

ERN GENTURIS-ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΓΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΤΥΠΟΥ 1

Ημερομηνία έκδοσης: 18 Ιανουαρίου 2023

Συγγραφείς: Charlotte Carton, D. Gareth Evans, Ignacio Blanco, Reinhard E. Friedrich, Rosalie E. Ferner, Said Farschtschi, Hector Salvador Hernandez, Ομάδα κατευθυντήριων οδηγιών Νευροινωμάτωσης τύπου 1 *, Amedeo A. Azizi, Victor Mautner, Eric Legius, Claas Röhl, Sirkku Peltonen, Stavros Stivaros, και Rianne Oostenbrink

* Τα ονόματα συγγραφέων και τα συνεργαζόμενα νοσοκομεία εμφανίζονται σε επόμενες σελίδες.

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



Μετάφραση στα Ελληνικά: Κ.Ρόκα-Ε.Κόκκινου
Επιμέλεια Ελληνικής έκδοσης: R.Pons-A.Καττάμης

Έλεγχος έκδοσης/Ιστορικό εγγράφων

Ημερομηνία έκδοσης	Έκδοση	Αλλαγές που έγιναν/Λόγοι έκδοσης
18.01.23	Δημόσια έκδοση	Section 7.2 rec.4; addition of the word "feasible"
16.01.2023	Δημόσια έκδοση	Δημοσίευση άρθρου στο eClinicalMedicine online: DOI https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101818
08.06.2022	Τελική έκδοση	Έγκριση από τα μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου (Δ.Σ) του ERN GENTURIS. Το Δ.Σ του ERN GENTURIS Board απαρτίζεται από τους κύριους εκπροσώπους των πλήρων μελών του ERN GENTURIS (Τα πλήρη μέλη φέρουν ένα αστερίσκο στην αναφορά που ακολουθεί), και τον εκπρόσωπο του ERN GENTURIS ePAG Συμβουλίου Ασθενών.

Κύριοι συγγραφείς εγγράφου, Βασική ομάδα εργασίας κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με την Νευροϊνωμάτωση τύπου1 κατά αλφαβητική σειρά:

Συγγραφέας	Ειδικότητα/Ρόλος	Affiliation
Assoc. Prof. Dr. Amedeo A. Azizi	Paediatrician	Division of Neonatology, Pediatric Intensive Care and Neuropediatrics, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Austria
Dr. Ignacio Blanco	Geneticist and surgeon	Clinical Genetics Department, Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain
Charlotte Carton	Researcher	University Hospital Leuven, Belgium
Prof. D. Gareth Evans	Geneticist	Manchester Centre for Genomic Medicine, Division of Evolution and Genomic Sciences, University of Manchester, MAHSC, St Mary's Hospital, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK
Dr. Said Farschtschi	Neurologist	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
Prof. Rosalie E Ferner	Neurologist	Neurofibromatosis Centre, Department of Neurology, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
Prof. Reinhard E. Friedrich	Maxillofacial surgeon	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
Prof. Dr. Eric Legius	Geneticist	University Hospital Leuven, Department of Human Genetics, University of Leuven, KU Leuven, Belgium
Prof. Victor Mautner	Psychiatrist, neurologist	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
Assoc. Prof. Dr. Rianne Oostenbrink	Paediatrician / Chair Core Working Group	ENCORE-NF1 expertise center, ErasmusMC-Sophia, Rotterdam, The Netherlands
Prof. Sirkku Peltonen	Dermatologist	University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland, and Sahlgrenska University Hospital and Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden
Mr. Claas Röhl	Community representative	NF Kinder, Austria
Dr. Hector Salvador Hernandez	Paediatrician	Sant Joan de Déu, Barcelona Children's Hospital, Barcelona, Spain
Prof. Stavros Stivaros	Radiologist	Academic Unit of Paediatric Radiology, Royal Manchester Children's Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK

		Geoffrey Jefferson Brain Research Centre, Northern Care Alliance NHS Group, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK
--	--	---

Κύριοι συγγραφείς εγγράφου, άλλα μέλη της ομάδας κατευθυντήριων οδηγιών διαχείρισης όγκων σχετιζόμενων με την νευροϊνωμάτωση τύπου 1 κατά αλφαβητική σειρά:

Συγγραφέας	Ειδικότητα/Ρόλος	Affiliation
Assoc. Prof. Dr. Joan Brunet	Oncologist	Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain
Prof. Dr. Frank Van Calenbergh	Neurosurgeon	University Hospital Leuven, Campus Gasthuisberg, Leuven, Belgium
Dr Catherine Cassiman	Ophthalmologist	University Hospital Leuven, Campus Gasthuisberg, Leuven, Belgium
a.o. Prof. Dr Thomas Czech	Neurosurgeon	Medical University of Vienna, Austria
María José Gavarrete de León	Community representative	ACNefi (Associació Catalana de les Neurofibromatosis), Spain
Prof. Henk Giele	Plastic and peripheral nerve surgeon	Oxford University Hospitals Foundation Trust, UK
Dr. Susie Henley	Clinical psychologist	Neurofibromatosis Centre, Department of Neurology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
Dr. Conxi Lazaro	Geneticist, molecular	Catalan Institute of Oncology, ICO-IDIBELL-ONCOBELL, Barcelona, Spain and Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Spain
Vera Lipkovskaya	Community representative	NF patient organisation 22/17, Belgium
Prof. Eamonn R. Maher	Geneticist	University of Cambridge, UK
Vanessa Martin	Community representative	Childhood Tumour Trust, UK
Prof. Irene Mathijssen, MD, PhD	Plastic surgeon	Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
Dr. Enrico Opocher	Neuro-oncologist / paediatrician	Padua University Hospital, Padua, Italy Great Ormond Street Hospital, London, UK
Ana Elisabete Pires	Community representative	Associação Portuguesa de Neurofibromatose BIOPOLIS/CIBIO-InBIO, Universidade do Porto, Portugal
Dr. Thomas Pletschko	(Neuro-)psychologist	Medical University of Vienna, Austria
Eirene Poupaki	Community representative	NF PANHELLENIC ASSOCIATION "LIFE WITH NF", Greece
Dr. Vita Ridola	Haematologist (paediatric) and oncologist	MITERA Children's Hospital, Athens, Greece
Andre Rietman, MD, PhD	(Neuro-)psychologist	ErasmusMC, Rotterdam, The Netherlands
Prof. Dr. Thorsten Rosenbaum	Neurologist, paediatric	Sana Kliniken Duisburg, Universitat Duisburg-Essen, Germany
Dr. Alastair Santhouse	Psychiatrist	South London & Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK
Astrid Sehested, MD	Neuro-oncologist / paediatrician	Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Ian Simmons	Ophthalmologist	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, UK
Walter Taal, MD, PhD ORCID: 0000-0002-5530-7259	Neurologist, adult	Dep of Neurology / Neuro-Oncology, ErasmusMC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands
Anja Wagner, MD, PhD	Geneticist, clinical	ErasmusMC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Ευχαριστίες: Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Dr. Michael J. Fisher και Dr. Robert Avery από το Children's Hospital of Philadelphia για τη συμβολή τους ως σύμβουλοι της ομάδας κατευθυντήριων οδηγιών NF1. Επιπλέον θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους συμμετέχοντες στην μέθοδο Delphi (αναφέρονται στο κεφάλαιο 8.1) καθώς και τους Verena Rosenmayr και Neeltje Huber από το Medical University of Vienna, Austria για την υποστήριξη της ψυχοκοινωνικής ομάδας. Οι συγγραφείς θα ήθελαν επίσης να ευχαριστήσουν την Manon Engels για την υλικοτεχνική υποστήριξη, τον συντονισμό των συνεδριάσεων της επιτροπής κατευθυντήριων οδηγιών και τη διευκόλυνση της διαδικασίας ανάπτυξης των οδηγιών, και τους Matt Bolz-Johnson και Tom Kenny για την αναζήτηση βιβλιογραφίας και την ανάκτηση αποδεικτικών στοιχείων.

Ευχαριστούμε τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης που συμμετέχουν στο ERN GENTURIS: Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; Medical University of Vienna, Vienna, Austria; University Hospital Brussels, Brussels, Belgium*; Ghent University Hospital, Ghent, Belgium*; University Hospital Leuven, Leuven, Belgium*; University Hospital Liege, Liege, Belgium*; Motol University Hospital, Prague, Czech Republic*; Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic*; Archbishop Makarios III Hospital, Karaïskakio Foundation, Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus; Aarhus Universitetshospital, Aarhus, Denmark*; Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark*; Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; GENTURISFINSN consortium (HUS Helsinki University Hospital and OYS Oulu University Hospital), Helsinki, Finland*; The Hospital District of Southwest Finland, Turku University Hospital, Turku, Finland*; University Hospital Henri Mondor-National Referral Center, Créteil, France*; Institut Curie, Paris, France*; Rouen University Hospital, Rouen, France*; Center for Hereditary Tumor Syndromes (CHT), University Hospital Bonn, Bonn, Germany*; Hereditary Cancer Syndrome Center Dresden, Dresden, Germany*; Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany*; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany*; Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany*; Medizinisch Genetisches Zentrum, Munich, Germany*; Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece*; University of Pécs, Pécs, Hungary*; Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy*; Fondazione IRCCS CA'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy*; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy*; Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy*; Azienda Ospedaliera di Padova, Padua, Italy*; Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italy*; Fondazione Policlinico Universitario A.

Gemelli, Rome, Italy*; IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy*; Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena, Italy*; Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia*; Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Vilnius, Lithuania*; Centre Hospitalier du Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; Mater Dei Hospital, Msida, Malta; Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, the Netherlands*; University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands*; Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands*; Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands*; Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands*; Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; Pomeranian Medical University - University Clinical Hospital no 1, Szczecin, Poland*; Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, Lisbon, Portugal*; Centro Hospitalar Universitário de São João – CHUSJ, Porto, Portugal*; Porto Comprehensive Cancer Center, Porto, Portugal*; Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia*; Hospital Germans Trias I Pujol - Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain*; Hospital Sant Joande Déu, Barcelona, Spain*; Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*.

* ERN GENTURIS Full Members

Disclaimer:

«Η υποστήριξη της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την παραγωγή αυτής της έκδοσης δεν συνιστά έγκριση του περιεχομένου που αντικατοπτρίζει μόνο τις απόψεις των δημιουργών και η Επιτροπή δεν μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για οποιαδήποτε χρήση των πληροφοριών που περιέχονται σε αυτήν».

Η αναπαραγωγή των ανωτέρω επιτρέπεται με αναφορά της πηγής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	6
3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ.....	13
Προσέγγιση για την εξασφάλιση απόψεων και προτιμήσεων του πληθυσμού-στόχου	13
5. ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ	14
6. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ	15
6.1. ΓΙΑΤΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΘΗΚΑΝ ΟΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ;	15
6.2. ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΟΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ;	16
6.3. ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ?	16
Επιδημιολογία:	19
Αιτιολογία:	21
7. ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ	24
7.1. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	24
7.4. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΛΟΙΩΜΑΤΟΣ ΕΚΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (NON-ORG: ΧΑΜΗΛΟΥ Ή ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ Ή ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ) ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ	26
7.5. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ	27
7.6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΛΥΤΡΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ (MPNST) ΚΑΙ ΑΤΥΠΟΥ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ (ANNUBP).....	28
7.7. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΚΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΚΟΓΧΙΚΑ	30
7.8. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ.....	30
7.9. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST)	31
7.10. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΩΜΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑ.....	31
7.11. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	32
7.12. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΓΛΩΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΑΚΤΥΛΩΝ	32
7.13. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΝΕΑΝΙΚΗ ΜΥΕΛΟΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (JMML).....	33
7.14. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ	33
8. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ	34
8.1. ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΔΗΛΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ	34
Αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	34
Μέθοδος διαμόρφωσης των συστάσεων	34
Βαθμονόμηση των συστάσεων	35
Δημιουργία συναίνεσης με τη μέθοδο Delphi.....	36
8.2. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (REVIEW)	40
8.3. ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ	40
8.4. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ.....	40
9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ.....	41
9.1. συνοπτικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες ΓΙΑ ΓΕΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	41
9.2. συνοπτικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες ΓΙΑ ΓΛΟΙΩΜΑ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (ORG)	42
9.3. συνοπτικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες ΓΙΑ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (NON-ORG)	52
9.4. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ	56
9.5. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΕΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑ.....	60
9.6. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΟΓΚΟ ΕΛΥΤΡΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ (MPNST) ΚΑΙ ΑΤΥΠΟΥ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ (ANNUBP)	65
10. ΤΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΟΥΝ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ?	106
11. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	119
12. ABBREVIATIONS	125
REFERENCES	127

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νευροϊνωμάτωση τύπου (NF1) είναι μία γενετική διαταραχή, η οποία προδιαθέτει στην ανάπτυξη καλόγητων και κακοήθων όγκων των ελύτρων των περιφερικών νεύρων καθώς και άλλων κακοηθειών. Πρόκειται για μία ασθένεια που αφορά πλήθος ειδικοτήτων. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα ανάπτυξης όγκων θεωρείται σημαντική η μακροχρόνια παρακολούθηση, η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται από κλινικούς ιατρούς που κατανοούν την κατάσταση και δύνανται να παρέχουν δια βίου φροντίδα. Αν και έχουν αναπτυχθεί νέες προτάσεις για την φροντίδα των ασθενών με NF1, ωστόσο πρέπει να ενσωματωθούν στην καθημερινή πράξη. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η μη καθυστέρηση στην εκτίμηση ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών. Η παρακολούθηση, η επιτήρηση και η διαχείριση ασθενών με NF1 απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση και συγκεκριμένη καθοδήγηση προσαρμοσμένη στους ειδικούς κινδύνους και την φυσική ιστορία της νόσου.

Στην Ευρώπη, ενδέχεται οι ασθενείς με NF1 να μην έχουν πρόσβαση στο ίδιο επίπεδο φροντίδας και η θεραπεία να διαφέρει ανάμεσα σε διαφορετικά ιδρύματα. Οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως στόχο την βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας με την παρουσίαση πληροφοριών βασισμένων σε αποδείξεις, ώστε να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας στην επιτήρηση για την πιθανή ανάπτυξη όγκων και την περαιτέρω διαχείριση-αντιμετώπιση ασθενών με NF1 στην Ευρώπη.

Μέθοδοι: Η ομάδα κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με την NF1 του Ευρωπαϊκού Δικτύου Αναφοράς GENTURIS συστήθηκε από ειδικούς στην NF1 σχετιζόμενους με την κλινική φροντίδα του ευρέος φάσματος της νόσου (n=32), καθώς και εκπροσώπους των ασθενών (n=6) από 11 χώρες. Προκειμένου να ξεπεραστεί το θέμα της ποικιλομορφίας για συγκεκριμένα εθνικά συστήματα υγείας αλλά και να ληφθεί υπόψη συστάσεις βάσει έμμεσων (σπάνιων) αποδείξεων, εφαρμόσαμε την τροποποιημένη διαδικασία Delphi. Οι ειδικοί σε αυτή την διαδικασία αποτελούσαν τα μέλη της ομάδας των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με την NF1 καθώς και επιπλέον 60 εξωτερικοί εμπειρογνώμονες που προσδιορίστηκαν από την ομάδα των κατευθυντήριων οδηγιών. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε 3 γύρους.

Αποτελέσματα: Οι κατευθυντήριες οδηγίες διακρίνονται σε 14 κατηγορίες: γενική προσέγγιση, γλοιώμα οπτικής οδού, άλλο χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοιώμα εγκεφάλου ή γλοιώμα σπονδυλικής στήλης (non-OPG) σε παιδιά, non-OPG σε ενήλικες, κακοήθης όγκος ελύτρων περιφερικού νεύρου και άτυπο νευροινωματώδες νεόπλασμα με αβέβαιο βιολογικό δυναμικό, κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, πλεγματοειδές νευρίνωμα, δερματικό νευρίνωμα, γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι, φαιοχρωμοκύτωμα, καρκίνος του μαστού, γλωμαγγειώματα των δακτύλων, νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και ψυχοκοινωνικές ανάγκες. Για όλες τις εκδηλώσεις παρουσιάζεται: i) ποιος κλινικός έλεγχος είναι κατάλληλος για την ανίχνευση όγκων, ii) ποιος απεικονιστικός έλεγχος είναι χρήσιμος για την ανίχνευση όγκων και πως διαφέρει αυτό στην NF1 από τον γενικό πληθυσμό, iii) ποια είναι η μέθοδος και το διάστημα παρακολούθησης εάν διαγνωστεί ένας όγκος (εάν υπάρχει) iv) ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία και αν ο τύπος θεραπείας είναι διαφορετικός για την NF1 από τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον γίνεται αναφορά και συμβουλευτική στον ρόλο της οπτικής τομογραφίας συνοχής και της ολοσωματικής MRI στη διαχείριση της NF1. Τέλος, εξετάζεται το είδος της ψυχοκοινωνικής υποστήριξης που είναι χρήσιμο σε άτομα με NF1 καθώς και τα ζητήματα της ζωής με την αβεβαιότητα του αν αναπτυχθεί ένας όγκος ή την αβεβαιότητα κατά την παρακολούθηση και διαχείριση ενός όγκου.

Συμπεράσματα: Στον παρόν έγγραφο καθορίσαμε κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με την NF1,

με μία προσωποποιημένη και στοχευμένη προσέγγιση, ισορροπώντας την απαιτούμενη φροντίδα για αυτούς που την χρειάζονται έναντι της μείωσης των μη απαραίτητων ελέγχων στους ασθενείς που δεν έχουν επιπλοκές. Επίσης προσπαθήσαμε να ενσωματώσουμε τις σχετιζόμενες με τον όγκο ψυχοκοινωνικές πτυχές και τις πλευρές της ποιότητας ζωής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προορίζονται για τα κράτη μέλη της ΕΕ και του Ηνωμένου Βασιλείου, καθώς αντικατοπτρίζουν το τρέχον πρότυπο φροντίδας για την NF1 στην Ευρώπη. Δεν στοχεύουν να είναι περιοριστικές και δύνανται να προσαρμοστούν στα κέντρα θεραπείας. Οι συστάσεις λαμβάνουν υπόψη τοπικές /εθνικές διαφορές ανάμεσα σε χώρες της ΕΕ, εάν υπάρχουν, αλλά μπορούν να εφαρμοστούν και σε άλλες χώρες.

Λαμβάνοντας υπόψη τον χαμηλό επιπολασμό της πάθησης, τις δυνητικές εκδηλώσεις και την χαμηλό επιπολασμό ορισμένων Επιπλοκών, οι αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση θα πρέπει να περιλαμβάνουν συζήτηση με ειδικούς στην NF1 και τοπικές διεπιστημονικές ομάδες με τον ασθενή και/ή την οικογένειά του.

2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση όγκων στην Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 έχει αντληθεί από τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία και τη συναίνεση των ειδικών-εμπειρογνομόνων στον τομέα και επικαιροποιείται τακτικά ώστε να αντικατοπτρίζει τις αλλαγές στα διαθέσιμα στοιχεία. Η προσδοκία είναι η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών από τους κλινικούς ιατρούς, εκτός εάν υπάρχει επιτακτικός κλινικός λόγος για επιλογή διαφορετικής διαχείρισης, προσαρμοσμένης σε κάθε ξεχωριστό ασθενή.

Πίνακας 1. Περίληψη του πρωτοκόλλου επιτήρησης για τον έλεγχο/ταυτοποίηση όγκων σε άτομα με NF1

	Επιτήρηση	Χρονικό μεσοδιάστημα	Ηλικία (έτη) / ένδειξη	Strength ^a	Εάν διαπιστωθεί εκδήλωση, ανατρέξτε στα ακόλουθα κεφάλαια των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση και τη θεραπεία της παρατηρούμενης εκδήλωσης
Γλοίωμα οπτικής οδού	Κλινική εκτίμηση: 1. Οφθαλμολογική εκτίμηση 2. Βυθοσκόπηση 3. Οπτικά πεδία 4. Optic coherence tomography	1-3: Τουλάχιστον ετησίως 4: Εφόσον διατίθεται	0 - 8	1. Strong 2. Strong 3. Moderate 4. Moderate	7.2 & 9.2 (rec. 1-4)
	Οπτική οξύτητα	Ετησίως	8 –μετάβαση εφήβου σε ενήλικα	Moderate	7.2 & 9.2 (rec. 5-6)
Γλοίωμα εγκεφάλου ή Σ.Σ	Ιστορικό ασθενούς / Εξέταση σημείων όγκων εγκεφάλου	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες	Moderate	7.3 & 9.3 για παιδιά 7.4 & 9.4 για ενήλικες
Πλεγματοειδές νευρίνωμα	Κλινική εξέταση	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες	Moderate	7.5 & 9.5 (rec. 1-2)
	Ολόσωμη MRI	Άπαξ	Μετάβαση εφήβου σε ενήλικα	Weak	7.5 & 9.5 (rec. 3-4)
Κακοήθης όγκων ελύτρων περιφερικών νεύρων + Άτυπο νευροινωματώδες	Κλινική εξέταση + λήψη ιστορικού	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες	Strong	7.6 & 9.6 (rec. 1-2)

Νεόπλασμα με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά	Τοπική MRI σε συνδυασμό με ¹⁸ FDG PET MRI ή ¹⁸ FDG PET CT	Επί ενδείξεων	Υποψία για κακοήθεια	Moderate	7.6 & 9.6 (rec. 3)
Κογχικό & περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα	Κλινική αξιολόγηση, σφάλμα διάθλασης, οπτικά πεδία, οφθαλμοκινητικότητα	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες	Strong	7.7 & 9.7 (rec. 1)
Δερματικό νευροίνωμα	Κλινική εξέταση	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες	Strong	7.8 & 9.8 (rec. 1)
Γαστρεντερικός στρωματικός όγκος (Gastrointestinal stromal Tumour)	Κλινική εξέταση + λήψη ιστορικού	Σε κάθε επίσκεψη	Έφηβοι και ενήλικες	Moderate	7.9 & 9.9 (rec. 1-2)
	MRI or CT κοιλίας	Επί ενδείξεων	Κλινική υποψία παρουσίας βασιζόμενης στα συμπτώματα	Moderate	7.9 & 9.9 (rec. 4)
Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα	Βιοχημικός έλεγχος	Επί ενδείξεων	Αυξημένη Α.Π	Moderate	7.10 & 9.10 (rec. 2)
	Βιοχημικός έλεγχος	Επί ενδείξεων	Έγκυες γυναίκες Εξετάστε εάν η εκλεκτική χειρουργική επέμβαση απαιτεί γενική αναισθησία	Weak	7.10 & 9.10 (rec. 1 and 3)
Καρκίνος μαστού	MRI	Ετησίως	30 - 50	Moderate	7.11 & 9.11 (rec. 2-3)
	Προσυμπτωματικός έλεγχος μαστού σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για τον γενικό πληθυσμό		> 50	Moderate	7.11 & 9.11 (rec. 2-3)

Γλωμαγγείωμα των δακτύλων	Έλεγχος συμπτωμάτων και όρασης	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες, Επί υποψίας	Moderate (Age, weak)	7.12 & 9.12 (rec. 1-3)
Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία	Ως μέρος της φυσιολογικής κλινικής ρουτίνας: ιστορικό ασθενούς και φυσική εξέταση	Σε κάθε επίσκεψη	<12	Moderate	7.13 & 9.13 (rec. 1-2)
Ψυχοκοινωνικές ανάγκες	Ψυχοκοινωνική ευεξία και νευροψυχολογική λειτουργία	Σε κάθε επίσκεψη	Όλες οι ηλικίες	Weak	7.14 & 9.14 (rec.1-3)

^a Για την εξισορρόπηση τόσο του βάρους των δημοσιευμένων αποδεικτικών στοιχείων όσο και την ποσοτικοποίηση του πλούτου της εξειδικευμένης εμπειρίας και γνώσης, το ERN GENTURIS χρησιμοποιεί την ακόλουθη κλίμακα για να βαθμολογήσει τη σύσταση:

Strength	Grading of Recommendation
Strong	Ομόφωνη γνώμη εμπειρογνομόνων ΚΑΙ συνεπή στοιχεία
Moderate	Συναίνεση εμπειρογνομόνων ΜΕ ασυνεπή στοιχεία Ή/ΚΑΙ νέα στοιχεία που είναι πιθανό να υποστηρίξουν τη σύσταση
Weak	Απόφαση πλειοψηφίας εμπειρογνομόνων ΧΩΡΙΣ συνεπή αποδεικτικά στοιχεία

Η συναίνεση εμπειρογνομόνων (μία γνώμη ή θέση που επιτυγχάνεται από μία ομάδα στο σύνολό της) ή η απόφαση πλειοψηφίας εμπειρογνομόνων (γνώμη ή θέση που λαμβάνεται από την πλειοψηφία της ομάδας) καθορίζεται μετά την εξέταση των αποτελεσμάτων της τροποποιημένης προσέγγισης εντός της βασικής ομάδας εργασίας.

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) είναι μια αυτοσωματική επικρατητική διαταραχή με ετήσια συχνότητα εμφάνισης 1 ανά 2000-2500 (Uusitalo et al. 2015). Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με NF1 κληρονομούν τη διαταραχή από τους γονείς τους, ενώ οι άλλοι μισοί έχουν αποκτήσει μια *de novo* παθολογική παραλλαγή στο γονίδιο *NF1*. Η NF1 μπορεί να διαγνωσθεί χρησιμοποιώντας τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια τα οποία είναι: café-au-lait κηλίδες, δερματικές εφηλίδες, νευρινώματα, γλοιώματα οπτικής οδού (OPG), οζίδια Lisch ή ανωμαλίες χοριοειδούς, δυσπλασία οστών, παρουσία ετερόζυγου παθολογικού *NF1* παραλλαγής, και παρουσία γονέα με NF1 (Legius et al. 2021).

Η NF1 είναι μια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προδιάθεση ανάπτυξης όγκων στα έλντρα των νεύρων (Ferner 2007). Οι όγκοι αυτοί είναι κυρίως καλοήθεις, ωστόσο παρουσιάζουν κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Είναι δυνατό να προκαλούν σημαντική νευρολογική νοσηρότητα λόγω του μεγέθους και/ή της θέσης τους καθώς και της πιθανής επέκτασης στα οστά ή τους γύρω μαλακούς ιστούς. Περισσότερο από το 95% του ενήλικου πληθυσμού με NF1 παρουσιάζει δερματικά νευρινώματα, ενώ υποδόρια νευρινώματα παρουσιάζει τουλάχιστον το 20% (Cannon et al. 2018). Σχεδόν 40-60% των ασθενών με NF1 αναπτύσσουν πλεγματοειδή νευρινώματα (Mautner et al. 2008, Nguyen et al. 2011, Plotkin et al. 2012). Άλλες συνήθεις εκδηλώσεις σχετιζόμενες με NF1 είναι νευρογνωσιακά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD), της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού (ASD), των διαταραχών συμπεριφοράς, και των ειδικών μαθησιακών διαταραχών (Ferner et al. 1996, Acosta et al. 2006, Hyman et al. 2006, Descheemaeker et al. 2013, Payne et al. 2019). Οι πάσχοντες από NF1 είναι επίσης επιρρεπείς στην ανάπτυξη γενικευμένων και νευροαγγειακών μεταβολών (συμπεριλαμβανομένου του Moynihan (Barreto-Duarte et al. 2021), στένωσης νεφρικής αρτηρίας (Kaas et al. 2013), και σκελετικών ανωμαλιών όπως συγγενής κύρτωση της κνήμης (7.2%), ψευδάρθρωση (2-3.6%), οστεοπόρωση, κοντό ανάστημα, μακροκεφαλία, δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού και σκολίωση (Boulanger et al. 2005, Heerva et al. 2012, Monroe et al. 2017). Μη οστεοποιητικά ινώματα (Stewart et al. 2014, Vannelli et al. 2020) και κοκκιώματα εκ γιγαντιαίων κυττάρων (Friedrich et al. 2016a) εμφανίζονται στην NF1. Τα μη οστεοποιητικά ινώματα αν και είναι δυνατό να εκληφθούν λανθασμένα ως σαρκώματα, είναι καλοήθη και δύνανται να προβάλλουν με πόνο ή κάταγμα.

