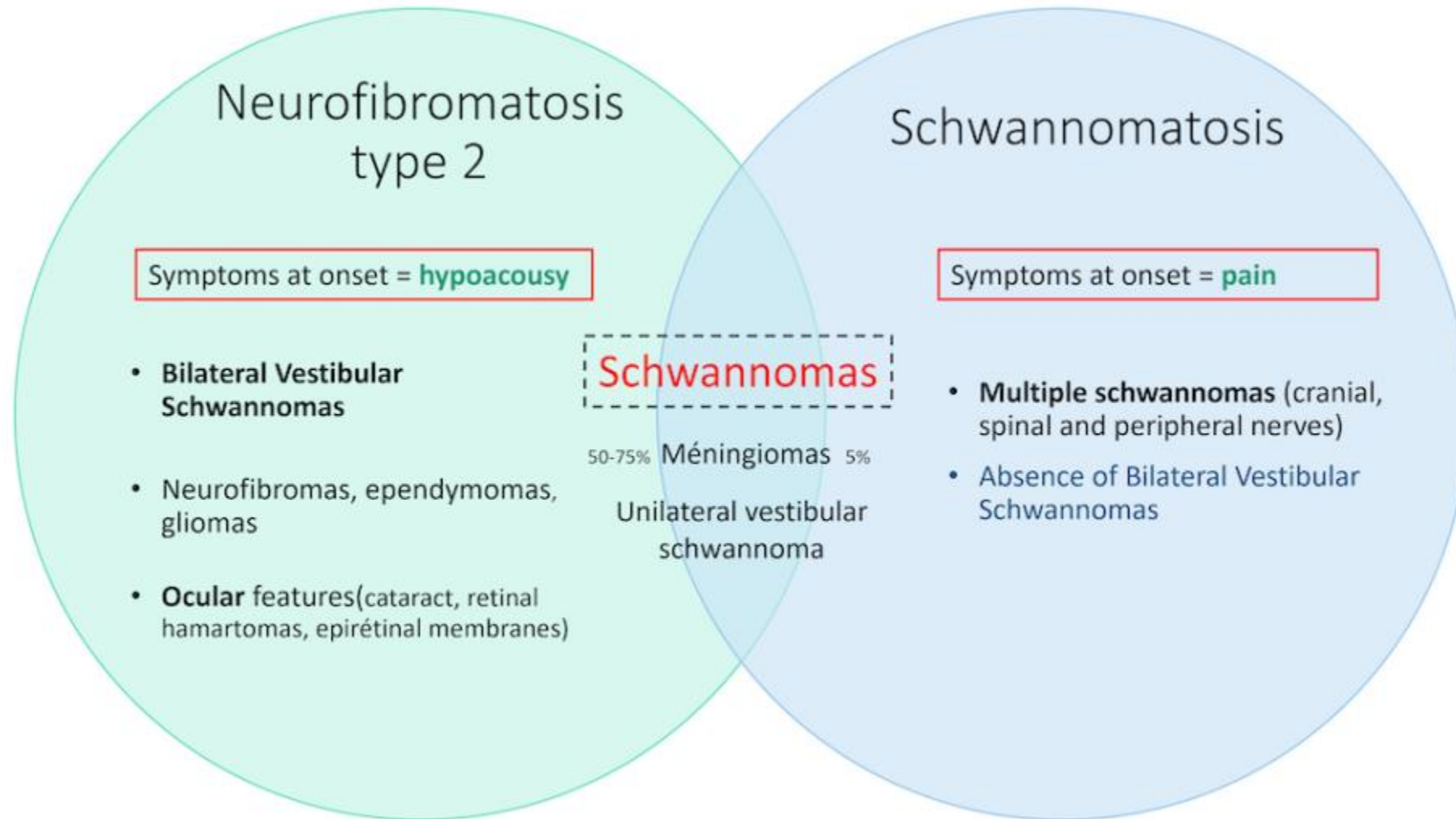
**Nf2-SWN zostawmy na jutro!**



# Schwannomatozy to nie tylko Nf2-SWN (!)



<https://institutcochin.fr/en/research-project/molecular-pathophysiology-tumor-development-neurofibromatosis-type-2-and-schwannomatosis>