Επιπλέον, οι ασθενείς με NF1 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευρέος φάσματος όγκων όπως γλωμαγγειώματα των δακτύλων, γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GISTs), φαιοχρωμοκύτωμα, OPGs, άλλα other χαμηλού (LGG) και υψηλού βαθμού (HGG) γλοιώματα εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης (στις παρούσες οδηγίες αναφέρονται ως 'non-OPG'), νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML), και καρκίνο μαστού σε γυναίκες κάτω των 50ετών (Bergqvist et al. 2020). Επιπρόσθετα

εμφανίζονται σπάνιοι νευροενδοκρινείς όγκοι, όπως καρκινοειδή (Fernandez et al. 2021). Οι ασθενείς με NF1 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών του νευρικού συστήματος που είναι ασυνήθεις στο γενικό πληθυσμό. Μερικές από τις σχετιζόμενες με NF1 κακοήθειες παρουσιάζονται σε νεαρότερες ηλικίες συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Uusitalo et al. 2016, Lobbous et al. 2020). Η πλειοψηφία των υπόλοιπων σχετιζόμενων με NF1 νεοπλασιών, όπως το OPG, παρουσιάζουν πολύ καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με σποραδικές περιπτώσεις με συχνά αργή πορεία, αν και μία υποομάδα ασθενών με OPG παρουσιάζει προοδευτική νόσο και λειτουργική δυσλειτουργία που απαιτεί θεραπεία (Helfferich et al. 2016). Οι ασθενείς με NF1 έχουν 8-16% κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθων όγκων ελύτρου των περιφερικών νεύρων (MPNSTs) κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Evans et al. 2002, Uusitalo et al. 2016). Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με NF1 είναι 8-15 έτη μικρότερο, λόγω κακοηθειών και αγγειακών επιπλοκών (Zoller et al. 1995, Rasmussen et al. 2001, Duong et al. 2011b). Αν και αυτοί οι καρκίνοι εμφανίζονται επίσης σε άτομα που δεν έχουν NF1, η παρακολούθηση επιτήρηση και διαχείριση των ατόμων NF1 απαιτεί ειδική καθοδήγηση.

4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η ομάδα εργασίας για τις κατευθυντήριες οδηγίες την NF1 του Ευρωπαϊκού Δίκτυου Αναφοράς (ERN) GENTURIS (NF1 Tumour Management Guideline Group) ιδρύθηκε από ειδικούς στην NF1 τόσο στην κλινική φροντίδα του ευρέος φάσματος ασθενειών καθώς και εκπροσώπους ασθενών. Η NF1 Tumour Management Guideline Group υποστηρίχθηκε από μία βασική ομάδα εργασίας, η οποία αποτελούνταν από μέλη των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης του ERN GENTURIS από διαφορετικά κράτη μέλη και άλλους ειδικούς που είναι αναγνωρισμένοι εμπειρογνώμονες και είναι εξειδικευμένοι στην κλινική πρακτική και/ή στη διάγνωση και διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με την NF1. Η βασική ομάδα εργασίας συνεδρίαζε διαδικτυακά κάθε μήνα και συνέτασσε το πεδίο εφαρμογής των κατευθυντήριων γραμμών, τις κλινικές ερωτήσεις, τις συστάσεις και το έγγραφο των κατευθυντήριων οδηγιών και ζητούσε ανατροφοδότηση από την NF1 Tumour Management Guideline Group. Οι συστάσεις οριστικοποιήθηκαν με μια τροποποιημένη προσέγγιση Delphi στην οποία συμμετείχαν η βασική ομάδα εργασίας, το NF1 Tumour Management Guideline Group (συμπεριλαμβανομένων εκπροσώπων ασθενών) και πρόσθετοι εμπειρογνώμονες (βλέπε κεφάλαιο 8).

Προσέγγιση για την εξασφάλιση απόψεων και προτιμήσεων του πληθυσμού-στόχου

Το ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group υποστηρίχθηκε από την Συμβουλευτική Ομάδα Ασθενών (Patient Advisory Group) αποτελούμενη από έξι εκπροσώπους ασθενών με εμπειρία στην NF1. Ένας εκπρόσωπος των ασθενών ήταν μέλος της βασικής ομάδας εργασίας και παρών κατά τη διάρκεια αυτών των συναντήσεων.

Η συμμετοχή των εκπροσώπων των ασθενών στην ανάπτυξη αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών και στο NF1 Tumour Management Guideline Group συνέβαλλε στο να διασφαλιστεί ότι:

- Οι ερωτήσεις που εξετάζονται είναι σχετικές με αυτούς και θα έχουν αντίκτυπο στη φροντίδα των ασθενών
- Λαμβάνονται υπόψη σημαντικές πτυχές της εμπειρίας της ασθένειας
- Εντοπίζονται και ιεραρχούνται κρίσιμα κλινικά και εστιασμένα στον ασθενή αποτελέσματα
- Λαμβάνεται σημαντικά υπόψη η ισορροπία των πλεονεκτημάτων και των κινδύνων που σχετίζονται με την εκάστοτε παρέμβαση, όταν διατυπώνονται συστάσεις σε συνδυασμό με τις αξίες και τις προτιμήσεις των ασθενών.

Η Συμβουλευτική Ομάδα Ασθενών συμβούλεψε σχετικά με το πεδίο εφαρμογής, τον πληθυσμό στόχο και τα κλινικά ζητήματα στα οποία θα έπρεπε οι κατευθυντήριες οδηγίες να αντιμετωπίσουν και αξιολόγησε τα αποτελέσματα από πλευράς σημαντικότητας. Η ομάδα επίσης εξετάζει τα ευρήματα από την βιβλιογραφική αναζήτηση και στις συστάσεις.

5. ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Όλα τα μέλη της ομάδας κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση όγκων σε ασθενείς με NF1 του ERN GENTURIS, συμπεριλαμβανομένης της Βασικής Ομάδας Εργασίας, έχουν προβεί σε δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων που αφορούν όλες τις σχέσεις που έχουν και θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως πιθανές πηγές σύγκρουσης συμφερόντων. Οι Gareth Evans, Eric Legius, Ignacio Blanco, Hector Salvador Hernandez, Rosalie Ferner, Amedeo Azizi, Enrico Opocher, Conxi Lázaro, Joan Brunet and Thorsten Rosenbaum and Rianne Oostenbrink αναφέρουν αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από την εταιρεία AstraZeneca. Said Farschtschi αναφέρει αμοιβή συμβουλευτική και τιμητική από την εταιρεία AstraZeneca/Alexion. Οι Gareth Evans, και Eric Legius αναφέρουν αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από την εταιρεία Springworks Therapeutics. Οι Claas Röhl και Walter Taal αναφέρουν υποτροφία και υποστήριξη έρευνας από την εταιρεία Novartis. Ο Claas Röhl αναφέρει υποτροφία και επιχορήγηση έρευνας από τις εταιρείες AstraZeneca, Roche, και Pfizer, καθώς και αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από τις εταιρείες Novartis, Pfizer, Boehringer, Ingelheim. Οι Vera Lipkovskaya, Vanessa Martin και Ana Elisabete Pires αναφέρουν υποτροφία από την AstraZeneca. Η Rosalie Ferner αναφέρει επίσης υποτροφία και ερευνητική χρηματοδότηση από την AstraZeneca. Ο Hector Salvador Hernandez αναφέρει συμμετοχή στο συμβούλιο παρακολούθησης ασφάλειας δεδομένων ή στο advisory board στην AstraZeneca. Ο Amedeo Azizi αναφέρει αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από τις Hofmann, LaRoche. Ο Thomas Pletschko αναφέρει υποτροφία από την Pfizer. Ο Eamonn Maher αναφέρει τη συμμετοχή του στο γραφείο ομιλητών που χρηματοδοτείται από τις εταιρείες Illumina και MSD. Ο Thorsten Rosenbaum αναφέρει ότι σύζυγος εργάζεται στην Lonza AG. Οι Charlotte Carton, Eric Legius, και Rianne Oostenbrink συμμετέχουν στην πλατφόρμα κλινικών δοκιμών με επίκεντρο τον ασθενή της ΕΕ (EU-PEARL). Το EU-PEARL έχει λάβει χρηματοδότηση από την Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking στο πλαίσιο της συμφωνίας επιχορήγησης με αριθμό 853966. Η Joint Undertaking λαμβάνει υποστήριξη από το πρόγραμμα έρευνας και καινοτομίας Horizon 2020, το EFPIA και το Children's Tumor Foundation, τον μη κερδοσκοπικό οργανισμό Global Alliance for TB Drug Development, Springworks Therapeutics Inc.

Όλοι οι συμμετέχοντες στην έρευνα ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Delphi παρείχαν δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων για όλες τις σχέσεις που έχουν και οι οποίες θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως πηγή σύγκρουσης συμφερόντων. Ο Pierre Wolkenstein αναφέρει αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από την AstraZeneca. Η Anna Sophie Berghoff έλαβε χρηματοδότηση από την Daiichi Sankyo ($\leq 10000\text{€}$), Roche ($> 10000\text{€}$) καθώς και τιμητικές αμοιβές για διαλέξεις, συμβουλευτική ή συμμετοχή σε advisory board από τις Roche Bristol-Meyers Squibb, Merck, Daiichi, Sankyo (όλα $< 5000\text{€}$)

καθώς και υποστήριξη ταξιδιών από τις Roche, Amgen και AbbVie. Η Helen Hanson αναφέρει αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από την Pfizer. Ο Berthold Pemp αναφέρει υποτροφίες/χρηματοδοτήσεις έρευνας: Chiesi Pharmaceuticals, αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική: Chiesi Pharmaceutical. Ο Juan Luis Becerra reports αναφέρει αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική: EISAI, BIAL, UCB, GW pharmaceuticals / συμμετοχή σε γραφείο ομιλητών που χρηματοδοτείται από τις EISAI, UCB. Ο Michel Kalamarides αναφέρει αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική: αναδρομικά. Ο Joao Passos αναφέρει αμοιβή τιμητική ή συμβουλευτική από την AstraZeneca και Roche και συμμετοχή σε γραφείο ομιλητών που χρηματοδοτείται από την AstraZeneca. Ο Juha Peltonen αναφέρει συμβουλευτική αμοιβή από την AstraZeneca. Ο Nick Thomas αναφέρει συμμετοχή σε γραφείο ομιλητών που χρηματοδοτείται από την εταιρεία Stryker. Η Emma Tham αναφέρει τιμητική αμοιβή από την Philips.

6. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

6.1. ΓΙΑΤΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΘΗΚΑΝ ΟΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ;

Η NF1 είναι μια γενετική διαταραχή που προδιαθέτει στην ανάπτυξη τόσο καλοήθων όσο και κακοήθων όγκων. Αν και οι περισσότεροι όγκοι των ελύτρων των νεύρων είναι καλοήθεις, οι ασθενείς με NF1 patients παρουσιάζουν κίνδυνο 8-16% για ανάπτυξη των MPNSTs. Αυτή η κακοήθεια προσδίδει κακή πρόγνωση στους ασθενείς με NF1 και χαμηλό ποσοστό συνολικής επιβίωσης 5 ετών. Από την άλλη πλευρά, οι καλοήθεις όγκοι των ελύτρων των περιφερικών νεύρων μπορεί να προκαλέσουν σημαντική νευρολογική νοσηρότητα λόγω του μεγέθους ή/και της θέσης τους.

Εκτός από τον κίνδυνο ανάπτυξης MPNSTs, τα άτομα με NF1 διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν διάφορους τύπου καρκίνου. Αν και αυτοί οι καρκίνοι εμφανίζονται επίσης σε άτομα που δεν είναι NF1, ορισμένοι κακοήθεις όγκοι μπορεί να εμφανιστούν με υψηλότερη συχνότητα και να έχουν πρώιμη έναρξη σε ασθενείς με NF1. Κατά συνέπεια, η παρακολούθηση/επιτήρηση και η διαχείριση των ατόμων με NF1 απαιτεί ειδική καθοδήγηση προσαρμοσμένη στους ειδικούς κινδύνους και τη φυσική ιστορία του NF1.

Ως εκ τούτου, αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες στοχεύουν συγκεκριμένα να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας με την ενσωμάτωση των διαθέσιμων πληροφοριών στη βασισμένη σε στοιχεία επιτήρηση ατόμων με επιβεβαιωμένη γενετική παθογόνο μετάλλαξη στο NF1 γονίδιο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν στην επιτήρηση των διαφορετικών τύπων όγκων που σχετίζονται με την NF1, προσφέρει καθοδήγηση σχετικά με τον τρόπο απεικόνισης που πρέπει να χρησιμοποιείται για παρακολούθηση, την ηλικία έναρξης της επιτήρησης ανάλογα με το είδος του όγκου καθώς και το μεσοδιάστημα του χρόνου επιτήρησης αν αυτό ισχύει. Επιπλέον, κατά την ανάπτυξη αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών, αναγνωρίσαμε τα νευρογνωσιακά ελλείμματα και τις ψυχοκοινωνικές ανάγκες που σχετίζονται με την NF1 και συμπεριλήφθηκαν συγκεκριμένοι τρόποι προσέγγισης που απαιτούνται σε αυτούς τους ασθενείς.

Το πεδίο εφαρμογής αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι η αξιολόγηση της υπάρχουσας επί του παρόντος γνώσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τη συχνότητα και τις πιθανές μεθόδους επιτήρησης των διαφορετικού τύπου όγκων σε ασθενείς με NF1.

6.2. ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΟΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ;

Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως σκοπό να καθορίσουν την επιτήρηση όγκων σε ασθενείς με NF1 και έχει εκπονηθεί από μέλη του ERN GENTURIS. Απευθύνονται σε κλινικούς ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, σε ασθενείς και προορίζεται να ενημερώσει για τους πιθανούς κινδύνους ανάπτυξης όγκων στην NF1 και να ευαισθητοποιήσει για έγκαιρη ανίχνευση αυτών. Ωστόσο, δεδομένου του χαμηλού επιπολασμού της πάθησης, των πιθανών εκδηλώσεών της και του χαμηλού επιπολασμού ορισμένων επιπλοκών, οι αποφάσεις για τη διαχείριση θα πρέπει να λαμβάνονται/συζητούνται με διεπιστημονικές ομάδες και ειδικούς στην NF1.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως στόχο να συνοψίσουν την βέλτιστη προσέγγιση για την επιτήρηση και διαχείριση των όγκων που σχετίζονται με την NF1. Προορίζονται για τα κράτη μέλη της ΕΕ καθώς αντικατοπτρίζουν το τρέχον πρότυπο φροντίδας για την NF1 στην Ευρώπη. Δεν αποτελούν προδιαγραφές και μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με τους διαθέσιμους πόρους στο τοπικό κέντρο θεραπείας. Θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε άλλες χώρες. Οι συστάσεις προσαρμόζονται στις τοπικές/εθνικές διαφορές εντός των χωρών της ΕΕ, εάν χρειάζεται.

6.3. ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ?

6.3.1 ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ

Το αντικείμενο αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι η επιτήρηση, παρακολούθηση και η διαχείριση όγκων σε ασθενείς με NF1. Η NF1 είναι ένα σύνδρομο που προδιαθέτει τα άτομα που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο NF1, στην ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου. Οι όγκοι του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος είναι οι πιο χαρακτηριστικοί για την NF1, ενώ οι καρκίνος του μαστού, GIST, γλωμαγγειώματα, φαιοχρωμοκύτωμα, και JMML μπορούν επίσης να θεωρηθούν ως σχετιζόμενες με NF1 νεοπλασίες. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αυξημένοι τυποποιημένες αναλογίες επίπτωσης (standardized incidence ratios, SIR) για διάφορους τύπους άλλων κακοηθειών, όπως το ραβδομυοσάρκωμα, το καρκίνωμα του θυρεοειδούς, του πνεύμονα, των ωοθηκών και το μελάνωμα στην NF1 (Seminog et al. 2013, Uusitalo et al. 2016). Ωστόσο, αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες περιορίζονται στους όγκους με υψηλότερο κίνδυνο σχετιζόμενο με την NF1, δηλαδή όγκους του νευρικού συστήματος, γλωμαγγειώματα των δακτύλων, φαιοχρωμοκύτωμα και JMML.

6.3.2 ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Η NF1 είναι μία πολυοργανική νόσος με διαφορετική έκφραση και εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε διαφορετικές ηλικίες (Ferner 2007). Αν και πρόκειται για μία κατάσταση που εξελίσσεται από την πρώιμη παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή, η οργάνωση της φροντίδας κατά συστήματα είναι συχνά συγκεκριμένη ανάλογα με την ηλικία. Η παρακολούθηση των παιδιών με NF1 θα γίνεται κυρίως από παιδιάτρους, παιδιάτρους-νευρολόγους ή παιδιάτρους-ογκολόγους (Miller et al. 2019). Η διαχείριση των ενηλίκων θα γίνεται πιθανότερα από νευρολόγους, κλινικούς γενετιστές ή δερματολόγους μεταξύ άλλων (Hirbe et al. 2014, Stewart et al. 2018). Η μετάβαση της φροντίδας από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση δεν γίνεται πάντα με επίσημο τρόπο αλλά αναγνωρίζεται η ανάγκη πρόβλεψης επίσημου μονοπατιού (Rietman et al. 2018).

Αν και γενικά η εμφάνιση εκδηλώσεων στην NF1 είναι απρόβλεπτη, έχουν αναγνωριστεί μερικές παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *NF1* που σχετίζονται με την πρόγνωση. Η 3-bp in-frame deletion σχετίζεται με συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο χωρίς δερματικά νευροϊνώματα ή πλεγματοειδή νευρινώματα (Uradhyaya et al. 2007). Μικροελλείματα στο γονίδιο *NF1* και flanking regions έχουν συσχετιστεί με πιο σοβαρό φαινότυπο όπως αυξημένο φορτίο όγκου ή ανάπτυξη όγκου (Well et al. 2021). Η απώλεια του *SUZ12* (ογκοκατασταλτικό γονίδιο), για παράδειγμα, ενισχύει την ανάπτυξη καρκίνου σε αυτούς τους ασθενείς (De Raedt et al. 2014). Επιπρόσθετα, missense-μεταλλάξεις στην περιοχή *NF1* που επηρεάζει τα αμινοξέα 844-848 ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό που έχει προσβληθεί από NF1 (Koczkowska et al. 2018). Επίσης άτομα με NF1 και υψηλό εσωτερικό φορτίο όγκου ή με άτυπο νευρινωματώδες νεόπλασμα με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά (ANNUBP) έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης MPNST (Higham et al. 2018), καθώς επίσης και άτομα με NF1 και οικογενειακό ιστορικό MPNST. Αυτά τα προφίλ γενετικού κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να συμβάλλουν στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών στην NF1, και μπορεί να αναφέρονται σε πολλές συστάσεις στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Ανάλογα με άλλες δια βίου καταστάσεις, ο αντίκτυπος της NF1 στην ποιότητα ζωής και την ψυχική υγεία είναι μεγάλος (Cohen et al. 2015, Vranceanu et al. 2015, Ferner et al. 2017, Gutmann et al. 2017, Lai et al. 2019, Hamoy-Jimenez et al. 2020). Μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένα σχετιζόμενα με τον όγκο ζητήματα αλλά και με τον φόβο αυξημένου φορτίου όγκων ή κινδύνου κακοήθειας και τις πολλαπλές παρεμβάσεις (Granström et al. 2012, Smith et al. 2013, Rietman et al. 2018, Bellampalli et al. 2019). Οι ψυχοκοινωνικές επιδράσεις δεν καθορίζονται από τον ειδικό τύπο όγκου ή τη διάγνωση αυτή καθαυτή. Δεδομένης της σπανιότητας των ερευνών σχετικά με την ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις και παρεμβάσεις που σχετίζονται με την NF1, οι συστάσεις σε αυτό τον τομέα προτείνονται σε ξεχωριστή παράγραφο αντί να απευθύνονται στις συγκεκριμένες ενότητες όγκου.

6.3.3 ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τα βασικά κλινικά ερωτήματα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στα κάτωθι:

- Σε άτομα με NF1, ποιος κλινικός έλεγχος θεωρείται ωφέλιμος για την ανίχνευση όγκων; Τι, πότε και πόσο συχνά;
- Σε άτομα με NF1, ποιος απεικονιστικός έλεγχος (και παρακολούθηση) είναι χρήσιμος για την ανίχνευση όγκων;
- Αν διαγνωστεί ένα συγκεκριμένος τύπου όγκος, η ένδειξη για θεραπεία ή επιτήρηση είναι διαφορετική από τον γενικό πληθυσμό;
- Ποια είναι η μέθοδος και το μεσοδιάστημα επιτήρησης; Ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία στην NF1;
- Είναι διαφορετική η θεραπεία στην NF1? Αν ΝΑΙ, ποια είναι η ειδική για την NF1-θεραπεία;
- Από ποιο είδος ψυχοκοινωνικής υποστήριξης επωφελούνται άτομα με NF1; Ποια είναι τα θέματα στη ζωή με αβεβαιότητα λόγω πιθανής ανάπτυξης όγκου ή διαχείρισης ενός διαγνωσμένου όγκου;

Οι παρακάτω τύποι όγκων εξετάστηκαν μεμονωμένα: OPG, άλλο χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοίωμα εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης (αναφερόμενα ως 'μη-OPG'), πλεγματοειδές νευρίνωμα, MPNST και ANNUBP, κογχικό & περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, δερματικό νευρίνωμα, GIST, φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα, καρκίνος μαστού, γλωμαγγειώματα δακτύλων και JMML.

6.3.4 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ισχύουν για όλα τα άτομα με NF1. Όπου υπήρχε ένδειξη, οι συστάσεις προσαρμόστηκαν σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, τύπους παθογόνων μεταλλάξεων στο NF1 ή στο προϋπάρχον ιατρικό ιστορικό που θα μπορούσε να επηρεάσει του κινδύνους διαφορετικών τύπων όγκου στην NF1.

Λαμβάνοντας υπόψη συγκεκριμένους κινδύνους σχετιζόμενους με την ηλικία, ενδέχεται να εμφανίζονται συγκεκριμένες συστάσεις στα παιδιά ή τους ενήλικες στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες. Στη συνέχεια, τα στοιχεία για συστάσεις σε συγκεκριμένες ηλικίες βασίζονται σε υπάρχοντες πληθυσμούς ασθενών στις μελέτες και όχι σε ένα σαφώς καθορισμένο όριο. Ο όρος «παιδιά» ή «παιδική ηλικία» θα χρησιμοποιείται για ηλικίες 0-16 ετών και «ενήλικες» ή «ενήλικη ζωή» για ηλικίες άνω των 18, με μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή μεταξύ 16-18 ετών, όπως ισχύει στις τοπικές δομές υγειονομικής περίθαλψης.

6.3.5 ΡΥΘΜΙΣΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως σκοπό να προσδιορίσουν την επιτήρηση όγκων σε άτομα με NF1 και έχει εκπονηθεί από μέλη του ERN για το GENTURIS. Οι οδηγίες απευθύνονται σε κλινικούς ιατρούς

πολλαπλών ειδικοτήτων και σε ασθενείς προκειμένου να ενημερωθούν για τους δυνητικούς κινδύνους ανάπτυξης όγκων στη NF1, και να ευαισθητοποιηθούν, με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση. Ωστόσο, δεδομένου του χαμηλού επιπολασμού της πάθησης και των σπάνιων δυνητικών εκδηλώσεών της, οι αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση θα πρέπει να λαμβάνονται/συζητούνται με ειδικούς στην NF1 και την πολυεπιστημονική ομάδα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως στόχο να συνοψίσουν την βέλτιστη προσέγγιση για την επιτήρησης και διαχείρισης των σχετιζόμενων με την NF1 όγκων. Το έγγραφο προορίζεται για τα κράτη μέλη της ΕΕ καθώς αντικατοπτρίζουν το τρέχον πρότυπο φροντίδας για την NF1 στην Ευρώπη. Δεν θεωρούνται ως προδιαγραφές και είναι δυνατό να προσαρμοστούν στους διαθέσιμους πόρους των τοπικών κέντρων θεραπείας. Θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν από άλλες χώρες. Οι συστάσεις μπορούν να προσαρμοστούν στις τοπικές εθνικές διαφορές εντός των κρατών της ΕΕ εφόσον χρειαστεί.

Η εφαρμογή των οδηγιών απαιτεί την διάδοσή της στα διάφορα ενδιαφερόμενα μέρη. Κατά προτίμηση, αυτές οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να υιοθετηθούν και διαδοθούν από την Γενική Διεύθυνση Υγείας κάθε Ευρωπαϊκής Χώρας. Μια άλλη πιο απτή προσέγγιση, ωστόσο μικρότερης εμβέλειας θα ήταν οι οδηγίες να διαδοθούν μέσω των δικτύων των επαγγελματιών και των ασθενών.

6.3.6 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Επιδημιολογία:

Η NF1 (Mendelian Inheritance in Man, 162200) είναι ένα σύνδρομο προδιάθεσης καρκίνου με ετήσια επίπτωση 1:2000 όπως αναφέρεται στην Φινλανδία και επιπολασμό 1:2000–4000 (Evans et al. 2010, Uusitalo et al. 2015, Kallionpää et al. 2018). Οι ασθενείς με NF1 παρουσιάζουν προδιάθεση να αναπτύξουν καλοήθεις καθώς και κακοήθεις όγκους. Ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης οποιουδήποτε καρκίνου κατά της διάρκεια της ζωής ήταν 59.6% σε ασθενείς με NF1 συγκριτικά με 30.8% στο γενικό φινλανδικό πληθυσμό (Uusitalo et al. 2016). Περισσότερο από το 95% των ενήλικων ασθενών με NF1 παρουσιάζει δερματικά νευρινώματα. Οι σχετιζόμενες με NF1 κακοήθειες του νευρικού συστήματος, όπως οι MPNSTs και τα γλοιώματα είναι ασυνήθη στο γενικό πληθυσμό (Seminog et al. 2013, Uusitalo et al. 2016). Οι όγκοι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) έχουν αναφερθεί σε περίπου 20% των NF1 ασθενών και τα OPGs συνήθως ανιχνεύονται στην πρώιμη παιδική ηλικία (Listernick et al. 1994, Mahdi et al. 2017). Τα OPGs αντιπροσωπεύουν περίπου το 70% του συνόλου των όγκων ΚΝΣ σε παιδιά με NF1, με συχνότητα εμφάνισης OPG στην NF1 που φτάνει το 15–20%. Συνήθως αναπτύσσονται πριν την ηλικία των 8 ετών (Listernick et al. 2007). Άλλοι όγκοι εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης σε παιδιά με NF1 είναι λιγότερο συχνοί, με SIR: 59.1 (95% CI 39.3 - 89.0) (Peltonen et al. 2019). Οι ενήλικες με NF1 αναπτύσσουν γλοιώματα εγκεφάλου σε συχνότητα περίπου 4% (Nix et al. 2020).

Ο 2^{ος} συχνότερος όγκος εγκεφάλου είναι το γλοίωμα εγκεφαλικού στελέχους που αντιπροσωπεύει περίπου το 17% του συνόλου των όγκων του ΚΝΣ (Guillamo et al. 2003, Mahdi et al. 2017). Εκτός από τους όγκους του οπτικού νεύρου και του εγκεφαλικού στελέχους, χαμηλού βαθμού πιλοκυτταρικά αστροκυτώματα και HGG εμφανίζονται επίσης σε άλλες θέσεις του ΚΝΣ στην NF1 (Mahdi et al. 2020, Packer et al. 2020). Όγκοι που δεν ανήκουν στο ΚΝΣ στην NF1 περιλαμβάνουν το MPNST, έναν επιθετικό όγκο που ευθύνεται για 38–45% των θανάτων από καρκίνο σε όλους τους NF1 ασθενείς (Evans et al. 2011, Uusitalo et al. 2016). Οι MPNST στο γενικό πληθυσμό είναι σπάνιοι όγκοι με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση 43έτη (εύρος ηλικίας: 5–81). Ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης MPNSTs στην NF1 ανέρχεται σε 8-16% (Evans et al. 2002, Uusitalo et al. 2016, Watson et al. 2017). Αν και το MPNST μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συνήθως διαγιγνώσκεται μεταξύ 20-40 ετών και ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης MPNST στην ηλικία των 20 ετών είναι 2.7% (95% CI 1.4% - 5.3%) (Ducatman et al. 1986, Evans et al. 2002, Ferner et al. 2002, Evans et al. 2012, Uusitalo et al. 2016, Higham et al. 2018, Peltonen et al. 2019). Τα σχετιζόμενα με NF1- MPNSTs αναπτύσσονται κυρίως από προϋπάρχον πλεγματοειδές νευρίνωμα, αλλά μπορούν να εμφανιστούν και de novo. Τα πλεγματοειδή νευρινώματα είναι ορατά ή ψηλαφητά σε ~30% και τα εσωτερικά πλεγματοειδή νευρινώματα αναφέρονται σε 40-60% σε ολοσωματικές MRI (Mautner et al. 2008, Nguyen et al. 2012, Plotkin et al. 2012). Είναι επίσης δυνατό να εντοπίζονται στον οφθαλμικό κόγχο και την περικογχική περιοχή (Avery et al. 2017). Τα πλεγματοειδή νευρινώματα θεωρούνται συγγενείς όγκοι που συνήθως παρουσιάζουν το υψηλότερο δυναμικό ανάπτυξης κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, επιβραδύνονται στην εφηβεία και αναπτύσσονται αργά στην ενήλικη ζωή.

Οι NF1 ασθενείς διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άλλων όγκων όπως ο καρκίνος του μαστού (Uusitalo et al. 2017), το φαιοχρωμοκύτωμα και το παραγαγγλίωμα (Gruber et al. 2017), οι GISTs (Nishida et al. 2016), οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του εντέρου (καρκινοειδή δωδεκαδεκτύλου), ραβδομυοσάρκωμα, γλωμαγγειώματα των δακτύλων (Brems et al. 2009) και JMML (Niemeyer et al. 2019). Ο αθροιστικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε NF1 ασθενείς έως την ηλικία των 40 ετών είναι 4.7 %, που είναι περισσότερο από 10 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού (Uusitalo et al. 2017). Ο κίνδυνος για 2^ο καρκίνο μαστού σε NF1 ασθενείς είναι 26% κατά τα 20 πρώτα χρόνια μετά την 1η διάγνωση καρκίνου μαστού (Evans et al. 2020b, Evans et al. 2020a). Το φαιοχρωμοκύτωμα και το παραγαγγλίωμα επίσης σχετίζονται με την NF1, με αναφερόμενο επιπολασμό περίπου 3%, που είναι υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό και παρατηρείται κυρίως στην ενήλικη ζωή (Gruber et al. 2017). Ο αναφερόμενος επιπολασμός των NF1-GIST ανέρχεται σε 6-7% και το 1-2% όλων των GISTs είναι NF1-GISTs (Zoller et al. 1997, Nishida et al. 2016). Ωστόσο, αυτό θα μπορούσε να είναι υποεκτιμημένο, καθώς

η διάγνωση και καταγραφή μικρών και ασυμπτωματικών GISTs μπορεί να είναι ελλιπής. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι 1 στους τρεις NF1 ασθενείς είχαν GISTs (Andersson et al. 2005). Σε αντίθεση με τα σποραδικά GISTs, τα NF1-GISTs εμφανίζονται συχνά σε νεαρότερους ασθενείς (διάμεση ηλικία 52.8 έτη). Έως και 5% των ενήλικων NF1 ασθενών υπολογίζεται παρουσιάζουν γλωμαγγειώματα των δακτύλων (Stewart et al. 2010). Οι Harrison et al. έδειξαν ότι 29% του συνόλου των ασθενών με γλωμαγγειώματα διαγνώστηκαν με NF1 (Harrison et al. 2013); Έτσι, τα σχετιζόμενα με NF1 γλωμαγγειώματα είναι συχνότερα από όσο υποψιάζονταν προηγουμένως. Η εκτιμώμενη συνολική ετήσια συχνότητα εμφάνιση JMML σε NF1 είναι 1.2 ανά εκατομμύριο παιδιών ηλικίας 0–11 ετών με το 95% όλων των περιπτώσεων να έχουν διαγνωστεί πριν την ηλικία των 6 ετών (Niemeyer et al. 2008, Proytcheva 2011). Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την υπερεκπροσώπηση ασθενών με NF1 με Χρόνια Μυελοκομονοκυτταρική Λευχαιμία (CMML), με εκτιμώμενη 200 φορές αύξηση στην επίπτωση της CMML συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Bader et al. 1977, Stiller et al. 1994, Niemeyer et al. 1997).

Αιτιολογία:

Το *NF1* γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17, περιλαμβάνει 61 εξώνια και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νευροφιμπρομίνη (2818 αμινοξέα) (Viskochil et al. 1990, M. R. Wallace et al. 1990). Το σύνολο των παθογενετικών αλλοιώσεων του γονιδίου *NF1* αδρανοποιούν την νευροφιμπρομίνη. Η πλειοψηφία των παθογενετικών αλλοιώσεων του γονιδίου *NF1* προκαλούνται από μικρές παραλλαγές (αντικαταστάσεις βάσεων, μικρά ελλείματα, εισαγωγής ή διπλασιασμούς). Μεγάλα ελλείματα που περικλείονται στο γονίδιο *NF1* και γειτονικά γονίδια (ονομαζόμενο '*NF1* microdeletion') παρατηρείται σε 5-10% των NF1 ασθενών (Messiaen et al. 2000, Wimmer et al. 2011, Vogt et al. 2014, Kehrer-Sawatzki et al. 2017). Το γονίδιο *NF1* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που ακολουθεί την υπόθεση των «δύο χτυπημάτων» του Knudson (Legius et al. 1993). Το πρώτο «χτύπημα» είναι μια γενετική απενεργοποίηση του *NF1*. Το 2^ο «χτύπημα» (ενδογονιδιακή παθογενετική μετάλλαξη του *NF1* ή απώλεια της ετεροζυγωτίας) προκαλεί την πλήρη αδρανοποίηση της νευροφιμπρομίνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των προσβεβλημένων κυττάρων. Διαλλαλική αδρανοποίηση του *NF1* έχει αναγνωριστεί τόσο σε σχετιζόμενους με NF1 όγκους όσο και σε μη νεοπλασματικές εκδηλώσεις όπως οι café-au-lait-κηλίδες και ο ιστός στις ψευδαρθρώσεις (Stevenson et al. 2006, Maertens et al. 2007, De Schepper et al. 2008, Sant et al. 2015, Brekelmans et al. 2019).

Η νευροφιμπρομίνη, η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *NF1*, είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής του rat sarcoma virus (RAS) (Bollag et al. 1996). Η ενεργοποίηση του RAS ενεργοποιεί επίσης το downstream μονοπάτι mitogen-activated protein kinase (MAPK) που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (Simanshu et al. 2017). Η νευροφιμπρομίνη

μπορεί να συνδεθεί με το RAS και διεγείρει την εγγενή δραστηριότητα της τριφωσφατάσης της γουανωσίνης, η οποία στη συνέχεια αδρανοποιεί τη σηματοδότηση RAS. Η απώλεια της λειτουργίας της νευροφιμπρομίνης έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της αδρανοποίησης του RAS και προκαλεί αυξημένη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού RAS-MAPK pathway (Lock et al. 2015). Για την έναρξη της ανάπτυξης όγκων σχετιζόμενων με την NF1, όπως νευρινώματα, γλωμαγγειώματα των δακτύλων, GISTs, φαιοχρωμοκυτώματα, και γλοιώματα απαιτείται η διαλλαλική απώλεια του NF1. Ωστόσο, η ύπαρξη άφθονων άλλων ρυθμιστικών συστημάτων περιορίζει την ανάπτυξη αυτών των όγκων ενεργοποιώντας τη διαδικασία της γήρανσης των κυττάρων και ως εκ τούτου εμποδίζοντας την περαιτέρω εξέλιξη (Lock et al. 2015). Όταν έχουν συσσωρευτεί επαρκείς πρόσθετες αλλοιώσεις, τα πλεγματοειδή νευρινώματα ενδέχεται να υποστούν εξαλλαγή σε MPNSTs (Brems et al. 2009, Beert et al. 2011). Μερικές φορές, αυτές οι αλλοιώσεις είναι δυνατό να περάσουν από ένα ενδιάμεσο στάδιο που ονομάζεται ANNUBP (Miettinen et al. 2017). Ανάλογη διαδικασία συσώρευσης πρόσθετων γενετικών πληροφοριών έχει αναφερθεί κατά τη μετάβαση LGG σε HGG (D'Angelo et al. 2019).

Η NF1 χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία στην έκφραση μεταξύ ασθενών ακόμη και μεταξύ προσβεβλημένων μελών της ίδιας οικογένειας. Σε περίπου 10% των NF1 ασθενών παρατηρείται συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου. Για το υπόλοιπο 90%, δεν μπορούν να γίνουν προβλέψεις για την εξέλιξη της νόσου με βάσεις τις παθογόνες μεταλλάξεις. Ένας αριθμός ασθενών που πληρούν τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια διαγιγνώσκονται λανθασμένα με NF1, ενώ έχουν σύνδρομο Legius, μωσαϊκισμό NF1, σύνδρομο Noonan με πολλαπλές φακίδες ή constitutive mismatch repair deficiency λόγω παρόμοιων επικαλυπτόμενων φαινότυπων (βλέπε πίνακα) (Digilio et al. 2002, Legius et al. 2002, Maertens et al. 2007, Pandit et al. 2007, Brems et al. 2013, Suerink et al. 2019, Denayer et al. 2020, Koczkowska et al. 2020). Ορισμένες από αυτές τις διαταραχές προδιαθέτουν επίσης τους ασθενείς σε κακοήθειες, αλλά με διαφορετικό κίνδυνο που απαιτεί διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης (Kratz et al. 2011, Villani et al. 2017, Marwaha et al. 2018, Hagizawa et al. 2020, Aronson et al. 2022 Apr). Αυτά θα πρέπει να θεωρούνται σαν εκδηλώσεις μιμούμενες την NF1 που δεν επιβεβαιώνονται γενετικά. Αν και οι επιπλοκές NF1 είναι σχετικά σπάνιες στην τμηματική NF1, έχουν βρεθεί πλεγματοειδή νευρινώματα και MPNSTs σε αυτούς τους ασθενείς και εφαρμόζονται οι συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών (Marwaha et al. 2018, Hagizawa et al. 2020).

Πίνακας: Καταστάσεις με φαινότυπο παρόμοιο με την NF1

Νόσημα	Σχετιζόμενα γονίδια	Φαινότυπος
NF1	<i>NF1</i>	Café-au-lait-κηλίδες, εφηλίδες, κακοήθειες.
Σύνδρομο Legius	<i>SPRED1</i>	Café-au-lait-κηλίδες και εφηλίδες στις μασχαλιαίες χώρες, χωρίς ογκολογικές επιπλοκές.
NF1 mosaicism	<i>NF1</i> , μωσαϊκισμός για την παθογενετική μετάλλαξη <i>NF1</i>	Ήπια γενικευμένος φαινότυπος NF1, ή δερματικές εκδηλώσεις / εσωτερικά νευρινώματα σε περιορισμένη περιοχή του σώματος
Σύνδρομο Noonan με πολλαπλές φακίδες (lentigines)	<i>PTPN11</i> , <i>RAF1</i>	Lentigines μοιάζουν με μικρές café-au-lait-κηλίδες (σε παιδιατρικούς ασθενείς), ΗΚΓ ανωμαλίες αγωγιμότητας, υπερτελορισμός, πνευμονική στένωση, ανωμαλίες γεννητικών οργάνων, καθυστέρηση ανάπτυξης και κώφωση (νευροαισθητήρια).
Constitutive mismatch repair deficiency	<i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH2</i>	Εξαιρετικά αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη παιδικών κακοηθειών και το 50% έχουν πολλαπλές café-au-lait-κηλίδες.

7. ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Οι συστάσεις στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες διαχωρίζονται σε 14 ενότητες: γενική προσέγγιση, γλοιώμα οπτικής οδού, γλοιώμα εκτός οπτικής οδού (συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού και υψηλού βαθμού γλοιώματος εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης) σε παιδιά, γλοιώμα εκτός οπτικής οδού (συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού και υψηλού βαθμού γλοιώματος εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης) σε ενήλικες, πλεγματοειδές νευρίνωμα, κακοήθεις όγκοι από έλυτρα των περιφερικών νεύρων, και άτυπο νευροϊνωματώδες νεόπλασμα με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά, οφθαλμικού κόγχου και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, δερματικό νευρίνωμα, στρωματικό όγκοι γαστρεντερικού, φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα, καρκίνος μαστού, γλωμαγγειώματα των δακτύλων, νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και ψυχοκοινωνικές ανάγκες.

Οι συστάσεις σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν στην επιτήρηση, παρακολούθηση και διαχείριση όγκων σε ασθενείς με NF. Κατά τη διάρκεια της έρευνας με τη μέθοδο Delphi παρατηρήσαμε ότι **ο ορισμός της επιτήρησης δεν είναι πάντα σαφής** καθώς μπορεί να σημαίνει την ανίχνευση όγκων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, καθώς και την παρακολούθηση ατόμων με όγκους. Για το λόγο αυτό αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε τον όρο κλινική αξιολόγηση ή απεικονιστικός έλεγχος σε ολόκληρο το έγγραφο. Η **κλινική αξιολόγηση** αποτελεί μέρος της μακροπρόθεσμης επιτήρησης και περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την φυσική εξέταση από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία σύμφωνα με τις σύγχρονες εξελίξεις της νόσου. Ο **απεικονιστικός έλεγχος** συνεπάγεται την αναζήτηση επιπλοκών που δεν είναι γνωστό ότι υπάρχουν ακόμη. Η **παρακολούθηση** χρησιμοποιείται για επιπλοκές/εκδηλώσεις που είναι γνωστό ότι υπάρχουν, αλλά ενδέχεται να έχουν μεταβλητή πορεία και δεν απαιτούν άμεση θεραπεία.

7.1. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Συστάσεις		Strength
Rec. 1	Με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην NF1, συνιστάται συστηματική κλινική αξιολόγηση από ειδικούς σε τακτά χρονικά διαστήματα: - με κατ' ελάχιστη ετήσια αξιολόγηση παιδιών έως 10 ετών - με κατ' ελάχιστη αξιολόγηση ανά 2 έτη σε παιδιά άνω των 10 ετών - με κατ' ελάχιστη αξιολόγηση ανά 3 έτη σε ενήλικες. Κατά τη μετάβαση από την εφηβεία στην ενηλικίωση μπορεί να δικαιολογείται συχνότερη συστηματική κλινική αξιολόγηση (από τις προαναφερθείσες).	ασθενής

7.2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΛΟΙΩΜΑΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (OPG)

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Η κλινική αξιολόγηση για OPG θα πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά τη διάγνωση ή την υποψία NF1 στην παιδική ηλικία. Η αρχική οφθαλμολογική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται ανεξάρτητα από την ηλικία.	ισχυρή
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση για OPG θα πρέπει να γίνεται με τη μορφή εξέτασης από εκπαιδευμένους παιδοοφθαλμιάτρους ή νευροοφθαλμιάτρους ή ισοδύναμους με εμπειρία στην αξιολόγηση των οφθαλμολογικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με την NF1.	ισχυρή
Rec. 3	Η κλινική αξιολόγηση για OPG θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση κατάλληλη για την ηλικία της οπτικής οξύτητας, των οπτικών πεδίων, της εξέτασης της κόρης άμφω, των οφθαλμολογικών κινήσεων και της εμφάνισης του οπτικού δίσκου.	ισχυρή
Rec. 4	Η αξιολόγηση της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (RNFL) και της στιβάδας των γαγγλίων του αμφιβληστροειδούς (RGCL) με τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) είναι χρήσιμη και θα πρέπει να διεξάγεται όποτε είναι εφικτό.	μέτρια
Rec. 5	Για παιδιά μέχρι την ηλικία των 8 ετών χωρίς γνωστό OPG, η οφθαλμολογική αξιολόγηση (βλέπε σύσταση 1-3) θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε χρόνο (κάθε 6 μήνες εάν είναι εφικτό).	μέτρια
Rec. 6	Σε παιδιά > 8 ετών χωρίς γνωστό OPG συνιστάται επίσημος ετήσιος οφθαλμολογικός έλεγχος μέχρι την ενηλικίωση. Επίσης σε άτομα με νέα οφθαλμολογικά συμπτώματα ενδείκνυται διαγνωστική αξιολόγηση από οφθαλμίατρο.	μέτρια
Rec. 7	Ο απεικονιστικός έλεγχος για OPG με MRI θα πρέπει να πραγματοποιείται σε άτομα όπου η οφθαλμολογική εξέταση είναι ενδεικτική για OPG και σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών με επαναλαμβανόμενη ασαφή ή αναξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση, πχ λόγω ηλικίας ή ελλειμματικής προσοχής. Η παθολογική, ασαφής ή αναξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα	ισχυρή
Rec. 8	Κάθε ασθενής με NF1 που έχει διαγνωστεί με ασυμπτωματικό OPG θα πρέπει να παραπεμφθεί σε μονάδα (πχ. παιδιατρική, οφθαλμολογική και/ή νευροογκολογική) εξειδικευμένη στην παρακολούθηση και διαχείριση του NF1-OPG.	μέτρια
Rec. 9	Κάθε ασθενής με NF1 που έχει διαγνωστεί με συμπτωματικό OPG θα πρέπει να παραπεμφθεί επείγοντως σε μονάδα (πχ. παιδιατρική, οφθαλμολογική και/ή νευροογκολογική) εξειδικευμένη στην παρακολούθηση και διαχείριση του NF1-OPG.	ισχυρή

7.3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΛΟΙΩΜΑΤΟΣ ΕΚΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (NON-OPG: ΧΑΜΗΛΟΥ Ή ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ Ή ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ) ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Οι οικογένειες με παιδιά με NF1 θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τα πιθανά συμπτώματα και σημεία των όγκων εγκεφάλου	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει λήψη ιστορικού και εξέταση για πιθανά σημεία όγκων εγκεφάλου (μεταξύ άλλων έναρξη ή μεταβολή επιληπτικών κρίσεων, ασυνήθης ή ανησυχητική κεφαλαλγία, ενδοκρινολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία του υποθαλάμου, εστιακά νευρολογικά ή νευροψυχολογικά ελλείμματα) και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη από τη διάγνωση.	μέτρια
Rec. 3	Ο διαγνωστικός απεικονιστικός έλεγχος ρουτίνας για non-OPG, σε παιδιά που είναι καλά (βλ. προηγούμενη σύσταση), δεν ενδείκνυται. Ωστόσο, σε παιδί με κλινική ανησυχία για όγκο εγκεφάλου με παρουσία συμπτωμάτων ή ενδοκρινική δυσλειτουργία, τότε θα πρέπει να συνιστάται διερευνητική απεικόνιση.	μέτρια
Rec. 4	Συμπτωματικό non-OPG σε παιδιά με NF1 θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο φροντίδας όπως τα σποραδικά non-OPG σε παιδιά χωρίς NF1. Η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να καθοδηγεί τους κατάλληλους θεραπευτικούς χειρισμούς λαμβάνοντας υπόψη NF1. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται, αν είναι δυνατόν, και δεν ενδείκνυται σε χαμηλού βαθμού γλοιώμα, ωστόσο μπορεί να απαιτείται ως σημαντική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση του γλοιώματος υψηλού βαθμού	μέτρια

7.4. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΛΟΙΩΜΑΤΟΣ ΕΚΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (NON-OPG: ΧΑΜΗΛΟΥ Ή ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ Ή ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ) ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Οι ασθενείς με NF1, οι φροντιστές τους και οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τα πιθανά συμπτώματα και σημεία όγκων εγκεφάλου με τρόπο κατάλληλο για τον κάθε ασθενή.	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση για συμπτώματα όγκων εγκεφάλου (μεταξύ άλλων έναρξη ή μεταβολή επιληπτικών κρίσεων, ασυνήθης ή ανησυχητική κεφαλαλγία, ενδοκρινολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία του υποθαλάμου, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, νευροψυχολογικά ελλείμματα) σε κάθε κλινική επίσκεψη.	μέτρια
Rec. 3	Ο απεικονιστικός έλεγχος για γλοιώματα θα πρέπει να εξετάζεται στην ηλικία μετάβασης από την παιδική στην ενήλικη ζωή για όλους τους NF1 ασθενείς και θα πρέπει να περιλαμβάνει MRI εγκεφάλου με σκιαγραφικό. Η απεικονιστική διερεύνηση θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται μετά από νέα σχετιζόμενα	μέτρια

	συμπτώματα ((μεταξύ άλλων έναρξη ή μεταβολή επιληπτικών κρίσεων, ασυνήθης ή ανησυχητική κεφαλαλγία, ενδοκρινολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία του υποθαλάμου, εστιακά νευρολογικά ή νευροψυχολογικά ελλείμματα)	
Rec. 4	Τα γλοιώματα που ανιχνεύθηκαν τυχαία θα πρέπει να παρακολουθούνται απεικονιστικά όπως τα σποραδικά γλοιώματα που έχουν ανιχνευτεί τυχαία με 1 ^ο μεσοδιάστημα 3 μηνών, και εάν παραμένουν σταθερά ασυμπτωματικά τα μεσοδιαστήματα μπορεί να παραταθούν	ασθενής
Rec. 5	Τα Non-OPG σε ενήλικες με NF1 θα πρέπει να παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται μέσω των ίδιων οδών φροντίδας με σποραδικά non-OPG. Η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να καθοδηγεί τους κατάλληλους θεραπευτικούς παράγοντες λαμβάνοντας υπόψη την NF1. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατό και δεν ενδείκνυται σε χαμηλού βαθμού γλοιώμα, ωστόσο αναγνωρίζεται ότι μπορεί να απαιτείται ως σημαντική θεραπευτική επιλογή στη ρύθμιση του υψηλού βαθμού γλοιώματος.	ισχυρή

7.5. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται με παρατήρηση, ψηλάφηση και νευρολογική εκτίμηση και θα πρέπει να διενεργείται από κλινικούς ιατρούς με εμπειρία στην NF1. Η φωτογραφία ή το βίντεο του πλεγματοειδούς νευρινώματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικά μέσα.	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση για το πλεγματοειδές νευρινώματα θα πρέπει να ξεκινά από τη διάγνωση ή τη γέννηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε κλινική επίσκεψη.	μέτρια
Rec. 3	Η απεικόνιση με ολοσωματική MRI (WB-MRI) για την παρακολούθηση πλεγματοειδών νευρινωμάτων θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον κατά τη μετάβαση από την παιδική στην ενήλικη ζωή για την αξιολόγηση του εσωτερικού φορτίου του όγκου ως προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη κακοήθους όγκου των ελύτρων των περιφερικών νεύρων (MPNST). Η εκτίμηση με WB-MRI σε υψηλότερη συχνότητα για ασθενείς υψηλού κινδύνου για MPNST.	ασθενής
Rec. 4	Η συχνότητα της επαναλαμβανόμενης απεικόνισης θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση με αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης MPNST και καθοδηγείται από την διεπιστημονική ομάδα. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης MPNST εξετάζεται η συχνότερη αξιολόγηση. Επί απουσίας εσωτερικών νευρινωμάτων στην WB-MRI κατά τη μετάβαση στην ενήλικη ζωή, απαιτείται μόνο κλινική αξιολόγηση	μέτρια
Rec. 5	Η κλινική παρακολούθηση των πλεγματοειδών νευρινωμάτων θα πρέπει να ξεκινά όταν ανιχνεύεται για πρώτη φορά και στη συνέχεια να επαναλαμβάνεται σε κάθε επίσκεψη.	μέτρια

Rec.6	Τα συμπτωματικά πλεγματοειδή νευρινώματα απαιτούν αυξημένη παρακολούθηση σε μικρότερα χρονικά διαστήματα για ANNUBP/MPNST. Με προσεκτική εκτίμηση, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιήσετε το ¹⁸ FDG PET MRI (προτιμώμενο) ή ¹⁸ FDG PET CT (αν το ¹⁸ FDG PET MRI δεν είναι διαθέσιμο) σε συνδυασμό με κλινική εκτίμηση και MRI κατά τη διαγνωστική διαδικασία, πριν την συζήτηση της ένδειξης για βιοψία	μέτρια
Rec. 7	Για συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα [#] , η χειρουργική εξαίρεση είναι ο μόνος θεραπευτικός χειρισμός που δυνητικά μπορεί να θεραπεύσει τον όγκο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης για πλεγματοειδές νευρίνωμα	μέτρια
Rec. 8	Εάν αποτελούν μέρος της τυπικής εθνικής περίθαλψης, οι αναστολές MEK μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα [#] , και μη χειρουργήσιμο συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα	μέτρια
Rec. 9	Η διαχείριση του πλεγματοειδούς νευρινώματος θα πρέπει να αποφασίζεται και να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα με εμπειρία στο NF1.	ασθενής
Rec. 10	Δεδομένου του φορτίου του δυνητικού κινδύνου κακοήθειας και εμφανούς εκδήλωσης σε NF1 ασθενείς με πλεγματοειδές νευρίνωμα, θα πρέπει να προσφέρεται οι δυνατότητα να λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς ψυχολογική υποστήριξη στις αποφάσεις διαχείρισης (βλ συστάσεις στην ενότητα των ψυχοκοινωνικών αναγκών 7.14 & 9.14).	ασθενής

Υποσημείωση:

[#] συμπτωματικά πλεγματοειδή νευρινώματα είναι: επίμονος πόνος που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία του τοπικού ιατρείου πόνου, παραμόρφωση, λειτουργικό έλλειμμα ή άλλο πιθανό έλλειμμα συμπεριλαμβανομένου νευρολογικού ελλείμματος, προβλημάτων ουροδόχου κύστης ή εντέρου, αναπνευστικών προβλημάτων ή προβλημάτων κατάποσης ή αιμορραγίας

7.6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΛΥΤΡΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ (MPNST) ΚΑΙ ΑΤΥΠΟΥ ΝΕΥΡΟΙΝΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ (ANNUBP)

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Οι παρακάτω ομάδες ασθενών με NF1 θα πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου ανάπτυξης MPNST: • NF1 microdeletion που επηρεάζει το <i>SUZ12</i> • missense variants που επηρεάζει τα κωδόνια 844-848 • προηγούμενο άτυπο νευροϊνωματώδες νεόπλασμα με αβέβαιη συμπεριφορά I(ANNUBP) • υψηλό εσωτερικό φορτίο όγκων στην ολόσωμη MRI (WB-MRI) ή μεγάλα ή πολλαπλά πλεγματοειδή νευρινώματα σε απουσία I WB-MRI • νευροϊνωματώδης νευροπάθεια • ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας • συγγενής με NF1 και MPNST	ισχυρή