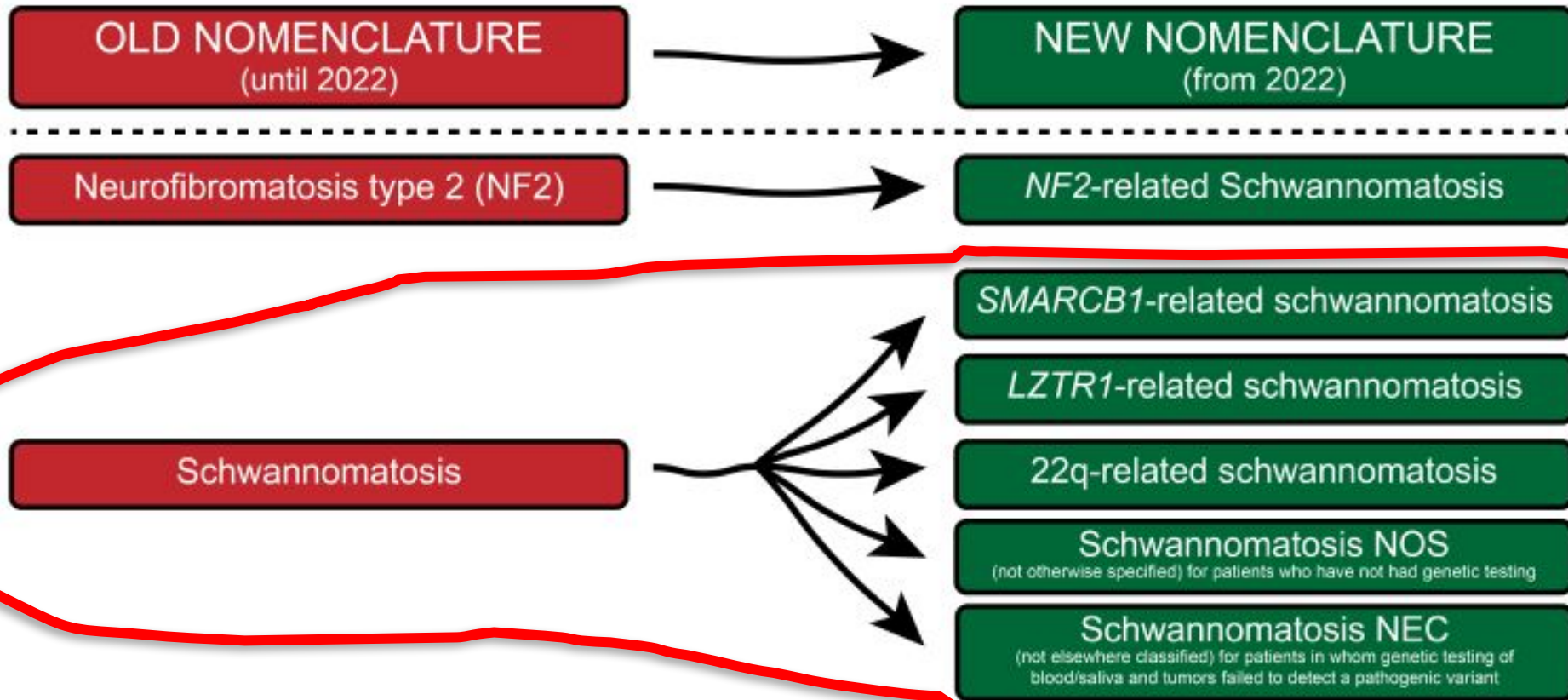
→ Schwannomas are observed both in neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis



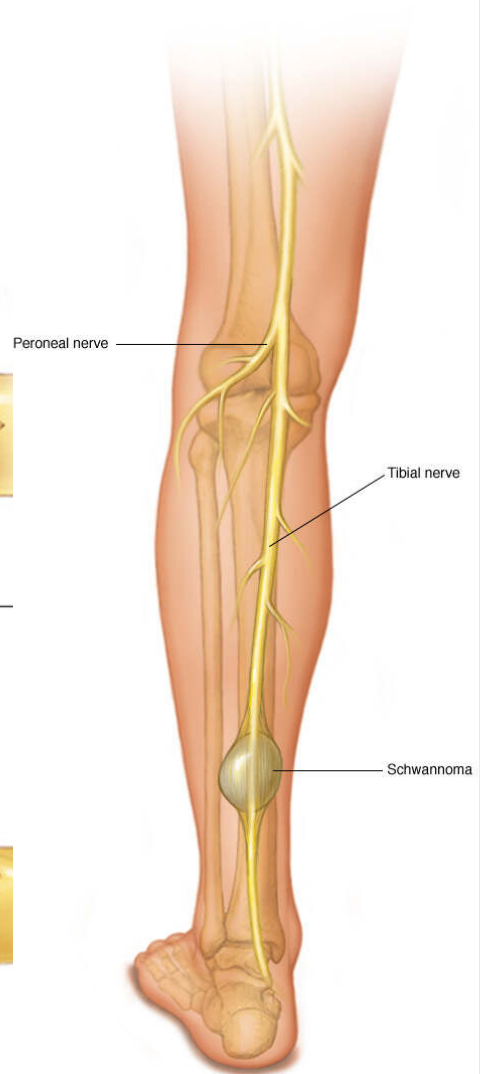
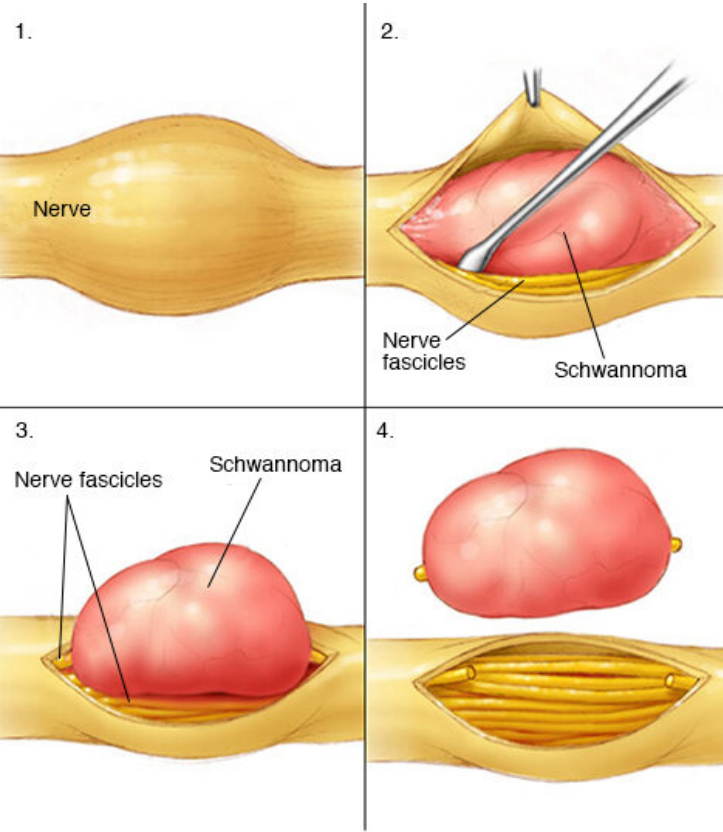
# Schwannomatozy to nie tylko Nf2-SWN (!)



## 2022 NOMENCLATURE UPDATE FOR NEUROFIBROMATOSIS TYPE 2 (NF2) AND SCHWANNOMATOSIS



# Schwannomatozy to nie tylko *Nf2*-SWN (!)



### LZTR1-RELATED SCHWANNOMATOSIS

Previously classified as "schwannomatosis with *LZTR1* mutation"

A diagnosis of **LZTR1-related schwannomatosis** can be made when a patient meets **one of the following**:

- » At least one pathologically confirmed schwannoma or hybrid nerve sheath tumor **AND** an *LZTR1* pathogenic variant in an unaffected tissue such as blood or saliva
- » A common *LZTR1* pathogenic variant in two anatomically distinct schwannomas or hybrid nerve sheath tumors

Note: diagnosis requires surgical specimen to confirm tumor histology

**Mosaicism**

Mosaicism is confirmed for *LZTR1*-related or *SMARCB1*-related schwannomatosis by **either** of the following:

- » Clearly less than 50% pathogenic variant allele fraction (VAF) in blood or saliva

**OR**

- » Pathogenic variant not detected in clinically unaffected tissue but shared pathogenic variant in two or more anatomically unrelated tumors

### SMARCB1-RELATED SCHWANNOMATOSIS

Previously classified as "schwannomatosis with *SMARCB1* mutation"

A diagnosis of **SMARCB1-related schwannomatosis** can be made when a patient meets **one of the following**:

- » At least one pathologically confirmed schwannoma or hybrid nerve sheath tumor **AND** a *SMARCB1* pathogenic variant in an unaffected tissue such as blood or saliva
- » A common *SMARCB1* pathogenic variant in two anatomically distinct schwannomas or hybrid nerve sheath tumors