Rec. 2	Η κλινική εκτίμηση για MPNST θα πρέπει να εκτιμά τα παρακάτω: • Αύξηση όγκου: ραγδαία αύξηση μεγέθους ή αλλαγή ρυθμού αύξησης σε γνωστό προϋπάρχον PN • Πόνος: νέος και επίμονος, νυχτερινός, ουσιαστικός πόνος/πόνος που είναι δύσκολο να ελεγχθεί • Νέο κινητικό έλλειμμα, αισθητικό έλλειμμα που σχετίζεται με οποιονδήποτε νευρίνωμα ή περιφερικό νεύρο. Αυτό περιλαμβάνει τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης, διαταραχή του εντέρου, προβλήματα κατάποσης και δυσχέρεια στην αναπνοή. • Συνοχή όγκου: ανάπτυξη σκληρού όζου σε προηγούμενως μαλακό πλεγματοειδές νευρίνωμα Τα άτομα με NF1 και οποιοδήποτε από τα παραπάνω θα πρέπει να διερευνώνται για MPNST.	ισχυρή
Rec. 3	Όταν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα εγείρουν υποψία κακοήθειας (ύποπτοι όγκοι), η διερεύνηση θα πρέπει να ξεκινά με MRI τοπικά. Πριν τη χειρουργική εξαίρεση, θα πρέπει να διενεργείται MRI και ¹⁸FDG PET MRI (προτιμώμενη) or ¹⁸FDG PET CT (αν η ¹⁸FDG PET MRI δεν είναι διαθέσιμη), χρησιμοποιώντας οπτική αξιολόγηση και ημιποσοτικές εκτιμήσεις με cut-off τυποποιημένη τιμή πρόσληψης.	μέτρια
Rec. 4	Σε περίπτωση ANNUPB ή MPNST, συνιστάται αρχική εκτομή εάν είναι ασφαλής και εφικτή. Διαφορετικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται ακτινολογικά καθοδηγούμενη διαγνωστική βιοψία (κατά προτίμηση με ¹⁸FDG PET MRI). Αυτή η βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την κρίση της διεπιστημονικής ομάδας (σαρκώματος), καθώς οι όγκοι μπορεί να είναι ετερογενείς, με την πιθανότητα ενός ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος λόγω έλλειψης κακοήθων τμημάτων του όγκου.	ισχυρή
Rec. 5	Δεν υπάρχει περιθώριο αναμονής στο MPNST και η βασική θεραπευτική επιλογή (εάν είναι δυνατό) αποτελεί η επείγουσα χειρουργική εκτομή, με μετεγχειρητική αξιολόγηση για υποτροπή	ισχυρή
Rec. 6	Οι θεραπευτικές αποφάσεις, κατά την αρχική χειρουργική ή/και την (νέο) επικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία θα πρέπει να καθοδηγούνται από μια έμπειρη διεπιστημονική ομάδα.	μέτρια
Rec. 7	Αν η διάγνωση του ANNUPB αποδειχθεί με βιοψία, τότε η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή, εάν αυτό είναι δυνατό με αποδεκτή νοσηρότητα.	ισχυρή
Rec. 8	Εάν ένα ANNUPB δεν δύναται να υποβληθεί σε εκτομή με αποδεκτή νοσηρότητα, ο αρχικός έλεγχος με MRI θα πρέπει να δημιουργείται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Επί αύξησης του όγκου ή των συμπτωμάτων ο έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει ¹⁸FDG PET MRI (προτιμώμενο) ή ¹⁸FDG PET CT (αν ¹⁸FDG PET MRI μη διαθέσιμο). Μετά από την αρχική κλινική αξιολόγηση, το διάστημα της παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά του όγκου	μέτρια

7.7. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΚΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΚΟΓΧΙΚΑ

Recommendations		Strength
Rec. 1	Η κλινική αξιολόγηση των ασθενών με NF1 για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι πάσχουν από πλεγματοειδές νευρίνωμα οφθαλμικού κόγχου ή περικογχικό, θα πρέπει να είναι η φυσική εξέταση που αναζητά βλεφαρόπτωση, πρόπτωση, οίδημα βλεφάρων, δυσπλασία του κόγχου ή/και δυστοπία, παραμόρφωση του (περι)κογχικού σκελετού, pulsation του ματιού, και στραβισμό. Ο κλινικός έλεγχος της όρασης και των διαθλαστικών ανωμαλιών, των οπτικών πεδίων, της οφθαλμοκινητικότητας και ευθυγράμμισης, και η αξιολόγηση του οπτικού δίσκου για τον αποκλεισμό γλαυκώματος ή οπτική νευροπάθειας θα πρέπει να αποτελούν βασικά βήματα στην εξέταση των NF1 ασθενών για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν νευρίνωμα οφθαλμικού κόγχου ή περικογχικό.	ισχυρή
Rec. 2	Η MRI εγκεφάλου και οφθαλμικών κόγχων θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλα τα παιδιά με υποψία περικογχικού ή οφθαλμικού κόγχου πλεγματοειδές νευρίνωμα. Οι MRI αλληλουχίες υψηλής ανάλυσης με και χωρίς σκιαγραφικό θα πρέπει να περιλαμβάνουν τον οφθαλμικό κόγχο, το πρόσωπο και το σηραγγώδη κόλπο. Εφόσον είναι δυνατό η έκθεση σε ακτινοβολία από τις CT θα πρέπει να αποφεύγονται σε όλα τα παιδιά με NF1.	ισχυρή
Rec. 3	Η συμπτωματική κλινική πρόοδος σε γνωστά πλεγματοειδή νευρινώματα οφθαλμικού κόγχου ή περικογχικά, και τα νέα ευρήματα θα πρέπει να αποτελούν κύρια ένδειξη για απεικονιστική αξιολόγηση και παρακολούθηση, και αυτό θα πρέπει να γίνεται με MRI.	ισχυρή
Rec. 4	Λαμβάνοντας υπόψη το βάρος από τις εμφανείς εκδηλώσεις των NF1 ασθενών με πλεγματοειδές νευρίνωμα οφθαλμικού κόγχου ή περικογχικά, θα πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη στις αποφάσεις της διαχείρισης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ συστάσεις στην ενότητα για τις ψυχοκοινωνικές ανάγκες 7.14 & 9.14).	αδύναμη

7.8. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ

Συστάσεις		Strength
Rec. 1	Η κλινική αξιολόγηση περιλαμβάνει επισκόπηση και ψηλάφηση θα πρέπει να αρχίζει όταν διαγνωστεί η NF1 και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη.	ισχυρή

Rec. 2	Η κύρια ένδειξη για θεραπεία είναι η δυσφορία. Όσον αφορά στις αισθητικές ενδείξεις, οι επιπτώσεις είναι μοναδικές για κάθε άτομο και κάθε σύστημα υγείας έχει τα δικά του κριτήρια και κατώτατα όρια παρέμβασης, οπότε αυτές θα πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση με συζήτηση από τη θεραπευτική ομάδα και τον ασθενή με NF1.	ασθενής
Rec. 3	Η αφαίρεση πρέπει να γίνεται με laser, χειρουργείο surgery, electrodesiccation ή με εκτομή με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation). Αν αφαιρεθούν πολλαπλοί όγκοι δεν είναι απαραίτητη η ιστολογική εκτίμηση του συνόλου των μικρών δερματικών νευρινωμάτων.	μέτρια
Rec. 4	Δεδομένης της επιβάρυνσης από τις ορατές εκδηλώσεις στην NF1, οι ασθενείς με δερματικά νευρινώματα θα πρέπει να λαμβάνουν ψυχολογική υποστήριξη (βλ. συστάσεις στην ενότητα των ψυχοκοινωνικών αναγκών 7.14 & 9.14).	ασθενής

7.9. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST)

Συστάσεις		Strength
Rec. 1	Η διερεύνηση για GIST θα πρέπει να διεξάγεται μόνο εάν υπάρχει κλινική υποψία.	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική υποψία θα πρέπει να εγείρεται επί παρουσίας γαστρεντερικής δυσφορίας, απώλειας βάρους, αναιμίας, γαστρεντερικής αιμορραγίας, κοιλιακού άλγους, ψηλαφητής κοιλιακής μάζας ή εντερικής απόφραξης	μέτρια
Rec. 3	Η εξαίρεσης θα πρέπει να εξετάζεται για τουλάχιστον μεγάλους (>2cm) ή συμπτωματικούς όγκους καθώς υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας και ρήξης καθώς και κίνδυνος κακοήθειας με μεταστάσεις.	ισχυρή
Rec. 4	Τα άτομα με τυχαία ανίχνευση GIST που είναι ασυμπτωματικά ΚΑΙ <2 cm διάμετρο θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά το χρόνο με MRI κοιλίας (ή CT κοιλίας αν η MRI δεν είναι δυνατή), για τουλάχιστον 5 έτη, και στη συνέχεια κάθε 2 έτη.	μέτρια

7.10. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΩΜΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑ

Συστάσεις		Strength
Rec. 1	Ο βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας για φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα δεν συνιστάται σε άτομα με NF1 εκτός από όλες τις γυναίκες με NF1 που σκέφτονται εγκυμοσύνη ή είναι ήδη έγκυες	μέτρια
Rec. 2	Ο βιοχημικός έλεγχος για φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα θα πρέπει να διεξάγεται σε οποιοδήποτε άτομο με NF1 που έχει αυξήσει την αρτηριακή πίεση ανεξήγητη από άλλου ιατρικούς λόγους.	μέτρια

Rec. 3	Ο βιοχημικός έλεγχος για το φαιοχρωμοκύτωμα και το παραγαγγλιώμα μπορεί να εξεταστεί πριν από οποιοσδήποτε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν γενική αναισθησία σε ενήλικες ασθενείς με NF1.	ασθενής
Rec. 4	Όπως σε κάθε φαιοχρωμοκύτωμα και σύνδρομο προδιάθεσης παραγαγγλιώματος, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης για συμπτωματικές ή βιοχημικά ενεργές βλάβες.	ισχυρή
Rec. 5	Μια φλοιώδης επινεφριδεκτομή θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη προσέγγιση λόγω του κινδύνου μεταχρονου ετερόπλευρου όγκου των επινεφριδίων	μέτρια

7.11. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Συστάσεις		Strength
Rec. 1	Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις οφέλους από την κλινική αξιολόγηση, η εκπαίδευση σχετικά με την αυτοεξέταση του μαστού πιθανότατα θα πρέπει να διεξάγεται καθώς αυξάνει την ευαισθητοποίηση και τη δέσμευση με τα κλινικά κέντρα.	ασθενής
Rec. 2	Ο έλεγχος με ετήσια MRI μαστού θα πρέπει να είναι η κύρια προσέγγιση, η μαστογραφία είναι η δεύτερη καλύτερη εναλλακτική λύση, όταν δεν είναι διαθέσιμη η MRI. Η ηλικία κατά την έναρξη του ελέγχου στην NF1 θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο μετά την ηλικία των 30 ετών, όπως είναι εφικτό στο πλαίσιο του τοπικού συστήματος υγείας.	μέτρια
Rec. 3	Ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να συνεχίζεται έως και τα 50 έτη, ενώ ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για τον γενικό πληθυσμό.	μέτρια
Rec. 4	Η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή για μείωση του κινδύνου για γυναίκες χωρίς καρκίνο του μαστού δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με NF1, εκτός εάν υπάρχουν σημαντικοί πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, όπως οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού που θα αύξανε τον κίνδυνο σε κατηγορία υψηλού κινδύνου.	μέτρια

7.12. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΓΛΩΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΑΚΤΥΛΩΝ

Συστάσεις		Strength
Rec. 1	Τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων είναι εύκολο να διαλάβουν, γι' αυτό και η κλινική υποψία είναι απαραίτητη προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Η κλινικής διάγνωση θα πρέπει να βασίζεται στα τυπικά συμπτώματα (βλ. σύσταση 2) και στην οπτική εξέταση της κοίτης των ονύχων και στην ψηλάφηση.	μέτρια
Rec. 2	Η πλειοψηφία των ανθρώπων θα έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα: τοπική ευαισθησία, σοβαρό παροξυσμικό (διαπεραστικό, παρόμοιο με το χτύπημα στην κοίτη των ονύχων) πόνο και ευαισθησία στο κρύο. Η οπτική εξέταση μπορεί να αναδείξει πορφυρό αποχρωματισμό της κοίτης του όνυχου.	μέτρια

Rec. 3	Τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων εμφανίζονται κυρίως στην ενήλικη ζωή, αλλά θα πρέπει επίσης να εξετάζονται σε παιδιά/εφήβους με τυπικά συμπτώματα	ασθενής
Rec. 4	Για επώδυνα γλωμαγγειώματα των δακτύλων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής εκτομής	μέτρια

7.13. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΝΕΑΝΙΚΗ ΜΥΕΛΟΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (JMML)

Recommendations		Strength
Rec. 1	Αυτή τη στιγμή ο αυξημένος κίνδυνος για JMML στην NF1 δεν είναι σαφής και είναι σχεδόν βέβαιο ότι <1%. Ως εκ τούτου, η ειδική κλινική αξιολόγηση πιθανότατα δεν θα πρέπει να διεξάγεται.	μέτρια
Rec. 2	Η παρατήρηση νεανικών ξανθοκοκκιωμάτων σε παιδιά με NF1 μπορεί να αυξήσει την ευαισθητοποίηση για την ενεργή αναζήτηση άλλων ανησυχητικών σημείων JMML (μεταξύ άλλων ηπατοσπληνομεγαλία, ωχρότητα, μη φυσιολογικοί λεμφαδένες), αλλά δεν θα πρέπει να θεωρείται επαρκής λόγος για εκτεταμένες έρευνες για JMML.	ασθενής

7.14. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

Recommendations		Strength
Rec. 1	Η NF1 έχει σημαντική επίδραση στις ψυχοκοινωνικές και νευροψυχολογικές λειτουργίες και επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Συνιστάται ιδιαίτερα να υπάρχει ψυχολόγος ως μέλος της διεπιστημονικής ομάδας, για την υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διάγνωση, τη διαχείριση και τη θεραπεία.	ασθενής
Rec. 2	Η ψυχοκοινωνική ευεξία και η νευροψυχολογική λειτουργία θα πρέπει να εξετάζονται σε κάθε κλινική εξέταση. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν την αξιολόγηση π.χ. του άγχους και της κατάθλιψης, των μηχανισμών αντιμετώπισης και των αναφερόμενων από τον ασθενή αποτελεσμάτων.	ασθενής
Rec. 3	Οι πληροφορίες και η καθοδήγηση για τους ασθενείς με NF1 και τα μέλη της οικογένειάς τους θα πρέπει να είναι κατάλληλες για την ηλικία και προσαρμοσμένες στις ανάγκες του ατόμου, ενώ θα πρέπει να περιλαμβάνονται πιθανές παρεμβάσεις για τη μείωση του αντίκτυπου της NF1 στην ψυχοκοινωνική λειτουργία και την ποιότητα ζωής.	ασθενής

8. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

8.1. ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΔΗΛΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίστηκαν στην υπάρχουσα βιβλιογραφία από την ανασκόπηση των Bergqvist et al. (Bergqvist et al. 2020). Καθώς αυτή η ανασκόπηση περιείχε βιβλιογραφία μέχρι το 2013, πραγματοποιήθηκαν πρόσθετες αναζητήσεις για κάθε ενότητα αυτής της κατευθυντήριας γραμμής χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους στο Pubmed: (Neurofibromatosis Type 1[title/abstract] OR NF1 [title/abstract]) KAI optic pathway glioma [title/abstract] 'H non-optic glioma [title/abstract] OR malignant peripheral nerve sheath tumour [title/abstract] 'H orbital plexiform neurofibroma [title/abstract] 'H periorbital plexiform neurofibroma [title/abstract] 'H plexiform neurofibroma [title/abstract] 'H cutaneous neurofibroma [title/abstract] 'H gastrointestinal stromal tumours [title/abstract] 'H pheochromocytoma [title/abstract] 'H breast cancer [title/abstract] 'H glomus tumours of the digits [title/abstract] 'H juvenile myelomonocytic leukaemia [title/abstract]. Μετά τη συλλογή πρόσθετων αναφορών και τον αποκλεισμό δημοσιευμένων εργασιών που δεν σχετίζονται με την επιτήρηση, την παρακολούθηση και τη διαχείριση όγκων σε άτομα με NF1, συνολικά 484 δημοσιευμένα άρθρα εξετάστηκαν στην ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών.

Μέθοδος διαμόρφωσης των συστάσεων

Στην καθημερινή πρακτική, οι κλινικοί ιατροί δεν έχουν το χρόνο να διερευνήσουν τα στοιχεία τόσο διεξοδικά όσο μια ομάδα σύνταξης κατευθυντήριων οδηγιών, ούτε να σκεφθούν τους ενδεχόμενους συμβιβασμούς ή τις πιθανές υποκείμενες αξίες και προτιμήσεις στον πληθυσμό. Ως εκ τούτου η βασική ομάδα εργασίας διατύπωσε συστάσεις ακόμη και όταν η εκτίμηση της εμπιστοσύνης στο αποτέλεσμα είναι χαμηλή και/ή επιθυμητή και οι ανεπιθύμητες συνέπειες είναι στενά ισορροπημένες. Αυτές οι συστάσεις έχουν ταξινομηθεί ως «αδύναμες» και έχουν χαρακτηριστεί. Οι συστάσεις βαθμολογήθηκαν με βάση την ποιότητα των στοιχείων, την ισορροπία μεταξύ οφέλους και κινδύνου, περιλαμβάνουν τις αξίες και προτιμήσεις των ασθενών, και εξετάζουν την σκοπιμότητα, την ισότητα και την αποδοχή της εφαρμογής και της χρήσης. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε συνδυασμό με την γνώμη των εμπειρογνομόνων οδήγησαν στο προσχέδιο των συστάσεων βασισμένο στη βιβλιογραφία και την εμπειρία και γνώση των ειδικών.

Οι συστάσεις γράφτηκαν ως επί το πλείστον σε μία από τις τέσσερις μορφές διατύπωσης: πρέπει, πιθανώς πρέπει, πιθανώς δεν πρέπει, δεν πρέπει.

- Πρέπει και δεν πρέπει, θεωρήθηκε ότι σημαίνουν ότι οι περισσότεροι ενημερωμένοι άνθρωποι

(εκείνοι που έχουν εξετάσει τα αποδεικτικά στοιχεία) θα ακολουθήσουν αυτή τη σύσταση

- Πιθανώς πρέπει & πιθανώς δεν πρέπει, θεωρήθηκε ότι σημαίνουν ότι η πλειοψηφία των ενημερωμένων ατόμων θα ακολουθούσε αυτή τη σύσταση αλλά μια σημαντική πλειοψηφία όχι.

Βαθμονόμηση των συστάσεων

Δεδομένου ότι ο όγκος των στοιχείων που έχουν αξιολογηθεί από κριτές για σπάνιες νόσους είναι περιορισμένος λόγω του μικρού μεγέθους του πληθυσμού και είναι απίθανο να φτάσουν το επίπεδο πιο κοινών ασθενειών, υπάρχει δυσκολία κατά την εξέταση της βαθμονόμησης της ισχύος των αποδεικτικών στοιχείων με τη χρήση GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Όπως συνηθίζεται σε πολλές σπάνιες νόσους, ο όγκος των διαθέσιμων στοιχείων μετά από αξιολόγηση από κριτές για τις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες ήταν μικρός και προήλθε από περιορισμένο αριθμό άρθρων τα οποία αναφέρονταν συνήθως σε μικρό αριθμό ή σειρές ασθενών. Εάν τα αποδεικτικά στοιχεία κατηγοριοποιηθούν και στη συνέχεια βαθμολογηθούν χρησιμοποιώντας τυποποιημένες προσεγγίσεις, οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για να διαφοροποιούν τα αποδεικτικά στοιχεία, σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μεγάλος αριθμός εγγράφων και είναι πιθανό να υπάρξουν περισσότερες κλινικές μελέτες, τότε ο μικρός όγκος τους σημαίνει ότι θα βαθμολογηθούν ως χαμηλά. Κάτι τέτοιο δεν αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τον συνδυασμό της εμπειρίας των εμπειρογνωμόνων και της κλινικής συναίνεσης με τα διαθέσιμα στοιχεία. Αυτό επιδεινώνεται περαιτέρω, καθώς υπάρχει μικρή πιθανότητα πρόσθετου όγκου αποδεικτικών στοιχείων τα οποία θα μπορούσαν να αλλάξουν τις συστάσεις.

Για το λόγο αυτό, και για να εξισορροπήσει το βάρος τόσο των δημοσιευμένων αποδεικτικών στοιχείων όσο και να ποσοτικοποιήσει τον πλούτο της εξειδικευμένης εμπειρίας και γνώσης, το ERN GENTURIS χρησιμοποιεί την ακόλουθη κλίμακα για να βαθμολογήσει τη σύσταση:

Ισχύς	Βαθμονόμηση σύστασης
Ισχυρή	Γενική συναίνεση (consensus) εμπειρογνωμόνων ΚΑΙ επαρκή αποδεικτικά στοιχεία
Μέτρια	Γενική συναίνεση (consensus) εμπειρογνωμόνων ΚΑΙ ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία ΚΑΙ/Ή νέα στοιχεία που ενδέχεται να υποστηρίξουν τη σύσταση
Ασθενής	Απόφαση πλειοψηφίας εμπειρογνωμόνων ΧΩΡΙΣ επαρκή αποδεικτικά στοιχεία

Η συναίνεση εμπειρογνωμόνων (μια γνώμη ή θέση που επιτυγχάνεται από μια ομάδα στο σύνολό της) ή η απόφαση πλειοψηφίας εμπειρογνωμόνων (γνώμη ή θέση που λαμβάνεται από την πλειοψηφία της ομάδας) καθορίζεται μετά την εξέταση των αποτελεσμάτων της τροποποιημένης προσέγγισης Delphi εντός της βασικής ομάδας εργασίας.

Τα ευρήματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης θα οργανωθούν με βάση τις ερωτήσεις και τα αποτελέσματα του PICO.

Επιπλέον, η ισχύς των συστάσεων έχει καθοριστεί μέσω μια συναινετικής προσέγγισης (τροποποιημένη μέθοδος Delphi) και μέσω της ενεργού συμμετοχής των πασχόντων και εκπροσώπων των γονέων, εξισορροπώντας συγκεκριμένα τις επιθυμητές και ανεπιθύμητες συνέπειες της επιτήρησης και των εναλλακτικών στρατηγικών φροντίδας, την ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων και τις αξίες και προτιμήσεις των εκπροσώπων των ασθενών.

Η ποσοτικοποίηση της ισχύος για μία σύσταση είναι αποτέλεσμα της εξισορρόπησης βλάβης και οφέλους. Ως γενική σημείωση για τις εν λόγω συστάσεις, οι ζημιές που επιδιώκει να αντιμετωπίσει μία σύσταση είναι συχνά σαφείς, ωστόσο το μέγεθος του οφέλους μιας συγκεκριμένης σύστασης συχνά δεν είναι τόσο σαφές. Ως εκ τούτου, τα δημοσιευμένα στοιχεία για μια σύσταση μπορούν συχνά να ταξινομηθούν ως «αδύναμα», ακόμη και όταν οι εμπειρογνώμονες είναι πεπεισμένοι ότι η σύσταση είναι ορθή.

Δημιουργία συναίνεσης με τη μέθοδο Delphi

Για να ξεπεράσουμε το ζήτημα της μεταβλητότητας στις συστάσεις για συγκεκριμένα (εθνικά) περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης και να λάβουμε υπόψη τις συστάσεις βάσει έμμεσων (σπάνιων) αποδεικτικών στοιχείων, εφαρμόσαμε μια τροποποιημένη διαδικασία Delphi. Πρόκειται για μια πρακτική οικοδόμηση συναίνεσης και είναι μια δομημένη τεχνική ή μέθοδος επικοινωνίας στην οποία καλούνται οι απόψεις μεγάλου αριθμού εμπειρογνομένων για ένα θέμα στο οποίο δεν υπάρχει συναίνεση. Ο στόχος επιτυγχάνεται μετά από αρκετούς γύρους ερωτηματολογίων.

Οι εμπειρογνώμονες που συμπεριλήφθηκαν στην μέθοδο περιλάμβαναν τα μέλη της ομάδας κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με NF1 (συμπεριλαμβανομένης της βασικής ομάδας εργασίας και της συμβουλευτικής ομάδας των ασθενών) καθώς και άλλους (εξωτερικούς) εμπειρογνώμονες που προσδιορίστηκαν από την ομάδα κατευθυντήριων γραμμών.

Η έρευνα περιλάμβανε 3 γύρους, στους οποίους το όριο συναίνεσης καθορίστηκε από μία απλή πλειοψηφία των συμμετεχόντων στην έρευνα που συμφωνούν με τη σύσταση (>60% βαθμολογείται "συμφωνώ" ή "συμφωνώ απόλυτα"). Οι συστάσεις βαθμολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μια κλίμακα Likert 4 σημείων (διαφωνώ πλήρως, διαφωνώ, συμφωνώ, συμφωνώ απόλυτα) και η αιτιολόγηση για τη δεδομένη βαθμολογία ήταν προαιρετική σε μορφή ελεύθερου κειμένου. Ακόμη και αν υπήρχε συναίνεση, οι συστάσεις εξακολουθούσαν να τροποποιούνται εάν μια υψηλότερη συναίνεση θεωρήθηκε εφικτή από τις γραπτές απαντήσεις.

Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες στη μέθοδο Delphi να δηλώσουν την εμπειρία τους ανά τύπο όγκου και να βαθμολογήσουν μόνο τις συστάσεις στις οποίες είχαν υποδείξει εμπειρογνωμοσύνη. Το σύνολο των

συστάσεων (n=70) που αναπτύχθηκαν από την Κεντρική Ομάδα Εργασίας διαχείρισης όγκων σχετιζόμενων με την NF1 επιλέχθηκαν για να προχωρήσουν στη διαδικασία Delphi. Ο συντονιστής της έρευνας Delphi παρείχε ανώνυμες περιλήψεις των αποφάσεων των εμπειρογνομόνων μετά από κάθε γύρο, καθώς και του λόγους που παρείχαν τις κρίσεις τους. Όλες οι συστάσεις, εκτός από μία πέρασαν το όριο συναίνεσης στον πρώτο γύρο.

Η βασική ομάδα εργασίας συζήτησε την ανώνυμη περίληψη των σχολίων που δόθηκαν σε όλες τις συστάσεις κατά τον 1^ο γύρο και αποφάσισε να διαγράψει 3 συστάσεις, να προσθέσει 4 συστάσεις (γενική προσέγγιση και ψυχολογικές συστάσεις στο πλεγματοειδές νευρίνωμα, το περικογχικό και οφθαλμικού κόγχου πλεγματοειδές νευρίνωμα και το δερματικό νευρίνωμα) και να προσαρμόσει 45 συστάσεις για το 2^ο γύρο. Αυτές υποβλήθηκαν στη γνώμη των εμπειρογνομόνων κατά το 2^ο γύρο της έρευνας, στον οποίο συμπεριλήφθηκαν 49 συστάσεις. Για κάθε σύσταση παρουσιάστηκαν η αρχική με τη συνολική βαθμολογία από τον 1^ο γύρο και η νέα όπου υποδεικνύονταν οι τροποποιήσεις. Ο συντονιστής της έρευνας Delphi παρείχε ανώνυμη περίληψη των αποφάσεων των εμπειρογνομόνων από το 2^ο γύρο καθώς και το αιτιολογικό των αποφάσεων. Όλες οι νέες συστάσεις υπερέβησαν το όριο συναίνεσης. Όλες οι τροποποιημένες συστάσεις εκτός από μία, κατέληξαν σε παρόμοιο ή υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας. Ωστόσο η βασική ομάδα εργασίας συζήτησε την ανάγκη αφαίρεσης 4 συστάσεων και προσαρμογής 15 συστάσεων που υποβλήθηκαν σε 3^ο γύρο της μεθόδου Delphi. Όλες οι συστάσεις κατέληξαν σε παρόμοιο ή υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας. Ως αποτέλεσμα της τροποποιημένης μεθόδου Delphi, 67 συστάσεις περιλαμβάνονται στο παρόν κείμενο.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους ειδικούς που ερωτήθηκαν ειδικά για να συμμετάσχουν στην μέθοδο Delphi:

Όνομα	Ειδικότητα/Ρόλος	Πάροχος υγειονομικής περίθαλψης
Monique Anten, MD, PhD	Neurologist	Maastricht University Medical Center+, Maastricht, the Netherlands
Britt-Marie Anderlid, MD, PhD	Geneticist	Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
Dr. Juan Luis Becerra	Neurologist	Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain
Anna Sophie Berghoff, MD, PhD	Oncologist	Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Didier Bessis, MD, PhD	Dermatology	University hospital of Montpellier, Montpellier, France
Dr. Isabel Bielsa	Dermatology	Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
Ana Blatnik, MD, PhD	Geneticist	University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia
Martijn Broen, MD, PhD	Neurologist / oncologist	Maastricht University Medical Center+, Maastricht, the Netherlands
Elisabeth Castellanos, PhD	Geneticist	Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain
Prof. Maurizio Clementi, Md, PhD	Geneticist	University of Padua, Padua, Italy

Hilde Dahl	Neurologist	Oslo University Hospital Rikshospitalet, Nydalen, Oslo, Norway
Chris Duff	Plastic surgeon	Wythenshawe Hospital, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom
Juliette Dupont, MD, PhD	Geneticist	Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal
Georg Ebetsberger-Dachs, MD	Paediatrician	Kepler Universitätsklinikum, Linz, Austria
Judith Eelloo	NF clinical nurse specialist	Guy's and St Thomas', NHS Foundation Trust, London, United Kingdom
Dr. Shruti Garg	(child) Psychiatrist	The University of Manchester, NHS Foundation Trust Manchester, United Kingdom
Prof. Chris Hammond	Ophthalmologist	Kings College Hospital, London, United Kingdom
Dr. Helen Hanson	Geneticist	St George's University Hospitals, NHS Foundation Trust, London, United Kingdom
Arvid Heiberg, MD, PhD	Geneticist	Oslo University Hospital, Oslo, Norway
Pablo Hernaiz Driever, MD, PhD	Neuro-oncologist, paediatric	Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany
Jose Hinojosa, MD, PhD	Neurosurgeon, paediatric	Sant Joan de Deu hospital, Barcelona, Spain
Prof. dr. Daphne Hompes	Surgeon	UZ Leuven, Leuven, Belgium
Dr. Christina Hostalot	Neurosurgeon	Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain
Katja Hukkinen, MD, PhD	Radiologist	The University of Helsinki, Helsinki, Finland.
Rona Inniss	NF clinical nurse specialist	Guy's and St Thomas', NHS Foundation Trust, London, United Kingdom
Ass. Prof. Anna Ivanova, MD	Surgeon	Riga Stradins University, Riga, Latvia
Dr. Ramunas Janavicius	Geneticist	Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania
Prof. Michel Kalamarides	(Neuro-) surgeon	Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
Prof. Ian Kamaly	Neurosurgeon, paediatric	Royal Manchester Children's Hospital, The University of Manchester, NHS Foundation Trust Manchester, United Kingdom
Prof. Dr. Hildegard Kehrer-Sawatzki	Geneticist	Ulm University, Ulm, Germany

Prof. John-Paul Kilday	Neuro-oncologist, paediatric	Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom
Dr. Lisette Meijer		Princess Maxima Center, Utrecht, the Netherlands
Dr. Nicole Naus	Ophthalmologist	Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands
Prof. dr. Max van Noesel	Oncologist	Princess Maxima Center, Utrecht, the Netherlands
Assoc. prof. Laura Papi	Geneticist	University of Florence, Florence, Italy
João Passos	Geneticist	University of Lisbon, Lisbon, Portugal
Prof. Juha Peltonen, MD, PhD		University of Turku, Turku, Finland
Assoc. Prof. Dr. Berthold Pemp	(neuro-) Ophthalmologist	Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Dr. Hannes Platzgummer		Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Dr. Giorgio Porro	Ophthalmologist	UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands
Cornelia Potraz, MD	Neurologist, paediatric	Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany
Prof. Minna Pöyhönen	Geneticist	University of Helsinki, Helsinki, Finland
Andrea Ros	Geneticist	Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain
Drs. Jolanda Schieving	Paediatrician / neurologist	Radboudumc, Nijmegen, the Netherlands
Marie-Therese Schmook, MD	(neuro-) Radiologist	Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Prof. Martin Schuhmann	Neurosurgeon, paediatric	Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany
Dr. Eduard Serra (Arenas)	Geneticist	Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, Spain
Prof. Dr. Tatjana Seute	Neuro-oncologist	UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands
Dr. Miriam J Smith	Geneticist	The University of Manchester, NHS Foundation Trust Manchester, United Kingdom
Dr. Inga Talvik	Neurologist, paediatric	Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia
Emma Tham, MD, PhD	Geneticist	Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
Mary Thomas	NF clinical nurse specialist	Guy's and St Thomas', NHS Foundation Trust, London, United Kingdom
Nick Thomas	Neurosurgeon	Kings College Hospital, London, United Kingdom

Eva Trevisson, MD, PhD	Geneticist	University of Padua, Padua, Italy
Birute Tumiene, MD, PhD	Geneticist	Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania
Egils Valeinis, MD	(neuro-) Surgeon	Riga Stradins University, Riga, Latvia
Dr. Grace Vassallo	Paediatrician / neurologist	St Mary's Genomic Centre for Medicine, Manchester University, NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom
Prof. David Walker	Oncologist, paediatric	University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom
Prof. Pierre Wolkenstein	Dermatologist	Henri-Mondor Hospital, APHP, UPEC, Créteil, France

8.2. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (REVIEW)

Το ERN GENTURIS έχει εμπλέξει ενεργά εξωτερικούς εμπειρογνώμονες από διάφορους τομείς ειδικοτήτων που σχετίζονται με το πεδίο εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών για να επανεξετάσουν τα ευρήματα και τις συστάσεις που αναπτύσσονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή.

Επιπλέον, η ομάδα κατευθυντήριων γραμμών για τη διαχείριση όγκων σχετιζόμενων με NF1 συνεργάστηκε με την EClinicalMedicine ως ανεξάρτητη ανασκόπηση των κατευθυντήριων οδηγιών.

Το ERN GENTURIS δημοσίευσε για πρώτη φορά τις κατευθυντήριες οδηγίες για την επιτήρηση, παρακολούθηση και διαχείριση όγκων σε ασθενείς με NF1 στις 16 Ιανουαρίου 2023.

8.3. ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Οι κλινικοί επικεφαλής του Δικτύου θα ενημερώνονται για τυχόν νέα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί σε ετήσια βάση και θα εξετάζεται το ενδεχόμενο επικαιροποίησης των κατευθυντήριων οδηγιών στη συνέχεια. Οι νέες εκδόσεις θα δημοσιεύονται στην ιστοσελίδα του Δικτύου και θα κυκλοφορούν μέσω των μελών του GENTURIS.

8.4. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίχθηκαν από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αναφοράς για Σύνδρομο με γενετικό κίνδυνο ανάπτυξης Όγκου (ERN GENTURIS). Το ERN GENTURIS χρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα ERN και την στρατηγική υγείας της ΕΕ, επισκεφθείτε την ιστοσελίδα <http://ec.europa.eu/health/ern>. Πιθανή σύγκρουση συμφερόντων για τους μεμονωμένους συγγραφείς και του συμμετέχοντες την μέθοδο Delphi παρατίθενται στο κεφάλαιο 3.

9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

9.1. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΓΕΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η NF1 είναι ογκοκατασταλτική νόσος και οι πιθανές επιπλοκές είναι πολλαπλές και ποικίλουν ως προς τη σοβαρότητά τους. Επιπλέον, ο χρόνος εμφάνισης των κλινικών εκδηλώσεων είναι απρόβλεπτος για κάθε ασθενή. Υπάρχει ένα περιορισμένος αριθμός συσχετίσεων γονότυπου-φαινότυπου στην NF1 και μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμος σε ορισμένες περιπτώσεις για την καθοδήγηση της διαχείρισης (Uradhaya et al. 2007, Mautner et al. 2010, Koczkowska et al. 2020). Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι το φάσμα σοβαρότητας του φαινοτύπου της NF1 ποικίλλει, ακόμη και μέσα σε μία οικογένεια.

Αν και αναδρομικά, η πλειοψηφία των ατόμων με NF1 έχουν αντιμετωπιστεί καλά μέσω της υποστήριξης των κλινικών ιατρών, των κοινωνικών υπηρεσιών τοπικά και της οικογένειάς τους, είναι σημαντικό να ανιχνευθούν και να αντιμετωπιστούν επιπλοκές ή ασυνήθιστοι NF1, εκδηλώσεις της νόσου που είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ή προκαλούν σημαντική νοσηρότητα. Για το λόγο αυτό, συμβουλεύουμε την πολυεπιστημονική προσέγγιση του συνόλου των ασθενών με NF1, σε ένα εθνικό κέντρο με εμπειρογνωμοσύνη στην NF1 για την βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων (Ferner et al. 2007, Stewart et al. 2018, Ahlawat et al. 2020). Βασικοί παράγοντες στα εξειδικευμένα κέντρα (αν και όχι πλήρως) είναι ο (παίδο-)νευρολόγος, ο παιδίατρος, ο οφθαλμίατρος, ο (νευρο-)ογκολόγος, ο γενετιστής και άλλες υποειδικότητες με εμπειρία σε συγκεκριμένες εκδηλώσεις. Η εκπαίδευση των ασθενών θα πρέπει να επικεντρώνεται σε σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν MPNST, συμπεριλαμβανομένου του επίμονου πόνου, της ταχείας ανάπτυξης, της σκληρής υφής ή της νέας ανεξήγητης μειωμένης λειτουργίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για τα πιθανά συμπτώματα όγκων του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης (στις κατευθυντήριες οδηγίες που αναφέρεται ως μη-OPG), και φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα (Stewart et al. 2018). Επιπλέον, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να διασφαλίζουν τη συνέχεια της φροντίδας κατά τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση και να λαμβάνουν υπόψη τις διαφορετικές κλινικές ανάγκες και εκδηλώσεις.

Συστάσεις	Ισχύς
Με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών του όγκου στο NF1, συνιστάται συστηματική κλινική αξιολόγηση από ειδικούς του NF1 σε τακτά χρονικά διαστήματα: - κατ' ελάχιστον ετησίως σε παιδιά έως 10 ετών - κατ' ελάχιστον μία φορά ανά δύο έτη σε παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών - κατ' ελάχιστον μία φορά ανά 3 έτη σε ενήλικες Κατά τη μετάβαση από την εφηβεία στην ενηλικίωση μπορεί να δικαιολογείται συχνότερη συστηματική κλινική αξιολόγηση (από τις προαναφερθείσες)	ασθενής

9.2. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΓΛΟΙΩΜΑ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (OPG)

Στο OPG η επέκταση του όγκου μπορεί να είναι μονό- ή αμφοτερόπλευρη και μπορεί να περιορίζεται στα οπτικά νεύρα (=αμιγές γλοίωμα του οπτικού νεύρου), στο οπτικό χιάσμα ή στις οπτικές οδούς ή να αφορά μερικές ή όλες τις δομές ταυτόχρονα ή να επηρεάζει τον υποθάλαμο (Taylor et al. 2008). Η πορεία των σχετιζόμενων με NF1 OPGs είναι πιο ευνοϊκή από εκείνη των σποραδικών περιπτώσεων. Η διάγνωση είναι συνήθως νευροαπεικονιστική. Εάν υποβληθεί σε βιοψία, η ιστολογική αξιολόγηση αποκαλύπτει συχνότερα πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα (Campen et al. 2018, D'Angelo et al. 2019, Packer et al. 2020).

Περίπου το 40-50% των παιδιών με OPG αναπτύσσουν συμπτώματα λόγω του OPG, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παραμένουν κλινικά σιωπηλοί παρά την παρουσία όγκου στο οπτικό σύστημα (Guillamo et al. 2003, Friedrich et al. 2016b). Τα συμπτώματα μπορούν να περιλαμβάνουν οπτικά σημεία όπως μειωμένη οπτική οξύτητα, στραβισμό, μη φυσιολογική οπτική συμπεριφορά, πρόπτωση, οίδημα οπτικής θηλής, και νυσταγμό, καθώς επίσης και άλλα συμπτώματα όπως νευρολογικές ή ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις ή συμπτώματα αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης (Azizi et al. 2021).

Περίπου το 20% του συνόλου των παιδιών με OPG θα χρειαστούν ογκολογική αντιμετώπιση (Nicolin et al. 2009, Friedrich et al. 2016b). Λόγοι έναρξης θεραπείας αποτελούν είτε οφθαλμολογικά συμπτώματα όπως τεκμηριωμένη επιδείνωση της όρασης, κακή οπτική οξύτητα (VA) με απειλή για την όραση ή πρόπτωση/εξόφθαλμο ή εξέλιξη του μεγέθους του όγκου άνω του 25% (Gnekow et al. 2019). Η εξέλιξη του μεγέθους του όγκου μετράται ως μεταβολή του όγκου σε διαδοχικές εξετάσεις (Gnekow et al. 2019).

Η ενδεδειγμένη θεραπεία του σχετιζόμενου με NF1 OPG είναι η χημειοθεραπεία με carboplatin και vincristine (Packer et al. 1997, Gnekow et al. 2004). Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί εβδομαδιαία vinblastine (Lassaletta et al. 2016). Πρόσφατα η θεραπεία με τον MEK αναστολέα selumetinib αποδείχθηκε αποτελεσματική στα σχετιζόμενα με NF1 LGG σε πρόοδο νόσου, συμπεριλαμβανομένων OPG (Fangusaro et al. 2019). Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική πρόοδο νόσου με κλασική χημειοθεραπεία είναι υψηλότερη σε σύγκριση με σποραδικά OPG. Τα λειτουργικά αποτελέσματα δεν σχετίζονται με την ακτινολογική ανταπόκριση, δηλαδή είναι δυνατό ένα όγκος να συρρικνώνεται ενώ η όραση επιδεινώνεται ή παραμένει σταθερός ενώ η όραση επιδεινώνεται παρά τη θεραπεία (Mitchell et al. 2001, Fisher et al. 2012, Kelly et al. 2012, Kalin-Hajdu et al. 2014, Azizi et al. 2021). Συνολικά περισσότερο από το ¼ των ασθενών παρουσιάζουν βελτίωση της όρασης, περισσότερο από το 1/3 παραμένει σταθερό, ενώ οι υπόλοιποι παρουσιάζουν επιδείνωση της όρασης παρά τη θεραπεία (Mitchell et al. 2001, Fisher et al. 2012, Kelly et al. 2012, Kalin-Hajdu et

al. 2014, Azizi et al. 2021).

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με κακό λειτουργικό αποτέλεσμα δεν έχουν αξιολογηθεί προοπτικά. Σύμφωνα με την ανάλυση ιστορικών δεδομένων, οι ακόλουθοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με κακή έκβαση (ωστόσο η συμφωνία μεταξύ των μελετών είναι περιορισμένη)· επέκταση στις οπτικές οδούς, νεαρή ηλικία, οπτική ατροφία, πολλαπλά οπτικά συμπτώματα κατά τη διάγνωση και το γυναικείο φύλο (Balcer et al. 2001, Dalla Via et al. 2007, Fisher et al. 2012, Diggs-Andrews et al. 2014, Azizi et al. 2021).

Οι γνώσεις σχετικά με τις συσχετίσεις γοτότυπου-φαινότυπου είναι περιορισμένες και τα αποτελέσματα είναι ακόμη αντικρουόμενα (Sharif et al. 2011, Bolcekova et al. 2013, Xu et al. 2018, Melloni et al. 2019, Fisher et al. 2021).

Οι τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση σημείων OPG και την αξιολόγηση της οπτικής λειτουργίας (Cassiman et al. 2013). Η VA είναι η πιο αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη μέτρηση και θεωρείται ως παράμετρος εκλογής για την οπτική αξιολόγηση με την πάροδο του χρόνου (Cassiman et al. 2013, Fisher et al. 2013). Για την ποσοτική αξιολόγηση της VA θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μέθοδοι ελέγχου κατάλληλες για την ηλικία καθώς και μέθοδοι υπέρβασης της ηλικίας (όπως οι κάρτες Teller 2) s (Cassiman et al. 2013, Fisher et al. 2013). Παράγοντες όπως η οπτική ωρίμανση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία της VA. Η OCT έχει ανακύψει για την ανίχνευση αλλαγών στη στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς και στο πάχος της στιβάδας των κυττάρων των γαγγλίων του αμφιβληστροειδούς, καθώς αυτές έχουν συσχετιστεί με τη μείωση της VA (de Blank et al. 2017). Η OCT μπορεί να θεωρηθεί ως πιθανό βιοδείκτης για την οπτική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η OCT δεν είναι ακόμη διαθέσιμη άμεσα, δεν είναι σταθερά τα ευρήματα της σε διαφορετικά μηχανήματα, ενώ απαιτεί βέλτιστη συνεργασία (για σταθερές συσκευές) ή ακόμα και μερικές φορές καταστολή (για φορητές συσκευές) σε μικρά παιδιά.

Η MRI εγκεφάλου ενδείκνυται σαφώς σε παιδιά με οφθαλμολογικά συμπτώματα αλλά και σε περίπτωση ενδοκρινικής δυσλειτουργίας (πχ. πρώιμη ήβη, διεγκεφαλικό σύνδρομο) (Listernick et al. 2007, de Blank et al. 2017). Σε περίπτωση που η έγκυρη οφθαλμολογική αξιολόγηση (προκειμένου να επιτευχθεί μετρήσιμη και ποσοτικοποιήσιμη VA) δεν είναι εφικτή (πχ λόγω έλλειψης συμμόρφωσης των μικρών παιδιών με NF1 έλλειψης προσοχής) η παρουσία OPG θα πρέπει να αποκλειστεί με MRI (Listernick et al. 2007, de Blank et al. 2017). Προς το παρόν δεν έχουν δημοσιευθεί συγκεκριμένες παράμετροι απεικονιστικής αλληλουχίας όσον αφορά στην απεικόνιση του εγκεφάλου με NF1. Ωστόσο η καθοδήγηση μπορεί να επιδιωχθεί συνδυάζοντας τις συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες της SIOPE για την απεικόνιση εγκεφάλου (Avula et al. 2021) και οι οδηγίες RAPNO για την απεικόνιση όγκων χαμηλού βαθμού, συμπεριλαμβανομένης και της απεικόνισης της οπτικής οδού (Fangusaro et al. 2020) όπως αναλύεται περαιτέρω στο έγγραφο.

Βρίσκεται σε εξέλιξη συζήτηση σχετικά με το ρόλο του ελέγχου με MRI. Γενικά οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν έλεγχο ρουτίνας MRI (Caen et al. 2015, Cassina et al. 2019, Bergqvist et al. 2020). Σε μία Γαλλική σειρά δεν υπήρξε κλινικό όφελος στον έλεγχο με MRI, καθώς μόνο συμπτωματικά έλαβαν θεραπεία (Blanchard et al. 2016). Ωστόσο, άλλα κέντρα αναφέρουν ότι η έγκαιρη ανίχνευση του OPG με MRI ενδέχεται να αποτρέψει ή να ελαχιστοποιήσει την οπτική βλάβη (Blazot et al. 2004, Prada et al. 2015). Επιπλέον, νέες MRI ακολουθίες όπως diffusion tensor imaging (DTI) και ογκομετρική ανάλυση της οπτικής οδού ενδέχεται να διαδραματίσουν ρόλο στο μέλλον για την πρόβλεψη της οπτικής έκβασης ή της μελλοντικής απώλειας όρασης (de Blank et al. 2017). Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με το οπτικό αποτέλεσμα στο σχετιζόμενο με NF1-OPG προτείνει τον έλεγχο με MRI σαν παράγοντα σχετιζόμενο με ευνοϊκό οπτικό αποτέλεσμα (Azizi et al. 2021). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από μια στενότερη παρακολούθηση και μικρότερη καθυστέρηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και την επιλογή καλοηθέστερων περιπτώσεων που δεν θα είχαν αντιμετωπιστεί με τον οφθαλμολογικό έλεγχο. Οι αποφάσεις σχετικά με τη συχνότερη παρακολούθηση ή τη χρήση διαγνωστικής απεικόνισης σε ασυμπτωματικά παιδιά λαμβάνονται καλύτερα από κλινικούς ιατρούς και οφθαλμιάτρους που παρακολουθούν αυτούς τους ασθενείς (Miller et al. 2019).

Η καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας, δηλαδή η παρουσία πολλαπλών και σοβαρών οφθαλμολογικών συμπτωμάτων και βλάβης στο οπτικό νεύρο (που απεικονίζεται με οπτική ατροφία) φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα διάσωσης της όρασης (Azizi et al. 2021). Ο εντοπισμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο επιδείνωσης της όρασης είναι καίριας σημασίας προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανή τοξικότητα της χημειοθεραπείας από τους ασθενείς με χαμηλό οπτικό κίνδυνο, ενώ επιτρέπει την ταχύτερη δυνατή έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο απώλειας όρασης.

Συστάσεις		Ισχύς
Rec. 1	Η κλινική αξιολόγηση για OPG θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά τη διάγνωση ή την υποψία για NF1 στην παιδική ηλικία. Η βασική οφθαλμολογική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται κατά την παρουσίαση ανεξαρτήτως ηλικίας	ισχυρή
Rec. 2	Η κλινική εξέταση για OPG θα πρέπει να παίρνει τη μορφή εξέτασης από εξειδικευμένους παιδοοφθαλμιάτρους ή νευροοφθαλμιάτρους ή ισοδύναμη εμπειρία στην αξιολόγηση οπτικών αλλαγών σχετιζόμενων με την NF1	ισχυρή
Rec. 3	Η κλινική αξιολόγηση για OPG θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας των οπτικών πεδίων, των κορικών αντανakλαστικών, των οφθαλμικών κινήσεων και της εμφάνισης του οπτικού δίσκου ανάλογα με την ηλικία	ισχυρή

Rec. 4	Η αξιολόγηση της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς και του γαγγλιακού κυττάρου του αμφιβληστροειδούς με OCT είναι χρήσιμη και θα πρέπει να διεξάγεται όποτε είναι εφικτό.	Μέτρια
Rec. 5	Για παιδιά ηλικίας έως 8 ετών χωρίς γνωστό OPG, η οφθαλμολογική αξιολόγηση (βλ σύσταση 1-3) θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε χρόνο (κάθε 6 μήνες αν είναι εφικτό)	Μέτρια
Rec. 6	Για παιδιά > 8 ετών χωρίς γνωστό OPG συστήνεται επίσημος ετήσιος οπτικός έλεγχος μέχρι την ενηλικίωση. Η διαγνωστική αξιολόγηση από οφθαλμίατρο ενδείκνυται και σε όσους έχουν νέα οπτικά συμπτώματα.	Μέτρια
Rec. 7	Η MRI για OPG θα πρέπει να γίνεται σε άτομα όπου η οφθαλμολογική εξέταση είναι ενδεικτική για OPG και σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών με επαναλαμβανόμενη ασαφή ή αναξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση, πχ λόγω ηλικίας ή έλλειψης προσοχής. Η μη φυσιολογική, ασαφής ή αναξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εντός συντόμου χρονικού διαστήματος.	Ισχυρή
Rec. 8	Κάθε ασθενής με NF1 που έχει διαγνωστεί με ασυμπτωματικό OPG θα πρέπει να παραπεμφθεί σε μονάδα (πχ. παιδιατρική, οφθαλμολογική και/ή νευροογκολογική) εξειδικευμένη στην παρακολούθηση και διαχείριση του NF1-OPG.	Μέτρια
Rec. 9	Κάθε ασθενής με NF1 που έχει διαγνωστεί με συμπτωματικό OPG θα πρέπει να παραπεμφθεί επείγοντως σε μονάδα (πχ. παιδιατρική, οφθαλμολογική και/ή νευροογκολογική) εξειδικευμένη στην παρακολούθηση και διαχείριση του NF1-OPG.	Ισχυρή

Q1. Σε άτομα με NF1, ποια κλινική επιτήρηση είναι ωφέλιμη για την ανίχνευση OPG?	Ο οφθαλμολογικός έλεγχος (από εκπαιδευμένους παιδοοφθαλμιάτρους/οπτομέτρες) είναι ομοιόμορφα αποδεκτός για τον εντοπισμό οφθαλμολογικών σημείων του OPG, καθώς (αργές) αλλοιώσεις στην VA -ειδικά σε μικρά παιδιά – είναι δυνατό να παραμείνουν μη αναγνωρίσιμες μέχρι να εμφανιστούν σοβαρά συμπτώματα. Το διάστημα της εξέτασης και η μεθοδολογία παραμένουν υπό συζήτηση.. Πρόσφατες δημοσιεύσεις προτείνουν 6-12 μηνιαίες οφθαλμολογικές εξετάσεις μέχρι την ηλικία των 6 ετών (Caen et al. 2015) ή ετησίως έως 8 ετών (de Blank et al. 2017). Αυτό θα πρέπει να ακολουθείται από προληπτικό ετήσιο έλεγχο ή έλεγχο κάθε 2 χρόνια μέχρι την ενηλικίωση (Caen et al. 2015, de Blank et al. 2017).
--	---

Ποιες μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης;	Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τα κριτήρια ανταπόκρισης στην Neurofibromatosis και στη Schwannomatosis για ενοποιημένη αξιολόγηση σε παιδιά με OPG (Fisher et al. 2013, de Blank et al. 2017, Bergqvist et al. 2020). Η αξιολόγηση VA και η βυθοσκόπηση (πχ ωχρότητα οπτικού δίσκου) είναι οι πιο εφικτές και συγκρίσιμες μέθοδοι και θα πρέπει να θεωρούνται οι ελάχιστες. Η VA θα πρέπει να μετράται με συνεπείς ποσοτικές μεθόδους εξέτασης, προτείνοντας τις κάρτες Teller και τις κάρτες HOTV (ή συγκρίσιμες) το συντομότερο δυνατό (δηλαδή κατάλληλη ηλικία) (Avery et al. 2011a, Cassiman et al. 2013, Evans et al. 2017). Η VA θα πρέπει να αναφέρεται σε λογάριθμο της ελάχιστης γωνίας απόκλισης (logarithm of the minimum angle of resolution) (Fisher et al. 2013). Παρά τον περιορισμό της συμμόρφωσης με τις μεθόδους δοκιμών και την έλλειψη αντικειμενικών μέτρων, η αξιολόγηση οπτικών πεδίων αντιπροσωπεύει μια άλλη σημαντική πτυχή της συνολικής αξιολόγησης της οπτικής λειτουργίας σε παιδιά με OPG και θα πρέπει να επιχειρείται όταν είναι εφικτό, ειδικά σε παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών (Fisher et al. 2013). Η OCT έχει αποδειχθεί σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση του σχετιζόμενου με NF1-OPG (Avery et al. 2011b, Fard et al. 2013, Avery et al. 2015, de Blank et al. 2017). Η μέτρηση Retinal nerve fibre layer σαν αντικειμενική μέτρηση αναφέρθηκε ότι συσχετίζεται με την VA (Fard et al. 2013, de Blank et al. 2017, Parrozzani et al. 2018, Cassina et al. 2019). Ενώ ορισμένες ομάδες αναφέρουν σκοπιμότητα ακόμη και σε πολύ μικρά παιδιά κατά τη διάρκεια συνήθων οφθαλμολογικών εξετάσεων (Cassina et al. 2019), η καταστολή είναι συχνά απαραίτητη σε αυτόν τον πληθυσμό (Avery et al. 2015). Η μέτρηση της Retinal nerve fibre layer and retinal ganglion cell layer measurement με OCT θα πρέπει να επιχειρείται όποτε είναι εφικτό και διαθέσιμο χωρίς τη χρήση καταστολής (Gu et al. 2014, Herokur et al. 2018, Sahinoglu-Keskek et al. 2018, Cassina et al. 2019). Στο μέλλον ενδέχεται να παίξει ρόλο στην έγκαιρη ανίχνευση του OPG σε παιδιά με NF1 (Vagge et al. 2020).
Πότε πρέπει να ξεκινήσει η επιτήρηση;	Αμέσως μετά τη διάγνωση NF1. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η παρακολούθηση πριν από τη διάγνωση σε μικρά παιδιά με υποψία NF1 που δεν πληρούν ακόμη τα αναθεωρημένα κριτήρια (Legius et al. 2021) (Miller et al. 2019).
Πόσο συχνά πρέπει να επαναλαμβάνεται η επιτήρηση;	Όλα τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με NF1 θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο από εκπαιδευμένους παιδοφθαλμιάτρους/οπτομέτρες/νευρο-οφθαλμιάτρους. Πρόσφατες δημοσιεύσεις προτείνουν 6μηνιαίες οφθαλμολογικές εξετάσεις τουλάχιστον έως την ηλικία των 6 ετών (Caen et al. 2015) ή ετησίως έως 8 ετών (de Blank et al. 2017). Αυτό θα πρέπει να ακολουθείται από ετήσιο ή κάθε 2 χρόνια προληπτικό έλεγχο μέχρι την ενηλικίωση (Caen et al. 2015, de Blank et al. 2017). Η οφθαλμολογική εξέταση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ή να γίνεται πιο συχνά σε περίπτωση ανησυχίας ή αμφιβολίας (Miller et al. 2019). Καθώς το OPG μπορεί (και σπάνια) να γίνει συμπτωματικό μετά την ηλικία των 8 ετών και σπάνια να εξελιχθεί ακόμη και στην ενηλικίωση, ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται μέχρι την ενηλικίωση. Στη συνέχεια μόνο σε περίπτωση οπτικών συμπτωμάτων (Hernáiz Driever et al. 2010, Friedrich et al. 2016b).