Note: diagnosis requires surgical specimen to confirm tumor histology

**GENETIC ANALYSIS FOR SCHWANNOMATOSIS:**

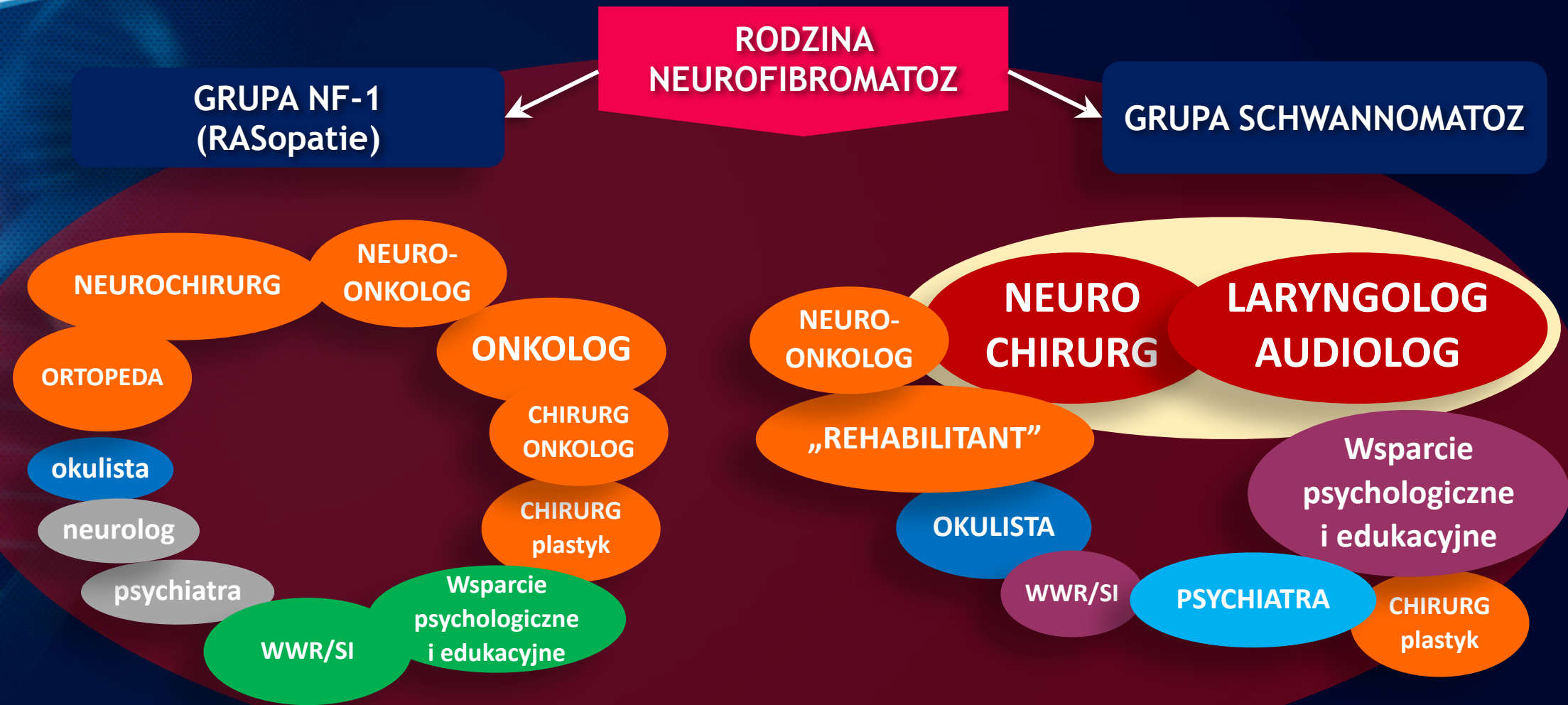
- » Genes involved with schwannomatosis are not yet fully understood
- » Genetic analysis is **REQUIRED** for the diagnosis of a specific type of schwannomatosis (except for *NF2*-related, or NOS). In most cases, it will **NOT** be possible to diagnose the type of schwannomatosis based on clinical criteria alone
- » Genetic analysis **ALONE** is not sufficient to diagnose all types of schwannomatosis; diagnosis also requires a clinical feature, such as schwannoma

© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

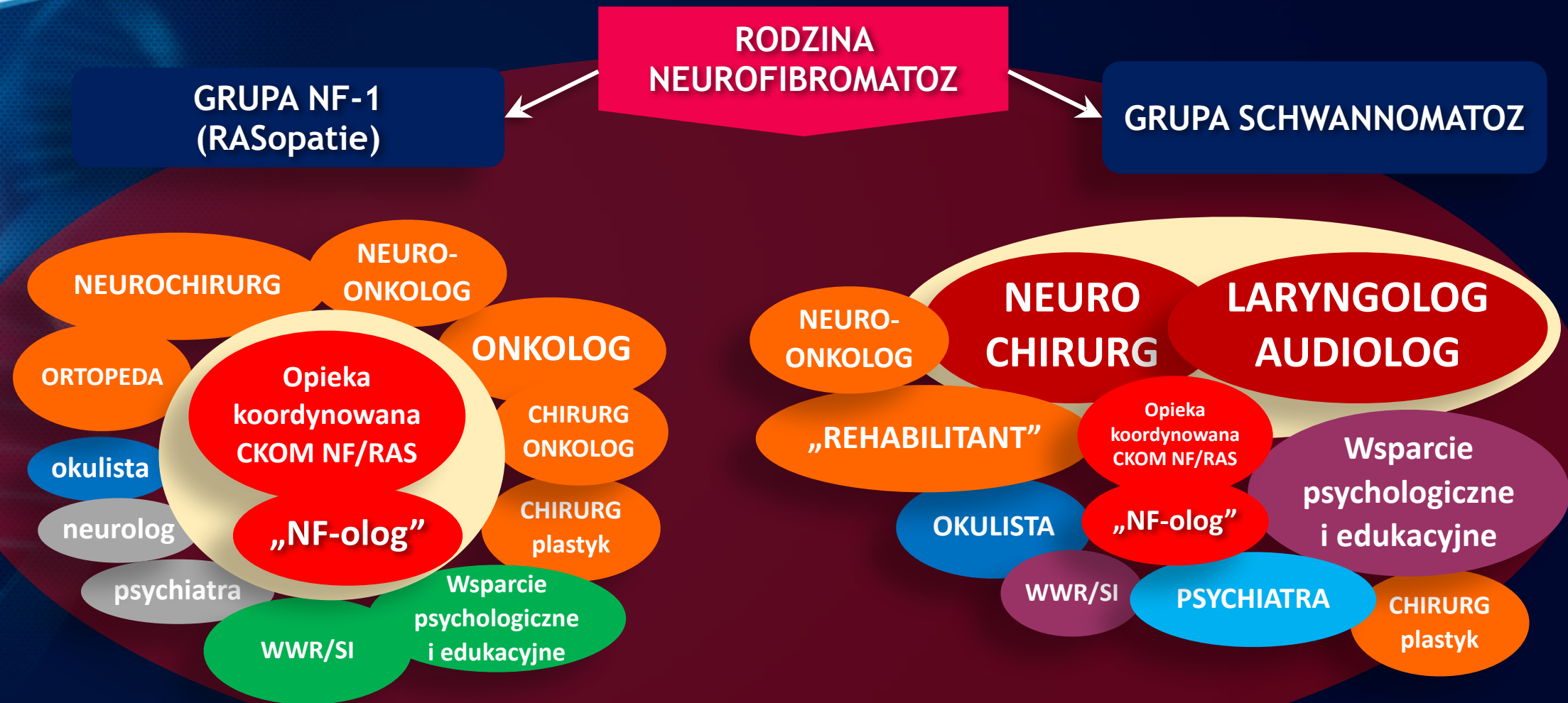
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