Q.2 Σε άτομα με NF1, ποια απεικονιστική μέθοδος θεωρείται πιο επωφελής για OPG?	Η συστηματική εξέταση για OPG με MRI εγκεφάλου σε μικρά παιδιά με NF1 χωρίς συμπτώματα είναι αμφιλεγόμενη . Γενικά, οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές δεν συνιστούν συστηματικό έλεγχο με MRI (Caen et al. 2015, Cassina et al. 2019, Bergqvist et al. 2020). Σε Γαλλική και Ιταλική σειρά ασθενών δεν υπήρξε κλινικό όφελος από τον έλεγχο με MRI, καθώς θεραπεία έλαβαν μόνο παιδιά από συμπτώματα (Blanchard et al. 2016, Trevisson et al. 2017). Ωστόσο, άλλα κέντρα αναφέρουν ότι η έγκαιρη ανίχνευση του OPG με MRI ενδέχεται να αποτρέψει ή ελαχιστοποιήσει την οπτική βλάβη (Blazo et al. 2004, Prada et al. 2015). Μια πρόσφατη πολυκεντρική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τα οπτικά αποτελέσματα των σχετιζόμενων με NF1-OPG προτείνει τον έλεγχο με MRI ως παράγοντα που σχετίζεται με ένα ευνοϊκό οπτικό αποτέλεσμα s (Azizi et al. 2021). Αυτό ενδεχομένως να μπορεί να εξηγηθεί από την στενότερη παρακολούθηση και μικρότερη καθυστέρηση πριν από την έναρξη της θεραπείας, αλλά και με μία επιλογή ασυμπτωματικών παιδιών που μπορεί να αναπτύξουν ένα αργά αναπτυσσόμενο OPG. Σαφείς ενδείξεις για MRI είναι (Listernick et al. 2007): - Οφθαλμολογική εξέταση ενδεικτική συμπτωματικού OPG συμπεριλαμβανομένων της VA κάτω από τα πρότυπα ηλικίας, απώλεια οπτικών πεδίων, οπτική ατροφία, οίδημα οπτικού νεύρου, πρόπτωση, στραβισμός κλπ. - Ασαφής ή μη αξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση σε μικρά παιδιά (πχ λόγω ηλικίας ή ελλειμματική προσοχής) - Μη φυσιολογική OCT δεν αποτελεί (ακόμη) επαρκές κριτήριο για τον έλεγχο με MRI στην περίπτωση που απουσιάζουν άλλα οπτικά συμπτώματα, πχ απώλεια οπτικής οξύτητας. Οι αποφάσεις σχετικά με τη συχνότητα επιτήρησης ή τη χρήση MRI σε ασυμπτωματικά παιδιά λαμβάνονται καλύτερα από κλινικούς ιατρούς και οφθαλμιάτρους μετά από αυτούς τους ασθενείς (Miller et al. 2019) και θα πρέπει να σταθμίζονται εξισορροπώντας το όφελος μιας έγκαιρης διάγνωσης έναντι του κινδύνου περιττής διερεύνησης. Τέλος, επί του παρόντος δεν υπάρχουν ειδικές τεχνικές συστάσεις για την MRI όσον αφορά τις απεικονιστικές ακολουθίες που θα χρησιμοποιηθούν σε μια τέτοια απεικόνιση. Ωστόσο, η καθοδήγηση μπορεί να ζητηθεί συνδυάζοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της SIOPE για την απεικόνιση εγκεφάλου (Avula et al. 2021) και την καθοδήγηση RAPNO για την απεικόνιση όγκων χαμηλού βαθμού (Fangusaro et al. 2020), συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης της οπτικής οδού όπως αναλύεται παρακάτω.
Ποια μέθοδος απεικόνισης για επιτήρηση;	Η MRI εγκεφάλου θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις κατευθυντήριες οδηγίες της SIOPE για την απεικόνιση ασθενών με όγκους του Κεντρικού Νευρικού συστήματος με MRI (Avula et al. 2021). Αυτό περιλαμβάνουν T2/FLAIR και T1 ακολουθίες με ή χωρίς χορήγηση σκιαγραφικού και επίσης μια υψηλής ευκρίνειας ισότροπη T1 σταθμισμένη αλληλουχία για να καταστεί δυνατή η ακριβής εκτίμηση και μέτρηση του όγκου, εάν απαιτείται. Οι πλήρεις παράμετροι ακολουθίας μπορούν να βρεθούν στην βιβλιογραφική αναφορά (Avula et al. 2021). Κατά την παρακολούθηση του OPG, η MRI οφθαλμικού κόγχου θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με τήρηση των παιδιατρικών συστάσεων για LGG κατά RAPNO που περιλαμβάνουν παραμέτρους των αλληλουχιών για την απεικόνιση οφθαλμικού κόγχου (Fangusaro et al. 2020). Δεδομένης της αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των 2 συστάσεων η προσθήκη κυρίως

	fat saturated post contrast T1 weighted imaging, στις κατευθυντήριες οδηγίες απεικόνισης του εγκεφάλου της SIOPE, είναι σημαντική για τη διασφάλιση επαρκούς αξιολόγησης των οφθαλμικών κόγχων εκτός του εγκεφάλου
Πότε θα πρέπει να ξεκινήσει η απεικονιστική επιτήρηση	Σε οποιαδήποτε ηλικία όταν η οφθαλμολογική εξέταση είναι ενδεικτική για OPG ή εάν η οφθαλμολογική εξέταση δεν είναι αξιόπιστη στην παροχή ποσοτικής VA κατάλληλης για την ηλικία. (Listernick et al. 2007, Cassina et al. 2019) Τα κέντρα με θετική εμπειρία στην έγκαιρη ανίχνευση του OPG που σχετίζεται με την NF1 μπορούν να συζητήσουν αυτήν την προσέγγιση με μεμονωμένες οικογένειες (Miller et al. 2019).
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ο απεικονιστικός επανέλεγχος?	Υπάρχει συναίνεση ότι τα παιδιά με πρωτοδιαγνωσθέν NF1-OPG χρειάζονται παρακολούθηση τόσο οφθαλμολογική όσο και με MRI. Αν ανιχνευτεί ένα OPG στην αρχική MRI, η απεικόνιση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 3 μήνες για τον 1^ο χρόνο, ακολουθούμενο από κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 2 χρόνια. Εάν η απεικονιστική και οφθαλμολογική εξέταση είναι σταθερές, τότε η ετήσια απεικόνιση μπορεί να είναι κατάλληλη. Τροποποιήσεις στο παραπάνω πρόγραμμα μπορούν να εξεταστούν με βάση τη συνολική κλινική εικόνα και τον ύποπτο κίνδυνο απώλειας όρασης (de Blank et al. 2017). Επειδή η όραση στα NF1-OPGs γενικά είναι σταθερή μετά την ηλικία των 18 ετών, η παρακολούθηση των γνωστών NF1-OPG μπορεί να διακοπεί μετά από αυτή την ηλικία εάν είναι κλινικά σταθερά (de Blank et al. 2017). Η MRI κατά την έναρξη χωρίς παρακολούθησης είναι ελάχιστης αξίας, καθώς αρνητική αρχική MRI δεν αποκλείει μελλοντική ανάπτυξη (Listernick et al. 2007, Cassina et al. 2019). Τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης σε κέντρα που ελέγχονται με MRI ποικίλλουν (Blazo et al. 2004, Prada et al. 2015, Blanchard et al. 2016). Οι νέες MRI αλληλουχίες και η πρόβλεψη του οπτικού αποτελέσματος μπορεί να αλλάξουν την άποψη για τον έλεγχο με MRI (deBlank et al. 2017).
Q3. Εάν διαγνωστεί ένα OPG , είναι η ένδειξη για την παρακολούθηση διαφορετική στην NF1? Και αν ναι, ποιο είναι το περιεχόμενο της παρακολούθησης (λειτουργία, διάστημα).	Τα παιδιά με σποραδικό OPG παρουσιάζονται σχεδόν αποκλειστικά όταν γίνονται συμπτωματικά (δηλαδή χωρίς προηγούμενο έλεγχο) και επομένως είναι πολύ πιθανό να λάβουν θεραπεία κατά τη διάγνωση ή κατά τους πρώτους 3-6 μήνες παρακολούθησης, επομένως απαιτείται συχνά MRI και οφθαλμολογική επανεξέταση κάθε 3 μήνες (S. Singhal et al. 2002, Czyzyk et al. 2003, Robert-Boire et al. 2017, Hamideh et al. 2018). Σε ασθενείς με OPG σχετιζόμενο με NF1, η απόφαση μεταξύ θεραπείας και παρατήρησης πρέπει να λαμβάνεται και να επαναλαμβάνεται με την πάροδο του χρόνου. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση της όρασης (π.χ νεαρή ηλικία, οπίσθια συμμετοχή, γυναικείο φύλο) έχουν περιγραφεί (de Blank et al. 2017, Cassina et al. 2019, Azizi et al. 2021). Στόχος είναι η πρόληψη της περιττής θεραπείας, αλλά η έναρξη της θεραπείας, εάν χρειαστεί, προκειμένου να αποφευχθεί η (περαιτέρω) επιδείνωση της όρασης. Η απόφαση επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας του οπτικού ελλείματος και της αμφοτερόπλευρης απειλής της όρασης κατά την παρουσίαση ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και των μεταβολών της VA με την πάροδο του χρόνου. Σε ορισμένους ασθενείς, η απόφαση μεταξύ θεραπείας και παρακολούθησης παραμένει δύσκολη (de Blank et al. 2017, D. A. Walker et al. 2017). Η παρακολούθηση του νεοδιαγνωσθέντος OPG σε ασθενείς με NF1 (ακόμη και όταν δεν υπάρχει ένδειξη για θεραπεία) θα πρέπει να παραπεμφθεί σε παιδιατρική μονάδα με εμπειρία στη

	διαχείριση του NF1-OPG. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν: - 3 μηνιαίες οφθαλμολογικές εξετάσεις (Listernick et al. 2007, de Blank et al. 2017, Cassina et al. 2019) - 3 μηνιαίες MRIs για το 1^ο έτος μετά τη διάγνωση, με αυξανόμενα διαστήματα στη συνέχεια (Listernick et al. 2007, de Blank et al. 2017, Cassina et al. 2019) - MRIs κάθε 6 μήνες για 2 έτη, στη συνέχεια ετησίως μέχρι την ηλικία των 8 ετών (de Blank et al. 2017). - Στη συνέχεια, ετήσιες οφθαλμολογικές εξετάσεις μέχρι την ηλικία των 18 ετών και ετήσιες MRIs για 3 έως 5 έτη (εάν είναι σταθερές). Εάν ο όγκος περιλαμβάνει το χίασμα και/ή τον υποθάλαμο, απαιτείται προσοχή στην αύξηση (δηλαδή ανάπτυξη και αύξηση βάρους) και ενδοκρινολογικά συμπτώματα (πχ συμπτώματα περίσσειας αυξητικής ορμόνης ή πρώιμης ήβης) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε παιδοενδοκρινολόγο.
Q4. Εάν διαγνωστεί ένα OPG, είναι διαφορετική η ένδειξη για θεραπεία στην NF1? Και αν ΝΑΙ ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία στην NF1?	Όχι. (Gnekow et al. 2019) Η απόφαση για τη θεραπεία ενός OPG πρέπει να λαμβάνεται σε έμπειρο κέντρο από διεπιστημονική ομάδα λαμβάνοντας υπόψη κλινικά, οφθαλμολογικά και ακτινολογικά ευρήματα. Οι οφθαλμολογικές ενδείξεις για θεραπεία στην NF1 είναι (Gnekow et al. 2019): • Νέα έναρξη ή προοδευτική απώλεια όρασης που δεν οφείλεται σε άλλα οφθαλμολογικά αίτια (πχ αμβλυωπία, διαθλαστικά ανωμαλίες, κτλ) • Οριστικό ιστορικό απώλειας όρασης • Οριακή όραση ("Απειλή όρασης") • Μείωση υπολειμματικής όρασης χαμηλού επιπέδου/οπτικού πεδίου • Νυσταγμός μετά από προβλήματα όρασης σε βρέφη (μόλις αποκλειστεί οποιαδήποτε άλλη αιτία νυσταγμού) • Οποιαδήποτε απώλεια όρασης στο 2^ο μάτι όταν το 1^ο μάτι είναι τυφλό Άλλες ενδείξεις περιλαμβάνουν (Gnekow et al. 2019): • Εμφάνιση νέων νευρολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον όγκο • Μεταβολή διαστάσεων του όγκου >25% σε διαδοχικές εικόνες • Διεγκεφαλικό σύνδρομο (μόλις αποκλειστούν άλλες αιτίες απώλειας βάρους) Ο βέλτιστος χρόνος για τη θεραπεία πρέπει να καθοριστεί (πχ ρόλος πρόληπτικής θεραπείας; πρόληψη επιδείνωσης vs. Προσπάθεια βελτίωσης της όρασης) (Azizi et al. 2021). Στόχος είναι πρόληψη της άσκοπης θεραπείας (δηλαδή η θεραπεία του OPG σε ασθενείς όπου η οπτική λειτουργία ή/και ο όγκος μπορεί να έχουν παραμείνει σταθερές) αλλά ταυτόχρονα, να μην καθυστερούν τη θεραπεία εάν χρειάζεται για την πρόληψη (περαιτέρω) οφθαλμολογικής επιδείνωσης. Ωστόσο, σε έναν αριθμό ασθενών, η απόφαση μεταξύ θεραπείας vs παρακολούθησης παραμένει δύσκολη (deBlank et al 2017).
Q5. Είναι διαφορετική η θεραπεία στην NF1? Και αν ΝΑΙ ποια είναι η ειδική	Όχι, η θεραπεία πρώτης γραμμής βασίζεται ομοίως στη συστηματική χημειοθεραπεία με συνδυασμό βινκριστίνης/καρβοπλατίνης με το τρέχον πρότυπο περίθαλψης (Packer et al. 1997, Gnekow et al. 2004, Alter et al. 2016, Packer et al. 2020). Η θεραπεία είναι απαραίτητη σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτωματικούς όγκους με κλινικά σημαντική ανάπτυξη και προοδευτική απώλεια όρασης, αυτό είναι συνήθως ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες με επιτυχία που

θεραπεία για την NF1 ?	περιλαμβάνουν: carboplatin +/- vincristine (ο συνδυασμός θεωρείται θεραπεία εκλογής), bevacizumab μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (Packer et al. 1997, Walter et al. 2000, Lancaster et al. 2003, Gnekow et al. 2004, Jahraus et al. 2006, Ater et al. 2012, Lassaletta et al. 2016). Η απεικονιστική ελεύθερη προόδου επιβίωση με κλασική χημειοθεραπεία είναι υψηλότερη συγκριτικά με παιδιά με σποραδικά OPG. Τα λειτουργικά αποτελέσματα δε συσχετίζεται με την ακτινολογική απόκριση, δηλαδή ένας όγκος μπορεί να συρρικνωθεί σταθερός ενώ η VA βελτιώνεται (Mitchell et al. 2001, Fisher et al. 2012, Kelly et al. 2012, Kalin-Hajdu et al. 2014, Azizi et al. 2021). Συνολικά, περισσότεροι από το ένα τέταρτο των ασθενών εμφάνισαν βελτιωμένη όραση μετά τη θεραπεία, περισσότερο από το ένα τρίτο παραμένουν σταθεροί, ενώ οι υπόλοιποι εμφανίζουν επιδείνωση της όρασης παρά τη θεραπεία (Mitchell et al. 2001, Fisher et al. 2012, Kelly et al. 2012, Kalin-Hajdu et al. 2014, Azizi et al. 2021). Ο αναδυόμενος ρόλος των αναστολέων MEK (πχ selumetinib, trametinib) έχει αυξήσει το ενδιαφέρον σε αυτόν τον πληθυσμό NF1, εν όψει των θετικών αποτελεσμάτων από το σχετιζόμενο με την NF1 πλεγματοειδές νευρίνωμα και τα πρόδρομα αποτελέσματα από την φάσης II μελέτη σε υποτροπιάζοντα LGG συμπεριλαμβανομένων των NF1-LGG (Fangusaro et al. 2019). Η απεικονιστική και κλινική αποτελεσματικότητα των αναστολέων MEK σε σύγκριση με το σχήμα Carboplatin / Vincristine αξιολογείται επί του παρόντος σε μια κλινική δοκιμή του Children's Oncology Group σε νεοδιαγνωσθέντα NF1-LGG με ένδειξη για θεραπεία. Η χειρουργική επέμβαση έχει πολύ περιορισμένη ένδειξη στη θεραπεία OPG καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νευρολογική βλάβη (Listernick et al. 2007). Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση μεγάλων όγκων του οφθαλμικού κόγχου κυρίως για αισθητικούς σκοπούς όταν δεν υπάρχει χρήσιμη όραση (Listernick et al. 2007) και σοβαρή πρόπτωση. Χειρουργική αποσυμπίεση των χιασματικών γλοιωμάτων ή μεγάλου κυστικού τμήματος ειδικά στην περίπτωση συμπίεσης της 3^{ης} κοιλίας με δευτεροπαθή υδροκέφαλο. Συνήθως προτιμάται η κοιλιοστομία ή η κοιλιακή παροχέτευση (Listernick et al. 2007). <u>Η ακτινοθεραπεία του OPG δεν συνιστάται για παιδιά με NF1</u> λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης δευτερογενών κακοηθειών, είτε γλοιωμάτων ή MPNST (Sharif et al. 2006, Bhatia et al. 2019); Καθώς επίσης και της ανάπτυξης νευροαγγειακών επιπλοκών όπως το σύνδρομο Moyamoya (Ullrich et al. 2007), ενδοκρινολογικά και νευροψυχιατρικά προβλήματα (Guillamo et al. 2003, Listernick et al. 2007, Oh et al. 2011).
Q6. Ποια Ψυχοκοινωνική υποστήριξη ωφελεί τα άτομα με NF1 ειδικά στη ζωή με αβεβαιότητα για OPG ή στη διαχείριση ενός διαγνωσμένου OPG?	Οι επιβιώσαντες παιδικού γλοιώματος με NF1 ήταν περισσότερο πιθανό να αναφέρουν ψυχοκοινωνικές διαταραχές νευρογνωσιακά ελλείμματα και κοινωνικοοικονομικές δυσκολίες σε σύγκριση με επιβιώσαντες από γλοίωμα χωρίς NF1 (Avery et al. 2014, de Blank et al. 2020). Τα πτωχότερα κοινωνικοοικονομικά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι επιβιώσαντες με NF1 μπορεί να έχουν λιγότερους πόρους από τους επιβιώσαντες ή τα αδέλφια χωρίς NF1 (de Blank et al. 2020). Αυτοί οι κίνδυνοι μπορεί να βοηθήσουν στην καθοδήγηση των προσπαθειών επιτήρησης και έγκαιρης παρέμβασης για την βελτίωση των αποτελεσμάτων σε επιβιώσαντες γλοιώματος με NF1 (de Blank et al. 2020). Η ψυχολογική λειτουργία και η ποιότητα ζωής μειώνεται σε άτομα με NF1 (Cipolletta et al. 2018), με αποτέλεσμα υψηλότερο συναισθηματικό και κοινωνικό στρες σε ασθενείς με resulting in NF1 και OPG. Ο χρόνος τήρησης και η αβεβαιότητα της θεραπείας φαίνεται να είναι το κύριο βάρος για τις οικογένειες. Απαιτείται ψυχοκοινωνική καθοδήγηση από ειδικούς για την αντιμετώπιση των αναγκών κοινωνικής φροντίδας, της πρόσβασης στην εκπαίδευση και των εργασιακών δικαιωμάτων. Η

	Ψυχολογική παρέμβαση είναι χρήσιμη για τη μείωση του άγχους και τη βελτίωση της αυτοεκτίμησης, τη σταθεροποίηση της οικογένειας και την προετοιμασία των παιδιών για πολλαπλές ιατρικές αξιολογήσεις. Κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο μπορεί να χρειαστούν πολλές ιατρικές εξετάσεις και διαδικασίες. Μελέτες δείχνουν ότι η κατάλληλη για την ηλικία προετοιμασία των παιδιών και εφήβων για επερχόμενες έρευνες προάγει την επεξεργασία-κατανόηση της ασθένειας (Andrews et al. 2012, Loucas et al. 2017). Οι παρεμβάσεις, με στόχο την προετοιμασία των παιδιών για ιατρικές διαδικασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν για τη διευκόλυνση των στρατηγικών αντιμετώπισης και τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης προσαρμογής κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων θεραπειών (Loucas et al. 2017, Perez et al. 2019). Μέσα από ψυχοεκπαιδευτικά μέτρα και την ενεργό συμμετοχή των παιδιών και των εφήβων μπορεί να βελτιωθεί η αυτοεκτίμησή τους. Απαιτείται εκτεταμένη διεπιστημονική παρέμβαση για την προετοιμασία των παιδιών και των εφήβων για ιατρικές διαδικασίες και, ως εκ τούτου, για την αποφυγή μακροπρόθεσμων συνεπειών. Ταυτόχρονα ενισχύεται η αυτοεκτίμηση, ενισχύεται η τήρηση των ιατρικών συμβουλών και η αποκτηθείσα γνώση προάγει την γνώση υγείας. Μέσω μέτρων μείωσης του άγχους μπορούν να προληφθούν δευτερογενείς ψυχικές ασθένειες και οι στρατηγικές αντιμετώπισης μπορούν να αποτελέσουν το επίκεντρο. Η ευθύνη πολυεπιστημονικής ομάδας είναι να παρέχει την καλύτερη δυνατή φροντίδα και υποστήριξη κατάλληλη για την ηλικία των οικογενειών με κατάλληλες για την ηλικία τους πληροφορίες. Η ένταξη των οργάνωσεων ασθενών και μιας ψυχοκοινωνικής ομάδας στο νοσοκομείο αποτελούν θέσεις κλειδιά για την υποστήριξη των οικογενειών και εγγυώνται υψηλή ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(Packer et al. 1997, Walter et al. 2000, Mitchell et al. 2001, S. Singhal et al. 2002, Czyzyk et al. 2003, Guillamo et al. 2003, Lancaster et al. 2003, Blazo et al. 2004, Gnekow et al. 2004, Jahraus et al. 2006, Sharif et al. 2006, Listernick et al. 2007, Ullrich et al. 2007, Hernáiz Driever et al. 2010, Avery et al. 2011a, Avery et al. 2011b, Oh et al. 2011, Andrews et al. 2012, Ater et al. 2012, Fisher et al. 2012, Kelly et al. 2012, Cassiman et al. 2013, Fard et al. 2013, Fisher et al. 2013, Avery et al. 2014, Gu et al. 2014, Kalin-Hajdu et al. 2014, Avery et al. 2015, Caen et al. 2015, Prada et al. 2015, Ater et al. 2016, Blanchard et al. 2016, Friedrich et al. 2016b, Lassaletta et al. 2016, de Blank et al. 2017, Evans et al. 2017, Loucas et al. 2017, Robert-Boire et al. 2017, Trevisson et al. 2017, D. A. Walker et al. 2017, Cipolletta et al. 2018, Hamideh et al. 2018, Hepokur et al. 2018, Parrozzani et al. 2018, Sahinoglu-Keskek et al. 2018, Bhatia et al. 2019, Cassina et al. 2019, Fangusaro et al. 2019, Gnekow et al. 2019, Miller et al. 2019, Perez et al. 2019, Bergqvist et al. 2020, de Blank et al. 2020, Fangusaro et al. 2020, Packer et al. 2020, Vagge et al. 2020, Avula et al. 2021, Azizi et al. 2021, Legius et al. 2021)

9.3. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ (NON-OPG)

Η ηλικία κατά τη διάγνωση των non-OPG όγκων (χαμηλού- (LGG) και υψηλού βαθμού (HGG), εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης γλοιώματα) σε παιδιά είναι μεταγενέστερη από ότι για τα παιδιά με OPGs (διάμεση ηλικία μεταξύ 6-10 ετών, εύρος: 0.8-18 ετών) χωρίς σημαντικές διαφορές όσον αφορά στο φύλο, τη θέση ή το οικογενειακό ιστορικό (Mahdi et al. 2020). Η συντριπτική πλειοψηφία είναι LGG, αν και έχουν περιγραφεί και άλλοι κακοήθεις όγκοι, όπως HGG εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, primitive neuroectodermal tumour, ή dysembryoplastic neuroepithelial tumour. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τον εντοπισμό ή την παρακολούθηση non-OPG όγκων σε ασθενείς με NF1.

Τα παιδιατρικά σχετιζόμενα με την NF1 non-OPGs εντοπίζονται κυρίως στο εγκεφαλικό στέλεχος (συνηθέστερη εντόπιση), βασικά γάγγλια, θάλαμος, και παρεγκεφαλίδα, αλλά περιγράφονται επίσης στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και τονωτιαίο μυελό (Byrne et al. 2017, Peltonen et al. 2019, Mahdi et al. 2020). Μπορούν να ανακαλυφθούν τυχαία σε μελέτες νευροαπεικόνισης που λαμβάνονται για άλλους λόγους (πχ προϋπάρχουσα αξιολόγηση OPG) ή λόγω της συμπτωματολογίας, όπως οξεία (υδροκέφαλος) ή πιο υποκλινικές ή προοδευτικές νευρολογικές εκδηλώσεις.

Τα Non-OPGs εμφανίζονται συχνά ταυτόχρονα με OPG σε παιδιά (50-60%). Ωστόσο, σε αντίθεση με OPG, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικών non-OPG τόγκων που απαιτούν παρέμβαση είναι μικρότερη από τα OPGs (25-34% κατά τη διάγνωση, αν και θα πρέπει να είναι γνωστό ότι αυτός ο αριθμός αυξάνεται λόγω της εξέλιξης του όγκου σε 35-40%) (Mahdi et al. 2020, Santoro et al. 2020). Οι ασθενείς με πολλαπλές βλάβες τείνουν να είναι νεότεροι κατά τη διάγνωση και οι βλάβες τους τείνουν να εξελίσσονται νωρίτερα (Santoro et al. 2020).

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της απεικονιστικής, της κλινικής εξέλιξης και της περαιτέρω ανάγκης για θεραπεία. Σύμφωνα με τους Mahdi et al., ο μέσος χρόνος έως την αρχική αλλαγή μεγέθους στην MRI ήταν 16 μήνες σε όλες τις τοποθεσίες, με εύρος 1-125 μηνών. Ωστόσο, η πλειονότητα των προοδευτικών non-OPG όγκων σταματούν να αναπτύσσονται μόνοι τους ή δευτερευόντως στη θεραπεία σε 2-3 έτη, υποστηρίζοντας ότι η παρακολούθηση της νευροαπεικόνισης είναι περιττή μετά από μερικά χρόνια σταθεροποίησης του όγκου (Mahdi et al. 2020).

Σύμφωνα με τους Byrne et al. (Byrne et al. 2017), η ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση ήταν πολύ υψηλότερη στην κοόρτη των ασθενών που υποβλήθηκαν σε MRI λόγω συμπτωμάτων σχετιζόμενων με γλοιώμα κατά την διάγνωση συγκριτικά με εκείνους που υποβλήθηκαν σε MRI για προληπτικούς ή άλλους λόγους (71% vs. 19%). Συμπτώματα που απαιτούσαν χειρουργική παρέμβαση περιλάμβαναν επιληπτικές

κρίσεις, αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ταχεία αύξηση του μεγέθους του όγκου, και ημιπάρεση. and hemiparesis. Μερικοί προγνωστικοί παράγοντες όσον αφορά στην απαίτηση για θεραπεία περιλαμβάνουν: συμπτωματικοί όγκοι κατά τη διάγνωση του όγκου, εντόπιση στο θάλαμο, παρεγκεφαλίδα και μετωπιαίο λοβό, πολλαπλές και διάχυτες βλάβες (συνήθως σχετίζονται με νεότερους ασθενείς). Αντίθετα, ορισμένες τοποθεσίες σχετίζονται με πολύ χαμηλότερο κίνδυνο, πχ τα βασικά γάγγλια και το εγκεφαλικό στέλεχος (Byrne et al. 2017, Mahdi et al. 2020, Santoro et al. 2020).

Η χειρουργική εξαίρεση παραμένει η καλύτερη θεραπευτική επιλογή για συμπτωματικά LGG, με στόχο την επίτευξη πλήρους εξαίρεσης όταν είναι εφικτή. Σε άτομα με ήπια συμπτώματα ή όπου δεν εφικτή η πλήρης εξαίρεση, η προσέγγιση «watch-and- wait» ενδέχεται να είναι κατάλληλη. Για τα υπόλοιπα μη χειρουργήσιμα συμπτωματικά γλοιώματα, η συνήθης θεραπεία είναι η χημειοθεραπεία. Αν και πρέπει να ληφθεί υπόψη ο ρόλος άλλων αναδυόμενων θεραπειών (βλ. ενότητα OPG). Για τους σχετιζόμενους με NF1 κακοήθεις όγκους ΚΝΣ, η προσέγγιση θα πρέπει να είναι ανάλογη με εκείνη των μη σχετιζόμενων με NF1 κακοήθων όγκων ΚΝΣ.

Η συνολική επιβίωση των παιδιών με non-OPG όγκους δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των παιδιών με και χωρίς NF1, με προφίλ επιβίωσης HR 0.64, 95%CI 0.23 – 1.76 (Peltonen et al. 2019). Το ποσοστό επιβιώσής από τη διάγνωση κυμαίνεται από 85-95% στα 5 έτη (Byrne et al. 2017, Santoro et al. 2020).

Συστάσεις		Ισχύς
Rec. 1	Οι οικογένειες με παιδιά με NF1 θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τα πιθανά συμπτώματα και σημεία των όγκων εγκεφάλου	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει λήψη ιστορικού και εξέταση για πιθανά σημεία όγκων εγκεφάλου (μεταξύ άλλων έναρξη ή μεταβολή επιληπτικών κρίσεων, ασυνήθης ή ανησυχητική κεφαλαλγία, ενδοκρινολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία του υποθαλάμου, εστιακά νευρολογικά ή νευροψυχολογικά ελλείμματα) και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη από τη διάγνωση.	μέτρια
Rec. 3	Ο διαγνωστικός απεικονιστικός έλεγχος ρουτίνας για non-OPG, σε παιδιά που είναι καλά (βλ. προηγούμενη σύσταση), δεν ενδείκνυται. Ωστόσο, σε παιδί με κλινική ανησυχία για όγκο εγκεφάλου με παρουσία συμπτωμάτων ή ενδοκρινική δυσλειτουργία, τότε θα πρέπει να συνιστάται διερευνητική απεικόνιση.	μέτρια
Rec. 4	Συμπτωματικό non-OPG σε παιδιά με NF1 θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο φροντίδας όπως τα σποραδικά non-OPG σε παιδιά χωρίς NF1. Η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να καθοδηγεί τους κατάλληλους θεραπευτικούς χειρισμούς λαμβάνοντας υπόψη NF1. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται, αν είναι δυνατόν, και δεν ενδείκνυται σε χαμηλού βαθμού γλοιώμα, ωστόσο μπορεί να απαιτείται ως σημαντική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση του γλοιώματος υψηλού βαθμού	μέτρια

Q1. Σε άτομα με NF1, ποια κλινική παρακολούθηση είναι πιο κατάλληλη για την ανίχνευση non-OPGs?	Τα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία φαίνεται να είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος διάγνωσης (οικογενειακή εκπαίδευση και νευρολογική εξέταση) (Mahdi et al. 2020).
Ποιες μέθοδοι κλινικής επιτήρησης;	Η εξέταση της νευρολογικής κατάστασης με τη μορφή λήψης ιστορικού ασθενούς και εξέτασης για σημεία όγκων εγκεφάλου (που μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν νέα έναρξη ή αλλαγή στις επιληπτικές κρίσεις, ασυνήθιστοι ή ανησυχητικοί πονοκέφαλοι, ενδοκρινολογικά προβλήματα που σχετίζονται με υποθαλαμική δυσλειτουργία, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, νευροψυχολογικά ελλείμματα)
Πότε πρέπει να ξεκινήσει η επιτήρηση;	Από τη διάγνωση της NF1.
Πόσο συχνά πρέπει να επαναλαμβάνεται η επιτήρηση;	Σε κάθε κλινική εκτίμηση.
Q2. Σε άτομα με NF1, ποια απεικονιστική επιτήρηση είναι πιο κατάλληλη για την ανίχνευση non-OPGs?	Η απεικόνιση θα πρέπει να ζητείται εάν υπάρχει υποψία για non-OPG με βάση συμπτώματα ή σημεία, σύμφωνα με την ερώτηση 1 παραπάνω (Guillamo et al. 2003, Griffith et al. 2018).
Ποια μέθοδος απεικόνισης για επιτήρηση;	MRI
Q3. Εάν διαγνωστεί non-OPG, είναι διαφορετική η ένδειξη για παρακολούθηση στην NF1?	Όχι, ο χρόνος της αρχικής απεικόνισης θα είναι ο ίδιος όπως και για υποψία για non-OPG σε άτομα χωρίς NF1. Ωστόσο, μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση τότε η de facto σταθερότητα μπορεί κάλλιστα να τεκμηριωθεί ή με άλλο τρόπο. Η παρακολούθηση ενός σταθερού παιδιατρικού γλοιώματος σχετιζόμενου με NF1 μπορεί να γίνεται σε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα συγκριτικά με παιδιά με τον ίδιο όγκο αλλά χωρίς NF1 (Byrne et al. 2017, Mahdi et al. 2020, Santoro et al. 2020). Ο χρόνος για την απεικόνιση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την αρχική ιστολογία (εάν έχει πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση) και πιθανές θέσεις υψηλού κινδύνου: 1. Οι εν τω βάθει εκτεταμένοι όγκοι, αν και παθολογικά ταξινομούνται ως LGG, δείχνουν μια πιο επιθετική συμπεριφορά που οδηγεί τελικά σε πολλαπλούς κύκλους θεραπειών (Mahdi et al. 2020). Γι' αυτό προτείνεται συχνότερη παρακολούθηση με MRI (κάθε 3 μήνες). 2. Οι θαλαμικοί όγκοι φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερο ιστολογικό βαθμό, πιο επιθετική συμπεριφορά και αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής (Byrne et al. 2017), και μπορεί επίσης να αξιολογούνται συχνότερα.
Και αν ναι, ποιο είναι το περιεχόμενο της παρακολούθησης (λειτουργία, διάστημα);	Τα non-OPG μπορεί δυνητικά να εξελιχθεί και να απαιτήσει θεραπεία, και αυτό έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει γενικά τα πρώτα 5 χρόνια από τη διάγνωση, ειδικά αυτά που είναι συμπτωματικά κατά την παρουσίαση ή εάν υπάρχουν πολλαπλές βλάβες. Η MRI θα πρέπει να πραγματοποιείται για τουλάχιστον 5 έτη

	μετά την αρχική διάγνωση (Byrne et al. 2017) και σε συνδυασμό με τη λήψη αποφάσεων από τον τοπική νευροογκολογική διεπιστημονική ομάδα πριν από τη μετάβαση σε υπηρεσίες ενηλίκων.
Q4. Αν διαγνωσθεί ένα non-OPG, η ένδειξη για θεραπεία είναι διαφορετική στην NF1? Και αν ΝΑΙ, ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία στην NF1;	Όχι, η χειρουργική εξαίρεση παραμένει η καλύτερη θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικά LGGs, με στόχο την επίτευξη πλήρους εκτομής όταν είναι εφικτό, ακολουθούμενη τελικά από επικουρική χημειοθεραπεία (Gnekow et al. 2019). Σε περίπτωση απόφραξης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) είτε η ενδοσκοπική κοιλιοστομία, είτε η κοιλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη (Campian et al. 2017, Roth et al. 2020). Διαφορετικά για ασυμπτωματικά, τυχαία διαγνωσμένα γλοιώματα, η πολιτική «watch and wait» παραμένει κατάλληλη (Byrne et al. 2017, Mahdi et al. 2020). Υπάρχει διαφορά μεταξύ των γλοιωμάτων εγκεφαλικού στελέχους σε παιδιά με NF1 καθώς είναι συνήθως καλοήγη (Mahdi et al. 2017) σε αντίθεση με σποραδικά διάχυτα διηθητικά γλοιώματα της γέφυρας, που αποτελούν στην πλειοψηφία τους θανατηφόρο κακοήγη όγκο εγκεφάλου. Ενώ η νευροακτινολογική εμφάνιση είναι συχνά διαφορετική στην πλειονότητα των περιπτώσεων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση όγκου σε έδαφος NF1, η πιθανότητα όγκου που μιμείται σποραδικά διάχυτα διηθητικά γλοιώματα γέφυρας. Σε περίπτωση ανεγχείρητου, αναπτυσσόμενου και συμπτωματικού LGG σύμφωνα με την εκτίμηση της πολυεπιστημονικής ομάδας, όταν απαιτείται επικουρική θεραπεία προτιμάται η χημειοθεραπεία και πρέπει να αποφεύγεται η ακτινοθεραπεία.
Q5. Είναι διαφορετική η θεραπεία στο NF1;	Ναι, όπως και στο OPG παιδικής ηλικίας, η ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται για παιδιά με NF1 εξαιτίας της αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης δευτεροπαθών κακοηθειών, είτε γλοιωμάτων, είτε MPNST (Sharif et al. 2006, Bhatia et al. 2019); καθώς και την ανάπτυξη νευροαγγειακών επιπλοκών όπως το σύνδρομο Moya-moya (Ullrich et al. 2007), ενδοκρινολογικά και νευροψυχολογικά προβλήματα (Guillamo et al. 2003, Listernick et al. 2007, Oh et al. 2011).
Και αν ΝΑΙ, ποια είναι η ειδική για την NF1 θεραπεία;	Στα LGG, θα πρέπει να αποφεύγεται η ακτινοθεραπεία. Ο αναδυόμενος ρόλος των αναστολέων MEK (πχ. selumetinib, trametinib) θα πρέπει να αξιολογηθεί σε επερχόμενες κλινικές δοκιμές
Q6. Από ποια ψυχοκοινωνική υποστήριξη επωφελούνται τα άτομα με NF1, ειδικά στη ζωή με αβεβαιότητα των non-OPG ή στη διαχείρισης ενός μη διαγνωσμένου non-OPG?	Σύμφωνα με την παράγραφο για το OPG της παιδικής ηλικίας.
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(Guillamo et al. 2003, Sharif et al. 2006, Listernick et al. 2007, Ullrich et al. 2007, Oh et al. 2011, Byrne et al. 2017, Campian et al. 2017, Mahdi et al. 2017, Griffith et al. 2018, Bhatia et al. 2019, Gnekow et al. 2019, Mahdi et al. 2020, Roth et al. 2020, Santoro et al. 2020)

9.4. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΓΛΟΙΩΜΑ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Οι ενήλικες με NF1 είναι περισσότερο πιθανό να αναπτύξουν τόσο γλοιώματα χαμηλής όσο και υψηλής κακοήθειας στον εγκέφαλο ή στη σπονδυλική στήλη (non-OPG), και ακόμη πιο σπάνια γλοιοβλαστώματα (GBMs) (Costa et al. 2019). Παρά την συνήθως καλοήγη συμπεριφορά, τα γλοιώματα γενικά συμβάλλουν στην υψηλότερη θνητότητα που παρατηρείται στους ασθενείς με NF1 (Rasmussen et al. 2001, Evans et al. 2011).

Οι περισσότεροι όγκοι είναι ιστολογικά χαμηλού βαθμού πιλοκυτταρικά αστροκυτώματα, που παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τις σποραδικές περιπτώσεις (Korf 2000, Vinchon et al. 2000, Ullrich et al. 2007). Αυτά τα χαμηλού βαθμού πιλοκυτταρικά αστροκυτώματα είναι σπάνια προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου (Helfferich et al. 2016), ωστόσο οι υψηλότερου βαθμού ιστολογικοί βαθμοί (WHO grades II, III and IV) είναι επίσης παρόντες στην NF1 (Guillamo et al. 2003, Byrne et al. 2017, Campian et al. 2017) και είναι περισσότερο πιθανοί όταν οι όγκοι παρουσιάζουν πρόοδο νόσου σε MRI παρακολούθησης ή όταν η εντόπιση είναι στο θάλαμο (Byrne et al. 2017).

Καθώς η πλειοψηφία των πιλοκυτταρικών αστροκυτωμάτων αναπτύσσονται κατά την παιδική ηλικία (μέση ηλικία 7 έτη; (Molloy et al. 1995, Mahdi et al. 2020)), νεοπλάσματα που αναπτύσσονται σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι περισσότερο πιθανό να είναι HGG (D'Angelo et al. 2019). Σε αντίθεση με τα σποραδικά γλοιώματα σε ενήλικες, οι NF1 ασθενείς σπάνια αναπτύσσουν όγκους στην παρεγκεφαλίδα και συχνότερα ημισφαιρικούς υπερεφιππιακούς όγκους (D'Angelo et al. 2019, Lobbous et al. 2020). Τα γλοιώματα του στελέχους σχετίζονται με λιγότερο καλή πρόγνωση. Καθώς οι εστιακές περιοχές αυξημένου σήματος (focal areas of signal intensity, FASIs) μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν στα παιδιά, νέες αναπτυσσόμενες βλάβες στα ημισφαίρια, θα πρέπει να θεωρούνται πάντα HGG. Τα διάχυτα διηθητικά αστροκυτώματα αποτελούν έως και 1/3 των περιπτώσεων (Rodriguez et al. 2008). Ακόμη και αν η ιστολογία είναι η βασική παράμετρος για την θεραπεία, υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στην κλινική πράξη λαμβάνοντας υπόψη την αβέβαιη συμπεριφορά στην χαμηλού και υψηλού βαθμού ιστολογία (Strowd et al. 2016).

Οι θεραπευτικές στρατηγικές ποικίλλουν και βασίζονται στην εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου. Όταν οι όγκοι είναι συμπτωματικοί ή απεικονιστικά επιδεινούμενοι, θα πρέπει να συζητείται χειρουργική παρέμβαση και ιστολογική τυποποίηση. Αν και οι επιπτώσεις στην διαχείριση και το αποτέλεσμα των βιοψιών σε ασθενείς με LGG δεν είναι ξεκάθαρη, η μοριακή ανάλυση του βιοπτικού υλικού ενδέχεται να αποτελεί μελλοντικό προγνωστικό δείκτη για τον διαχωρισμό των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και τη διαφοροποίηση της θεραπείας (Packer et al. 2020). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ανάγκη για

χειρουργική παρέμβαση αναδεικνύεται εντός περίπου 5 ετών από την ανίχνευση και κυρίως σχετίζεται με HGGs (Byrne et al. 2017). Τα GBMs φαίνεται να απαιτούν ανάλογη αντιμετώπιση με εκείνη των σποραδικών περιπτώσεων (Albers et al. 2009). Η παρατηρούμενη ηλικία εμφάνισης (38y) είναι πολύ μικρότερη από την μέση ηλικία των ασθενών με σποραδικά GBMs (Gutmann et al. 2002, Lobbous et al. 2020). Επιπλέον, παρά την έλλειψη επαρκών αποδείξεων, υπάρχουν ενδείξεις μεγαλύτερης τοξικότητας με τις καθιερωμένες θεραπείες (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία βασισμένη σε temozolomide) σε ασθενείς με NF1 (Stupp et al. 2005, Nakamura et al. 2011). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην NF1 με αυξημένη δραστηριότητα RAS και downstream σηματοδότηση υποδεικνύουν την ανάγκη για στρατηγικές στοχευμένης θεραπείας. Ειδικά οι αναστολείς MEK και η απώλεια πχ. CDKN2A ή ATRX βρίσκονται στο επίκεντρο μελετών, αλλά απαιτούνται και άλλα δεδομένα.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Οι ασθενείς με NF1, οι φροντιστές τους και οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τα πιθανά συμπτώματα και σημεία όγκων εγκεφάλου με τρόπο κατάλληλο για τον κάθε ασθενή.	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση για συμπτώματα όγκων εγκεφάλου (μεταξύ άλλων έναρξη ή μεταβολή επιληπτικών κρίσεων, ασυνήθης ή ανησυχητική κεφαλαλγία, ενδοκρινολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία του υποθαλάμου, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, νευροψυχολογικά ελλείμματα) σε κάθε κλινική επίσκεψη.	μέτρια
Rec. 3	Ο απεικονιστικός έλεγχος για γλοιώματα θα πρέπει να εξετάζεται στην ηλικία μετάβασης από την παιδική στην ενήλικη ζωή για όλους τους NF1 ασθενείς και θα πρέπει να περιλαμβάνει MRI εγκεφάλου με σκιαγραφικό. Η απεικονιστική διερεύνηση θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται μετά από νέα σχετιζόμενα συμπτώματα ((μεταξύ άλλων έναρξη ή μεταβολή επιληπτικών κρίσεων, ασυνήθης ή ανησυχητική κεφαλαλγία, ενδοκρινολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία του υποθαλάμου, εστιακά νευρολογικά ή νευροψυχολογικά ελλείμματα)	μέτρια
Rec. 4	Τα γλοιώματα που ανιχνεύθηκαν τυχαία θα πρέπει να παρακολουθούνται απεικονιστικά όπως τα σποραδικά γλοιώματα που έχουν ανιχνευτεί τυχαία με 1 ^ο μεσοδιάστημα 3 μηνών, και εάν παραμένουν σταθερά ασυμπτωματικά τα μεσοδιαστήματα μπορεί να παραταθούν	ασθενής
Rec. 5	Τα Non-OPG σε ενήλικες με NF1 θα πρέπει να παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται μέσω των ίδιων οδών φροντίδας με σποραδικά non-OPG. Η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να καθοδηγεί τους κατάλληλους θεραπευτικούς παράγοντες λαμβάνοντας υπόψη την NF1. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατό και δεν ενδείκνυται σε χαμηλού βαθμού γλοιώμα, ωστόσο αναγνωρίζεται ότι μπορεί να απαιτείται ως σημαντική θεραπευτική επιλογή στη ρύθμιση του υψηλού βαθμού γλοιώματος.	ισχυρή

Q1. Σε άτομα με NF1, ποια κλινική παρακολούθηση είναι χρήσιμη για την ανίχνευση non-OPG ?	Είναι σημαντικό να εκπαιδεύονται ασθενείς για πιθανά συμπτώματα και σημεία εξατομικευμένα. Τα συμπτώματα είναι δυνατό να εμφανίζονται μεταξύ των επισκέψεων και των απεικονιστικών παρακολούθησης και οι όγκοι αυτοί είναι δύσκολο να ανιχνευτούν κλινικά (Albers et al. 2009, Campian et al. 2017).
Ποιες μέθοδοι για την κλινική παρακολούθηση?	Κλινική παρακολούθηση για σημεία non-OPG (σπασμοί, κεφαλαλγία, νευρολογικά ελλείματα, νευροψυχολογικά ελλείματα κτλ).
Πότε πρέπει να ξεκινά η κλινική παρακολούθηση?	Από 16-18ετών
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η κλινική παρακολούθηση?	Η κλινική παρακολούθηση στην ενήλικη ζωή θα μπορούσε να γίνεται κάθε 1-2 έτη, ανάλογα με την φαινότυπο τους ασθενούς και την ένδειξη.
Q2. Σε άτομα με NF1, είναι ωφέλιμη η απεικονιστική παρακολούθηση για την ανίχνευση non-OPG ?	Ναι, μόνο ~25% των non-OPGs είναι συμπτωματικά κατά τη διάγνωση (Sellmer et al. 2017) και η συχνότητα προόδου των non-OPGs ανά έτος παρακολούθηση στα 5 πρώτα έτη μετά τη διάγνωση όγκου είναι 4.7% (Sellmer et al. 2017). Οι όγκοι που είναι συμπτωματικοί κατά στην αρχική διάγνωση είναι συνήθως υψηλού βαθμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα.
Τι είδος για την απεικονιστική παρακολούθηση?	MRI εγκεφάλου (με χορήγηση σκιαγραφικού αν απαιτείται από την κλινική αξιολόγηση)
Πότε πρέπει να ξεκινά η απεικονιστική παρακολούθηση?	Συνιστάται μια αρχική MRI στην ηλικία των 18. Μετά από οποιοδήποτε σχετιζόμενο σύμπτωμα (σπασμοί, εστιακό νευρολογικό έλλειμα, ενδοκρινολογικές διαταραχές υπόφυσης) θα πρέπει να διενεργείται MRI εγκεφάλου με σκιαγραφικό (gadolinium).
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η απεικονιστική παρακολούθηση?	Μετά αρχική MRI χωρίς γλοιώμα, η απεικονιστική συχνότητα παρακολούθησης εξαρτάται από τα κλινικά συμπτώματα. Σε ασθενείς με ασυμπτωματικά LGG προτείνεται MRI κάθε 12 μήνες. Σε ασθενείς με συμπτωματικά γλοιώματα προτείνεται MRI κάθε 3 έως 6 μήνες (Sellmer et al. 2017).
Q3. Αν διαγνωσθεί non-OPG είναι η ένδειξη για παρακολούθηση διαφορετική από την NF1?	Ναι. Η συχνότητα προόδου νόσου σε non-OPG ανά ασθενή έτους παρακολούθησης τα πρώτα 5 έτη μετά από τη διάγνωση ήταν 4.7% (Byrne et al. 2017, Sellmer et al. 2017). GBMs φαίνεται να εμφανίζονται σε μικρότερες ηλικίες από τα σποραδικά..
Και αν ναι, ποιο είδος παρακολούθησης (mode, μεσοδιάστημα)?	Ασυμπτωματικοί όγκοι (σταθεροί σε αύξηση και χωρίς συμπτώματα) κάθε 12 μήνες τα πρώτα 5 έτη (Byrne et al. 2017). Συμπτωματικοί όγκοι κάθε 3 – 12 μήνες, ανάλογα με κλινικές παραμέτρους, δυνητικά WHO βαθμός κακοήθειας κτλ.
Q4. Αν διαγνωσθεί non-OPG , είναι η ένδειξη για θεραπεία διαφορετική σε NF1?	Όχι, νευροχειρουργική παρέμβαση σε περίπτωση προόδου όγκου και/ή κλινικών σημείων/συμπτωμάτων, επιπλέον χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία αν ο όγκους μη εξαίρεσιμος. Η τοξικότητα από ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι μεγαλύτερη στην NF1 (Guillamo et al. 2003, Stupp et al. 2005, Albers et al. 2009, Nakamura et al. 2011, Helfferich et al. 2016, Campian et al. 2017, Costa et al. 2019).

Q5. Είναι διαφορετική η θεραπεία στην NF1?	Ίσως. Μελέτες υποδεικνύουν καλύτερα αποτελέσματα (S. Singhal et al. 2002, Guillo et al. 2003, Rodriguez et al. 2008, Helfferich et al. 2016, Costa et al. 2019), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας πιλοκυτταρικών αστροκυτωμάτων (ελάχιστη 5-ετής συχνότητα επιβίωσης 85% (Rodriguez et al. 2008). Η κακοήθης εξαλλαγή πιλοκυτταρικών αστροκυτωμάτων έχει περιγραφεί (Brems et al. 2009, Rosenfeld et al. 2010), αλλά σπάνια (Parsa et al. 2008, Sellmer et al. 2017). Η πρόγνωση και θεραπεία των HGG δεν διαφέρει σημαντικά από τις σποραδικές περιπτώσεις (Albers et al. 2009, Bornhorst et al. 2016, Campian et al. 2017, Shibahara et al. 2018, Costa et al. 2019), μεγαλύτερες μελέτες σε HGG σχετιζόμενα με NF1 είναι περιορισμένες (Blakeley et al. 2016, Uusitalo et al. 2016). Νέα αναπτυσσόμενα νεοπλάσματα σε ενήλικες είναι πιθανότερο να αφορούν σε υψηλότερο βαθμό κακοήθειας. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να ακολουθείται αυστηρότερο πρωτόκολλο παρακολούθησης (Vizcaino et al. 2015, Nix et al. 2020).
Και αν NAI, ποια είναι η ειδική θεραπεία για την NF1;	Γενικά το θεραπευτικό πρωτόκολλο είναι το ίδιο με τα σποραδικά γλοιώματα (βλ. παραπάνω), αν και οι παθογενετικοί μηχανισμοί προτείνουν κάποια προσέγγιση με στοχευμένες θεραπείες (Theeler et al. 2014, Ameratunga et al. 2016). Για τις τελευταίες δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία. Συμπτωματικά γλοιώματα: χειρουργική εξαίρεση όταν είναι εφικτή, χημειοθεραπεία στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Τα LGG θα πρέπει να εξαιρούνται όταν γίνουν συμπτωματικά. Υπάρχουν κάποια στοιχεία για αυξημένη τοξικότητα στην ακτινοθεραπεία γλοιωμάτων σχετιζόμενων με NF1 (βλ. παραπάνω). Τα HGG αντιμετωπίζονται όπως οι σποραδικές περιπτώσεις.
Q6. What psychosocial support do people with NF1 benefit from, specifically in living with the uncertainty of non-OPG or in the management of a diagnosed non-OPG?	Τα πιστοποιημένα κέντρα όγκων εγκεφάλου υποχρεούνται να προσφέρουν ψυχο-ογκολογικά θεραπευτικά προγράμματα που συνδέονται με ψυχολογική υποστήριξη σε ατομική βάση στην περιοχή κατοικίας του ασθενούς (δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για ψυχολογική υποστήριξη ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης όγκων εγκεφάλου στο NF1). Ο ατομικός κίνδυνος, η πρόγνωση και οι θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να συζητούνται σε κάθε τακτική επίσκεψη και θα πρέπει να συνοδεύονται από ψυχολογική υποστήριξη ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες.
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(S. Singhal et al. 2002, Guillo et al. 2003, Stupp et al. 2005, Parsa et al. 2008, Rodriguez et al. 2008, Albers et al. 2009, Brems et al. 2009, Rosenfeld et al. 2010, Nakamura et al. 2011, Theeler et al. 2014, Vizcaino et al. 2015, Ameratunga et al. 2016, Blakeley et al. 2016, Bornhorst et al. 2016, Helfferich et al. 2016, Uusitalo et al. 2016, Byrne et al. 2017, Campian et al. 2017, Sellmer et al. 2017, Shibahara et al. 2018, Costa et al. 2019, Nix et al. 2020)

9.5. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΕΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑ

Τα πλεγματοειδή νευρινώματα είναι καλοήγη όγκοι του ελύτρου των περιφερικών νεύρων που εμφανίζονται είτε σαν διάχυτες είτε ως οζώδεις αναπτύξεις και είναι κυρίως συγγενούς προέλευσης. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής, αλλά το καλοήγη πλεγματοειδές νευρίνωμα σχετίζεται επίσης με σημαντική νοσηρότητα ή ακόμη και θνητότητα, αν και σπάνια. Η αισθητική παραμόρφωση είναι συνήθης και ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης, αναφέρεται νευρολογικό έλλειμμα, συμπεριλαμβανομένων αδυναμίας, διαταραχών αισθητικότητας, δυσλειτουργίας κύστης και εντέρου, καθώς και δυσκολίας στην αναπνοή και την κατάποση. Λόγω μεγάλου φορτίου νόσου είναι δυνατό να εμφανιστούν σημεία πίεσης του νωτιαίου μυελού, της ιππουρίδας και απόφραξης εντέρου, η δε χειρουργική επέμβαση δεν είναι πάντα θεραπευτική. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν συχνά διαλείποντα ή χρόνια πόνο που μπορεί να απαιτούν αντιφλεγμονώδη, ή έναντι νευροπαθητικού πόνου αγωγή ή αναλγησία με οπιοειδή και συστήνεται η εκτίμηση από τοπικό ιατρείο πόνου. Το πλεγματοειδές νευρίνωμα περιστασιακά σχετίζεται με αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να εμφανίζεται αυθόρμητα. Ορισμένοι MEK αναστολείς φαίνεται να μειώνουν τον όγκο συμπτωματικών ανεγχείρητων όγκων και σε μερικούς ασθενείς σχετίζονται με βελτιωμένη νευρολογική λειτουργία και μειωμένο άλγος. (Gross et al. 2020).