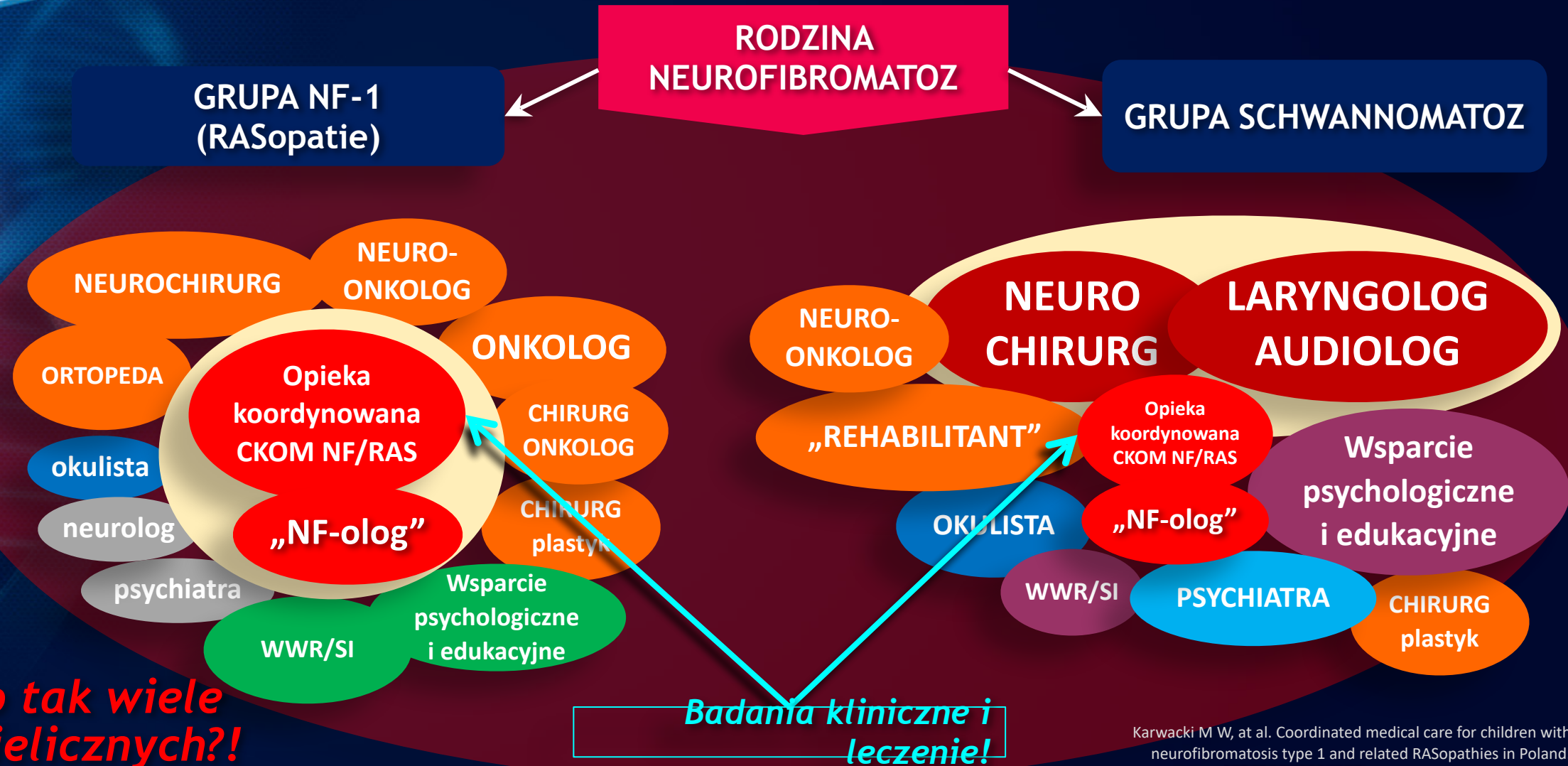
# Opieka koordynowana i kompleksowa w NF-ach: rozłożenie akcentów



# Opieka koordynowana i kompleksowa w NF-ach: rozłożenie akcentów



# Opieka koordynowana i kompleksowa w NF-ach: rozłożenie akcentów





**Oddawaj!**

**To mój pacjent!**

Dr Neurolog

Dr NF-olog





Jaki Nf-olog?

O co chodzi z tymi CKOM-ami?!

# O co walczyliśmy od samego początku?



Historycznie - o świadczenie które **WYELIMINUJE**:



odyseję diagnostyczną pacjentów z neurofibromatozami



**niepotrzebnie** wykonywane i **obciążające** pacjenta badania i konsultacje, w tym zwłaszcza wysokosztowe (*niepotrzebnie i bardzo często wykonywane MR, szczególnie OUN w znieczuleniu ogólnym, ale także nieprawidłowo prowadzone badania molekularne, np. klasyczne sekwencjonowanie genu Nf1 metodą Sangera rozciągnięte na 5 lat itp.*)



**zamieszanie informacyjne** (*informacje od lekarzy nieznających symptomatologii i specyfiki choroby nieprawidłowo i nierzetelnie przekazywane pacjentom, budzące ich **nieuzasadniony strach** lub powodujące **lekceważenie objawów**, a w konsekwencji - **późne wykrywanie powikłań** itp. itd.)*)



**O opiekę KOORDYNOWANĄ, tj. ZAPEWNIENIE PACJENTOM  
POCZUCIA BEZPIECZEŃSTWA MEDYCZNEGO**

Karwacki MW, at al. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. Archives of Medical Science. 2021;17(5):1221-1231



Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku





**ZMIANY,**

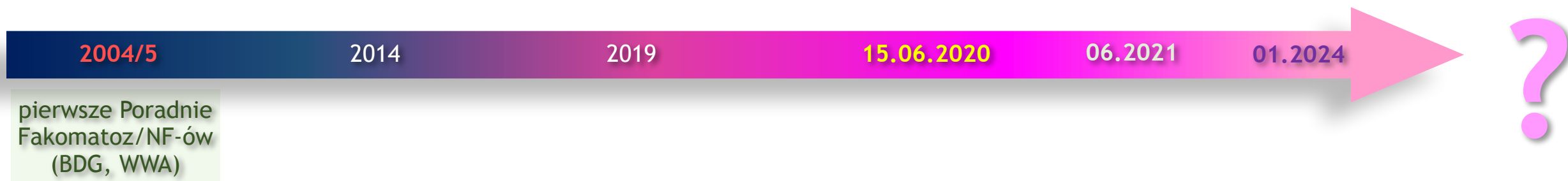
**ZMIANY,**

**ZMIANY...**





## ZMIANY, ZMIANY, ZMIANY...



20 lat minęło...





ZMIANY,

ZMIANY,

ZMIANY...

ZARYS projektu  
CKOM NF/RAS  
W MZ

2004/5

2014

2019

15.06.2020

06.2021

01.2024

pierwsze Poradnie  
Fakomatoz/NF-ów  
(BDG, WWA)

Pertraktacje z MZ / NFZ / MZ



20 lat minęło...





## ZMIANY,

## ZMIANY,

## ZMIANY...

ZARYS projektu  
CKOM NF/RAS  
W MZ

Publikacja standardu  
PTHiOD opieki nad NF  
(Pl/Eng)

Rozporządzenie  
MZ  
(Dz.U. 1185/2020)

2004/5

2014

2019

15.06.2020

06.2021

01.2024

pierwsze Poradnie  
Fakomatoz/NF-ów  
(BDG, WWA)

Pertraktacje z MZ / NFZ / MZ

4 pierwsze  
CKOM NF/  
RAS



20 lat minęło...





## ZMIANY,

## ZMIANY,

## ZMIANY...





# Od przeszłości do przyszłości NF: polskie kamienie milowe



ZMIANY,

ZMIANY,

ZMIANY...



20 lat minęło...





# Na czym polega koordynacja opieki i działanie CKOM?



Świadczenie **wyłącznie „profilaktyczne”** opierające się na **corocznym „przeglądzie”** stanu i zmieniających się dolegliwości pacjenta



dla **potwierdzenia braku powikłań** choroby

celem **wczesnego wykrywania nowych** powikłań NF-ów

celem **STWORZENIA PLANU TERAPII** uwzględniającego odrębności leczenia wynikające ze specyfiki każdej z NF



Świadczenie **NIE ZAPEWNIAJĄCE LECZENIA** w strukturze CKOM (ale owszem - **poza nią!**), ale warunkujące **POCZUCIE BEZPIECZEŃSTWA MEDYCZNEGO chorego (i rodziców)** oraz możliwość **konsultacji specjalistycznej NF-ologa** dla lekarzy opiekujących się chorym



Świadczenie mające na celu **ograniczenie** liczby **niepotrzebnych** badań i konsultacji lekarskich, a w **zamian** - **racjonalne planowanie i diagnozowanie** pacjentów w razie występowania powikłań NF



Świadczenie służące **wyodrębnieniu innych chorych niż z NF** wymagających diagnostyki różnicowej chorób z plamami CAL



celem **diagnostyki różnicowej** zmian NF-zależnych i **różnicowania z innymi schorzeniami (1201)**

Karwacki MW, i wsp. Polski standard opieki nad chorymi z powikłaniami dla dzieci z neurofibromatozami, Przegląd Pediatryczny, 2019, 48(3): 152-172




Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku



# Gdzie jesteśmy AD 2024?:


Centrum koordynowanej opieki medycznej dla pacjentów NF/RAS


 Zintegrowana, wielospecjalistyczna **opieka patronażowa (przesiew)** świadczona **AMBULATORYJNIE**


 bez zbędnych hospitalizacji

 **regularnie** (ale **rzadko**)

 rutynowo **RAZ DO ROKU**


 Z zapewnieniem **kontaktu** w razie pilnej potrzeby (**KOORDYNACJA**):

 choremu (i/lub rodzinie)

 lekarzowi POZ (i/lub odnośnym specjalistom)

 to rodzaj „**NF-call center**” (mail a w bliskim czasie -


*komunikacja telemedyczna)*

 Z zapewnieniem leczenia w ośrodkach **specjalizujących w terapii NF** (nie przypadkowych)



# Gdzie jesteśmy AD 2024?:


Centrum koordynowanej opieki medycznej dla pacjentów NF/RAS


 Zintegrowana, wielospecjalistyczna **opieka patronażowa (przesiew)**  
świadczona **AMBULATORYJNIE**


 bez zbędnych hospitalizacji

 **regularnie** (ale **rzadko**)

 rutynowo **RAZ DO ROKU**


 Z zapewnieniem **kontaktu** w razie pilnej  
potrzeby (**KOORDYNACJA**):

 choremu (i/lub rodzinie)

 lekarzowi POZ  
(i/lub odnośnym specjalistom)

 to rodzaj „**NF-call center**”  
(*mail a w bliskim czasie -*

*komunikacja telemedyczna*)

 Z zapewnieniem leczenia w ośrodkach  
**specjalizujących w terapii NF**  
(*nie przypadkowych*)



# CKOM NF/RAS: gdzie jesteśmy? **A co w 20205 r.?!**



 **Od lutego 2024 w Polsce działa już 6 CKOM NF/RAS:**

 **Bydgoszcz**

 **Gdańsk**

 **Kraków**

 **Olsztyn**

 **Warszawa IMD**

 **Warszawa WUM**



Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. **Dz.U. 2020/1185** z późniejszymi zmianami (tekst ujednolicony **Dz.U. 2024 poz. 495**)

**Konferencja NF-Polska: „Nauka, klinika, opieka nad chorym”, 14-15 grudnia 2024 roku**



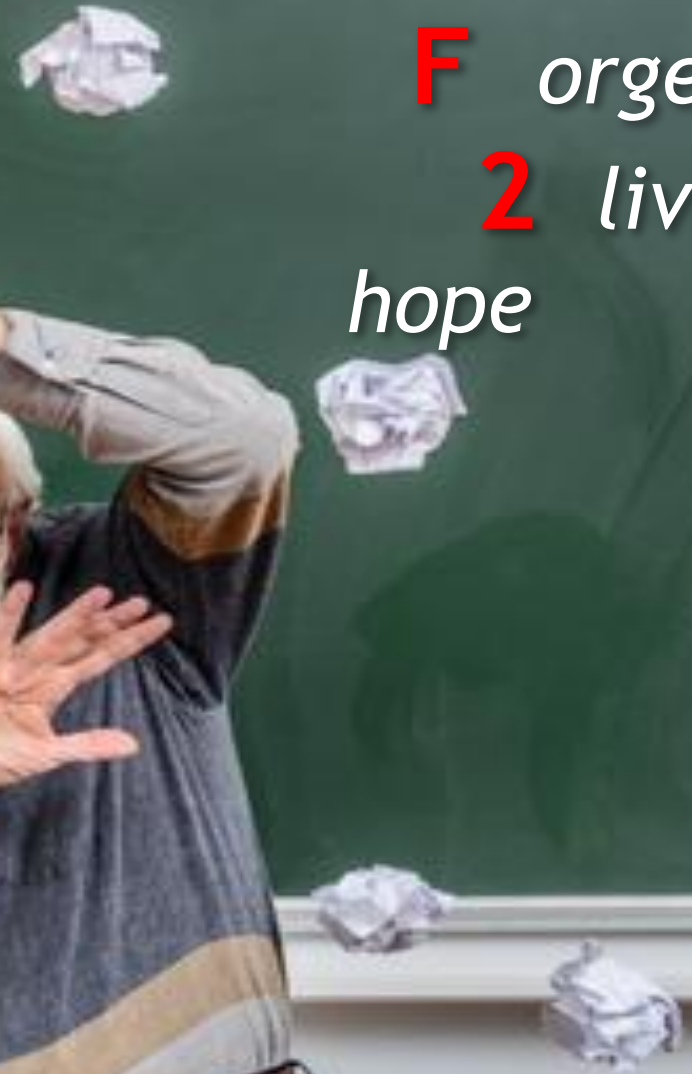
Uff...!

To wreszcie

koniec!



**N** ever  
**F**orget  
**2** live with  
hope



Coffee  
Time



Dziękuję za

Państwa uwagę

Coffee  
Time



Dziękuję za

Państwa uwagę

... i za cierpliwość