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Η κλινική αξιολόγηση πρέπει να γίνεται με παρατήρηση, ψηλάφηση και νευρολογική εξέταση και θα πρέπει να πραγματοποιείται από κλινικούς ιατρούς με εξειδίκευση στην NF1. Η φωτογραφία ή το βίντεο του πλεγματοειδούς νευροϊνώματος μπορεί να βοηθήσουν συμπληρωματικά.	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική αξιολόγηση για το πλεγματοειδές νευροϊνωμα θα πρέπει να ξεκινά από τη διάγνωση ή τη γέννηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε κλινική επίσκεψη.	μέτρια
Rec. 3	Η απεικόνιση με whole body MRI (WB-MRI) για παρακολούθηση πλεγματοειδούς νευρινώματος πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον κατά τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή για να αξιολογηθεί το εσωτερικό φορτίο όγκου ως προγνωστικός παράγοντας για τον κίνδυνο ανάπτυξης MPNST). Η συχνότερη αξιολόγηση με WB-MRI εξετάζεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης MPNST.	ασθενής
Rec. 4	Η συχνότητα της επαναλαμβανόμενης απεικόνισης θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση με αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης MPNST και καθοδηγείται από την διεπιστημονική ομάδα. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης MPNST εξετάζεται η συχνότερη αξιολόγηση. Επί απουσίας εσωτερικών νευρινωμάτων στην WB-MRI κατά τη μετάβαση στην ενήλικη ζωή, απαιτείται μόνο κλινική αξιολόγηση.	μέτρια

Rec. 5	Η κλινική παρακολούθηση των πλεγματοειδών νευρινωμάτων θα πρέπει να ξεκινά όταν εντοπίζεται για πρώτη φορά και να επαναλαμβάνεται κατά τη διάρκεια κάθε επίσκεψης	μέτρια
Rec. 6	Τα συμπτωματικά πλεγματοειδή νευρινώματα απαιτούν αυξημένη παρακολούθηση σε μικρότερα μεσοδιαστήματα για τον κίνδυνο ανάπτυξης ANNUBP/MPNST. Με προσεκτική κρίση, προτείνεται η χρήση ¹⁸ FDG PET MRI (προτιμάται) ή ¹⁸ FDG PET CT (εάν δεν είναι διαθέσιμο ¹⁸ FDG PET MRI) σε συνδυασμό με κλινική αξιολόγηση και μαγνητική τομογραφία, πριν συζητηθεί η ανάγκη για βιοψία.	μέτρια
Rec. 7	Για συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα [#] , η χειρουργική εξαίρεση είναι η μόνη επιλογή που δύναται να θεραπεύσει τον όγκο. Η χειρουργική εξαίρεση του πλεγματοειδούς νευρινώματος θα πρέπει να εξετάζεται.	μέτρια
Rec. 8	Στην περίπτωση που οι MEK αναστολείς αποτελούν μέρος της βασικής εθνικής περίθαλψης θα πρέπει να εξετάζονται ως θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα [#] , και ανεγχείρητο συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα.	μέτρια
Rec. 9	Η διαχείριση του πλεγματοειδούς νευρινώματος θα πρέπει να διενεργείται από διεπιστημονική ομάδα με εξειδίκευση στην NF1	ασθενής
Rec. 10	Δεδομένου του βάρους του πιθανού κινδύνου κακοήθειας και εμφανών εκδηλώσεων σε ασθενείς με NF1 και πλεγματοειδές νευρίνωμα. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη στις αποφάσεις διαχείρισης (please βλ. συστάσεις για ψυχοκοινωνικές ανάγκες στα 7.14 & 9.14).	ασθενής

Υποσημείωση:

[#] Συμπτωματικά πλεγματοειδή νευρινώματα είναι: επίμονος πόνος μη ανταποκρινόμενος στη θεραπεία από το τοπικό ιατρείο πόνου, παραμόρφωση, λειτουργικό έλλειμμα ή δυνητικό έλλειμμα συμπεριλαμβανομένων νευρολογικού ελλείμματος, διαταραχών ουρ. κύστης, εντέρου, αναπνοής, κατάποσης ή αιμορραγίας..

Q1. Σε άτομα με NF1, ποια κλινική επιτήρηση είναι κατάλληλη για την ανίχνευση πλεγματοειδούς νευρινώματος ;	Τα κλινικά σημεία πλεγματοειδούς νευρινώματος (PN) θα πρέπει να εκτιμώνται σε κάθε κλινική επίσκεψη από τη γέννηση ή από τη διάγνωση της NF1. Η ασυμμετρία του προσώπου, του τραχήλου, των άκρων ή του θώρακα είναι ενδεικτική πλεγματοειδούς νευρινώματος. Τα πλεγματοειδή νευρινώματα είναι δυνατό να προκαλούν ορατή μαλακή ακανόνιστη μάζα σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Το δέρμα άνωθεν του πλεγματοειδούς νευρινώματος ενδέχεται να είναι σκουρότερου χρώματος από το περιβάλλον δέρμα. Λιγότερο συχνά είναι δυνατό να εμφανίζεται μια λευκωπή άλως που περιβάλλει την σκουρότερη περιοχή. Μερικά .PN είναι έντονα αγγειοβριθή και μπορεί να εμφανίζονται με μωβ ή πρασινωπή μπλε απόχρωση. Αυτά τα PN δυνητικά μπορούν λανθασμένα να διαγνωστούν ως αγγειακή δυσπλασία ή όγκος αγγειακή προέλευσης (Nguyen et al. 2011).
Ποιες μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης;	Η κλινική εκτίμηση με παρατήρηση, ψηλάφηση και νευρολογική εξέταση (Ferner 2007). Η κλινική φωτογραφία και τα βίντεο μπορούν να λειτουργήσουν συμπληρωματικά.

Πότε πρέπει να ξεκινήσει η επιτήρηση;	Ο κλινικός έλεγχος πρέπει να ξεκινά από τη γέννηση ή τη στιγμή της διάγνωσης του NF1 (Gutmann et al. 2017)
Πόσο συχνά πρέπει να επαναλαμβάνεται η επιτήρηση;	Ο κλινικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον ετησίως μέχρι την παιδική ηλικία και σε όλη την ενήλικη ζωή για την αξιολόγηση των γνωστών νευρινωμάτων. Είναι ασύνηθες να εμφανίζονται νέα PN στην ενήλικη ζωή (Gutmann et al. 2017). Τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας ή νευρολογικού ελλείμματος θα πρέπει να προσαρμόζονται σε συχνότερες απεικονίσεις.
Q2. Σε άτομα με NF1, είναι η επιτήρηση απεικόνισης ωφέλιμη για την ανίχνευση πλεγματοειδούς νευρινώματος?	Ναι, υπάρχει σαφής ρόλος για τη χρήση της απεικόνισης σε άτομα με NF1 για την ανίχνευση και αξιολόγηση των πλεγματοειδών νευροϊνωμάτων.
Ποιος τρόπος απεικόνισης για επιτήρηση;	Υπάρχει σαφής ρόλος για την MRI στην εκτίμηση του εσωτερικού φορτίου του NF1 πλεγματοειδούς νευρινώματος (Mautner et al. 2008, Ahlawat et al. 2020). Το WB-MRI είναι το προτιμώμενο εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου. Μόλις εντοπιστεί ένα PN θα πρέπει να παρακολουθείται με MRI της εμπλεκόμενης περιοχής. Δεν υπάρχει θέση για ¹⁸ FDG PET MRI ή ¹⁸ FDG PET CT στην επιτήρηση ασυμπτωματικών ασθενών με PN που δεν δείχνουν τάσεις αύξησης. Οι ασθενείς που χρειάζονται χειρουργική επέμβαση για PN της βάσης του κρανίου και που χρειάζονται ανακατασκευή μετά χειρουργική επέμβαση νευρινώματος προσώπου θα χρειαστούν CT με λεπτές τομές. Τέτοιου τύπου εξετάσεις πρέπει να γίνονται σε εξειδικευμένες μονάδες καθώς υπάρχει δόση ακτινοβολίας. Γενικά οι CTs θα πρέπει να αποφεύγονται εάν είναι δυνατόν, λόγω της ακτινοβολίας. (βλ. PN κόγχου και περικογχικό)
Πότε πρέπει να ξεκινήσει η απεικόνιση επιτήρησης?	Η απεικόνιση για την αναζήτηση PN θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον κατά τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή. Οι ασθενείς με μεγάλα γονιδιακά ελλείμματα θα πρέπει να κάνουν WB-MRI σε μικρότερη ηλικία (δυσνητικά από 5-10 ετών) και ανάλογα με το φορτίο του όγκου, τη θέση και τα συμπτώματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ετήσια WB-MRI. Το PN έχει μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης όγκου κατά τα πρώτα 10 έτη ζωής (Nguyen et al. 2013), ενώ οι ορμονικές αλλαγές της εφηβείας δεν φαίνεται να επιταχύνουν την ανάπτυξη του PN (Dagalakis et al. 2014). Σε αντίθεση με το δερματικό νευρίνωμα, η εγκυμοσύνη δεν αυξάνει την ανάπτυξη του PN (Well et al. 2020). Οι λόγοι παρακολούθησης των PN είναι η ελαχιστοποίηση των αισθητικών παραμορφώσεων και νευρολογικών ελλειμμάτων και έγκαιρη ανίχνευση κακοήθους εξαλλαγής σε MPNST. Αυτό μπορεί να συμβεί στην παιδική ηλικία αλλά είναι σπάνιο. (Evans et al. 2002, Valentin et al. 2016, Peltonen et al. 2019). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε άτομα με μεγάλο γονιδιακό έλλειμμα (whole gene deletion) και πρόωμη ανάπτυξη υποδόριων νευρινωμάτων καθώς έχουν υψηλό φορτίο όγκων

Πόσο συχνά πρέπει να επαναλαμβάνεται η επιτήρηση;	Εάν εντοπιστούν PN, τότε θα πρέπει να ξεκινά η παρακολούθηση τουλάχιστον ετησίως κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (βλ παραπάνω) και τακτικά με βάση την κλινική εκτίμηση (μέγεθος ρυθμός αύξησης, συμπτώματα κτλ) σε ενήλικες. Διαφορετικά, η βασική απεικόνιση για την ανίχνευση PN και του συνολικού φορτίου όγκων θα πρέπει να πραγματοποιηθεί το αργότερο κατά τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή
Q3. Εάν διαγνωστεί πλεγματοειδές νευρίνωμα είναι η ένδειξη για την παρακολούθηση διαφορετική στην NF1?	Δεν ισχύει, καθώς όλα τα PN σχετίζονται είτε με γενικευμένο είτε με μωσαϊκό NF1 (Beert et al. 2012), η ένδειξη για παρακολούθηση στην NF1 είναι επομένως η ίδια. Για τα συμπτωματικά PN απαιτείται παρακολούθηση της περιοχής με MRI από τη βρεφική ηλικία, δηλαδή PN προκαλούν παραμόρφωση, πόνο, νευρολογικό έλλειμμα, αναπνοή, κατάποση, προβλήματα σφικτήρων ή αιμορραγία.. Η παρακολούθηση των PN θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ανίχνευση.. Τα PN που βρίσκονται σε ζωτικές δομές απαιτούν συχνότερες MRI (πχ νωτιαίο μυελό, τραχεία). Η παρακολούθηση στην NF1 στοχεύει στην ελαχιστοποίηση της αισθητικής παραμόρφωσης και του νευρολογικού ελλείματος και την πρώιμη ανίχνευση κακοήθους εξαλλαγής. Το ¹⁸FDG PET MRI είναι ευαίσθητη και ειδική μέθοδος για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ PN και MPNST σε συμπτωματικούς ασθενείς με NF1 (Warbey et al. 2009, Azizi et al. 2018).
Q4. Εάν διαγνωστεί πλεγματοειδές νευρίνωμα, είναι διαφορετική η ένδειξη θεραπείας στο NF1;	Δεν ισχύει, καθώς όλα τα PN σχετίζονται είτε με γενικευμένο είτε με μωσαϊκό NF1 (Beert et al. 2012). Η επιτήρηση από μόνη της μπορεί να είναι μια λογική επιλογή σε ορισμένους ασθενείς (Yeruri et al. 2018).
Ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία;	Για το συμπτωματικό PN, η χειρουργική εξαίρεση είναι η 1^η γραμμής θεραπείας σε εγχειρήσιμα νευρινώματα. Η παραμόρφωση, το άλγος και η λειτουργική έκπτωση ή απειλή της λειτουργίας είναι οι κύριοι λόγοι χειρουργικής επέμβασης. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να επιλύσει πλήρως τα συμπτώματα μόνο σε μια μειοψηφία ασθενών και υπάρχει κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από χειρουργική επέμβασης κυρίως σε εν τω βάθει και διάχυτους όγκους και σε παιδιατρικούς ασθενείς (Needle et al. 1997). Η πρώιμη χειρουργική επέμβαση όταν ο όγκος είναι ακόμη μικρός αλλά πλήρως εξαιρέσιμος θα μπορούσε να είναι επωφελής (Nguyen et al. 2013). Οι αναστολείς MEK θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη σε ασθενείς με NF1 και συμπτωματικά μη εγχειρήσιμα PN (επίμονος πόνος που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία στο τοπικό ιατρείο πόνου, παραμόρφωση, νευρολογικό έλλειμμα ή δυνητικό νευρολογικό έλλειμμα, διαταραχές ουροδόχου κύστης εντέρου, αναπνοής ή κατάποσης) (Dombi et al. 2016, Avery et al. 2017).
Q5. Ποια είναι η διαφορετική θεραπεία στην NF1;	Θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη αναστολείς MEK (βλ. ενότητα παραπάνω).

Q6. Από ποια ψυχοκοινωνική υποστήριξη επωφελούνται τα άτομα με NF1, ειδικά όταν ζουν με την αβεβαιότητα του πλεγματοειδούς νευρινώματος ή στη διαχείριση ενός διαγνωσθέντος πλέγματος νευρινώματος;	Οι ασθενείς χρειάζονται πληροφορίες από ειδικούς κλινικούς ιατρούς, ψυχολόγους, ψυχιάτρους και κλινικούς ειδικούς νοσηλευτές. Η θεραπεία για το άγχος και την κατάθλιψη και η θεραπεία γνωσιακής συμπεριφοράς (CBT) ή η θεραπεία αποδοχής και δέσμευσης δικαιολογούνται σε ορισμένες περιπτώσεις καθώς τα PN επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και πρέπει να λαμβάνονται ειδικές αξιολογήσεις της νόσου. (Wolkenstein et al. 2001, Kodra et al. 2009, Wolkenstein et al. 2009, Ferner et al. 2017, Lai et al. 2019). Τα άτομα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες μπορεί να έχουν προβλήματα που σχετίζονται με τα PN, ιδίως άλγος, κοινωνική λειτουργία, φυσική λειτουργία και στίγμα. Οι ενήλικες δίνουν μεγαλύτερη έμφαση στα PN που επηρεάζουν δυσμενώς τις σχέσεις και η παροχή ψυχοεκπαιδευτικών πόρων σε άτομα με PN και τις οικογένειες τους είναι ιδιαίτερα σημαντική (Jensen et al. 2019).
Βιβλιογραφικές αναφορές::	(Needle et al. 1997, Wolkenstein et al. 2001, Evans et al. 2002, Ferner 2007, Mautner et al. 2008, Kodra et al. 2009, Warbey et al. 2009, Wolkenstein et al. 2009, Nguyen et al. 2011, Beert et al. 2012, Nguyen et al. 2013, Dagalakis et al. 2014, Dombi et al. 2016, Valentin et al. 2016, Avery et al. 2017, Ferner et al. 2017, Gutmann et al. 2017, Azizi et al. 2018, Yepuri et al. 2018, Jensen et al. 2019, Lai et al. 2019, Peltonen et al. 2019, Ahlawat et al. 2020, Well et al. 2020)

9.6. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΟΓΚΟ ΕΛΥΤΡΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ (MPNST) ΚΑΙ ΑΤΥΠΟΥ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ (ANNUBP)

Μια χαρακτηριστική εκδήλωση της NF1 είναι η εμφάνιση νευροϊνωμάτων. Αυτά προκύπτουν από σωματικές αλλαγές στο φυσιολογικό αντίγραφο του NF1 γονιδίου στα κύτταρα Schwann των περιφερικών νευρών (Serra et al. 2000). Τα άτυπα νευροϊνώματα είναι προκακοήθεις όγκοι, οι οποίοι αποτελούν ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ των καλοήθων νευροϊνωμάτων και της κακοήθους μετατροπής τους σε MPNST. Σε μια μελέτη ο Higham και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι τα άτυπα νευροϊνώματα είναι κυρίως οζώδεις βλάβες, κατά κύριο λόγο βαθιάς εντόπισης (Higham et al. 2018), με πάνω από τις μισές να είναι ψηλαφητές και περίπου το 80% εμφάνισε κλινικά συμπτώματα, όπως πόνο, αύξηση διαστάσεων και λειτουργική έκπτωση (Higham et al. 2018). Τα συμπτώματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε ασθενείς με MPNST. ANNUBP είναι η "τρέχουσα" προτιμώμενη ονομασία για αυτά τα άτυπα νεοπλάσματα. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα άτομα με NF1 και ANNUBP έχουν συχνά περισσότερους από έναν από αυτούς τους όγκους και έχει υπολογιστεί ότι στο 50% των ατόμων με ANNUBPs τελικά ένας από αυτούς τους όγκους θα εξελιχθεί σε MPNST πριν από την ηλικία των 50 ετών (Higham et al. 2018). Οι MPNSTs είναι δύσκολο να διαγνωστούν στο πλαίσιο της NF1 καθώς τα άτομα έχουν συχνά πολλαπλές συμπτωματικές βλάβες και τα συμπτώματα μπορεί να επικαλύπτονται με αυτά των ANNUBPs και των καλοήθων πλεγματοειδών νευροϊνωμάτων. Τα συμπτώματα που απαιτούν διερεύνηση είναι νέος, ανεξήγητα επίμονος πόνος ($\pm$ νυχτερινός), ταχεία αύξηση του μεγέθους ή αλλαγή στην υφή ενός νευροϊνώματος και νέο ή ανεξήγητο νευρολογικό έλλειμμα. Το 70% αυτών των όγκων (MPNST) είναι υψηλού βαθμού και μπορεί να δώσει ευρέως μεταστάσεις με κακή πρόγνωση (Ferner et al. 2002). Η μέση επιβίωση αυτών των ασθενών είναι 18 μήνες και η 5ετής επιβίωση είναι 21% - 62% (Evans et al. 2002, Zehou et al. 2013a, Zehou et al. 2013b, Tovmassian et al. 2016, Reilly et al. 2017, Malbari et al. 2018, Bhat et al. 2019, Nelson et al. 2019, Schwabe et al. 2019, Tora et al. 2019, van Noesel et al. 2019, Meister et al. 2020). Οι MPNSTs σε ασθενείς με NF1 φαίνεται να σχετίζονται με χαμηλότερη συνολική επιβίωση, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν NF1 (van Noesel et al. 2019).

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι χρήσιμη για την οριοθέτηση της θέσης/εντόπισης και της έκτασης του όγκου, καθώς και για το πρότυπο ανάπτυξης των όγκων του νευρικού ελύτρου. Ωστόσο, δεν διαφοροποιεί πάντα με αξιόπιστο τρόπο τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όγκους. Η ιστοπαθολογική εξέταση μπορεί να καθορίσει το στάδιο της κακοήθειας αυτών των νεοπλασμάτων. Τα ANNUBPs είναι νευροϊνωματώδεις όγκοι με υπερκυτταρικότητα, πυρηνική ατυπία, απώλεια της αρχιτεκτονικής του νευροϊνώματος και

ελάχιστη μιτωτική δραστηριότητα ($>1/50$ πεδίο υψηλής ισχύος και <3 πεδίο υψηλής ισχύος) με απουσία νέκρωσης (Miettinen et al. 2017). Η αύξηση των μιτωτικών δεικτών και η παρουσία νέκρωσης συσχετίζεται με κακοήθους μετατροπή/εξαλλαγή σε MPNSTs (Miettinen et al. 2017). Ωστόσο, τυφλές βιοψίες ενδέχεται να χάσουν το κακόηθες τμήμα αυτών των ετερογενών όγκων, με αποτέλεσμα λανθασμένη διάγνωση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι κακοήθεις όγκοι χαρακτηρίζονται από μεγάλη αύξηση στο μεταβολισμό της γλυκόζης, αυτή η αύξηση στην πρόσληψη γλυκόζης θα αντιπροσωπεύεται στο ^{18}F FDG PET. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο απεικόνισης, οι βιοψίες μπορούν να γίνουν στη θέση της υψηλότερης πρόσληψης γλυκόζης ή της υψηλότερης μέγιστης καθορισμένης τιμής πρόσληψης (SUVmax) (Ferner et al. 2008). Αν και υπάρχει επικάλυψη μεταξύ του SUVmax του καλοήθους πλεγματοειδούς νευροϊνώματος, του ANNUBP και του MPNST, ο μέσος SUVmax της ομάδας των ANNUBP είναι υψηλότερος σε σύγκριση με την ομάδα του καλοήθους πλεγματοειδούς νευροϊνώματος και χαμηλότερος σε σύγκριση με τους MPNST (Ferner et al. 2008, Higham et al. 2018). Επίσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το SUVmax μπορεί να ποικίλλει λόγω χρήσης διαφορετικών πρωτοκόλλων και μηχανημάτων, αλλά και μεταξύ διαφορετικών διαγνωστικών κέντρων.

Προηγηθείσα έρευνα έδειξε ότι μερική εκτομή των ANNUBPs έσωσε τη λειτουργία του νεύρου και δεν οδήγησε σε υποτροπή της βλάβης (Bernthal et al. 2014, Nelson et al. 2019). Επομένως, η ανίχνευση και η εκτομή (εάν είναι δυνατόν) αυτών των προκακοήθων ANNUBPs είναι μια πιθανή στρατηγική για την πρόληψη της εξαλλαγής σε MPNST. Η κύρια θεραπεία για τα MPNSTs είναι η πλήρης εκτομή της βλάβης με ευρεία όρια, αλλά η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στη μείωση του μεγέθους του όγκου για τη διευκόλυνση της χειρουργικής επέμβασης ή και για ανακούφιση. Οι παράγοντες κινδύνου για κακοήθη εξαλλαγή περιλαμβάνουν παλαιότερος MPNST, ακτινοθεραπεία, οικογενειακό ιστορικό για MPNST, ANNUBP, νευροϊνωματική νευροπάθεια, υψηλό εσωτερικό φορτίο νευροϊνωμάτων και ασθενείς με διαγραφή ολόκληρου γονιδίου που σχετίζεται με NF1 ή ασθενείς με μη-νοηματική μετάλλαξη που επηρεάζει τα κωδικόνια 844-848

Το 2011 οι Beert και συνεργάτες έδειξαν ότι τα ANNUBP έχουν επαναλαμβανόμενες αλλαγές αριθμού αντιγράφων στο σύμπλεγμα γονιδίων *CDKN2A/CDKN2B* (9p21.3), το οποίο είναι πιθανώς το πρώτο βήμα προς μία πιθανή εξαλλαγή (Beert et al. 2011). Η κακοήθους εξαλλαγή σε MPNSTs σχετίζεται με πρόσθετες σωματικές αλλοιώσεις στα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, όπως το *TP53* και τα *EED* και *SUZ12* του πολυκομβικού κατασταλτικού συγκροτήματος 2 (PRC2) (Brems et al. 2009, De Raedt et al. 2014, Pemov et al. 2019). Ωστόσο, τα ANNUBPs δεν εμφανίζουν πρόσθετες μεταλλάξεις στο *TP53*, ή στο *EED* και στο *SUZ12*, όπως φαίνεται στους MPNST. Συνολικά, αυτά τα ANNUBP παρουσιάζουν χαμηλό φορτίο μετάλλαξης και λίγες εκτροπές αριθμού αντιγράφων (Pemov et

al. 2019).

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Οι παρακάτω ασθενείς με NF1 θα πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου ανάπτυξης MPNST: • NF1 microdeletion που επηρεάζει το <i>SUZ12</i> • missense variants που επηρεάζουν τα codons 844-848 • ιστορικό άτυπου νευροινωματοδους νευρινώματος με αβέβαιο βιολογικό δυναμικό(ANNUBP) • υψηλό εσωτερικό φορτίο όγκου σε ολοσωματική MRI (WB-MRI) ή μεγάλο ή πολλαπλό πλεγματοειδές νευρίνωμα επί απουσίας ολοσωματικής MRI • νευροϊνωματοδης νευροπόθεια • προηγούμενη ακτινοθεραπεία • συγγενής με NF1 και MPNST	Ισχυρή
Rec. 2	Κλινική εκτίμηση για MPNST συνιστάται λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα: • Ανάπτυξη όγκου: ταχεία αύξηση μεγέθους ή αλλαγή του ρυθμού ανάπτυξης σε ένα υπάρχον πλεγματοειδές νευρίνωμα • Πόνος: νέος και επίμονος, νυκτερινός, σημαντικός ή δύσκολα να ελεγχθεί • Νέο κινητικό έλλειμμα, αισθητηριακό έλλειμμα που σχετίζεται με οποιοδήποτε νευροϊνωμα ή περιφερικό νεύρο. Εδώ περιλαμβάνεται η λειτουργία της ουροδόχου κύστης, διαταραχή του εντέρου, προβλήματα κατάποσης και δυσχέρεια στην αναπνοή. • Σύσταση όγκου: ανάπτυξη σκληρού οζιδίου (σκληρίας) σε ήδη υπάρχον μαλακής σύστασης πλεγματοειδούς νευροϊνωματος. Ασθενείς με NF1 και οποιοδήποτε από τα ανωτέρω θα πρέπει να διερευνώνται για MPNST	Ισχυρή
Rec. 3	Όταν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι ύποπτα για κακοήθεια (ύποπτοι όγκοι), η διερεύνηση θα πρέπει να αρχίζει με διενέργεια τοπικής/περιοχικής MRI. Προ χειρουργείου, θα πρέπει να γίνει μαγνητική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία 18 FDG PET (προτιμάται) ή 18 FDG PET CT (εάν η μαγνητική τομογραφία 18 FDG PET δεν είναι διαθέσιμη), χρησιμοποιώντας οπτική αξιολόγηση και ημιποσοτικές εκτιμήσεις με τυποποιημένες τιμές αποκοπής	Μέτρια
Rec. 4	Σε περίπτωση υποψίας ANNUBP ή MPNST, συνιστάται εκτομή εάν είναι ασφαλής και εφικτή. Διαφορετικά, θα πρέπει να γίνει ακτινολογικά καθοδηγούμενη βιοψία (κατά προτίμηση 18FDG PET MRI). Αυτή η βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την κρίση μιας διεπιστημονικής ομάδας (σάρκωμα), καθώς οι όγκοι μπορεί να είναι ετερογενείς, με πιθανότητα για ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα επί απουσίας κακοήθους τμήματος του όγκου.	Ισχυρή

Rec. 5	Δε συνιστάται η παρακολούθηση επί παρουσίας MPNST. Αντιθέτως, συνιστάται επείγουσα χειρουργική εκτομή (εάν είναι δυνατόν), με στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση για υποτροπή.	Ισχυρή
Rec. 6	Θεραπευτικές αποφάσεις, για αρχική χειρουργική επέμβαση και/ή (νεο)επικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται από έμπειρη διεπιστημονική ομάδα.	Μέτρια
Rec. 7	Αν αποδειχθεί με βιοψία μία διάγνωση ANNUBP, τότε η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την θεραπευτική επιλογή εκλογής, εάν αυτό είναι δυνατό με αποδεκτή νοσηρότητα.	Ισχυρή
Rec. 8	Εάν ένα ANNUBP δεν μπορεί να εξαιρεθεί με αποδεκτή νοσηρότητα, πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Σε περίπτωση ανάπτυξης όγκου ή αύξησης των συμπτωμάτων, ο προληπτικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει 18 FDG PET MRI (κατά προτίμηση) ή 18 FDG PET CT (εάν δεν είναι διαθέσιμη μαγνητική τομογραφία 18 FDG PET). Μετά από την αρχική κλινική εκτίμηση, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης θα καθορίζεται βάσει των χαρακτηριστικών του όγκου	Μέτρια

Q0. Ποια άτομα είναι σε υψηλό κίνδυνο για MPNST?	Καθορισμός ατόμων με NF1 σε υψηλό κίνδυνο για MPNST: • <i>NF1</i> microdeletion που επηρεάζει το <i>SUZ12</i> (De Raedt et al. 2014), • Missense variants που επηρεάζουν τα codons 844-848 (Koczkowska et al. 2018), • Ιστορικό ANNUBP (Higham et al. 2018), • υψηλό φορτίο εσωτερικού όγκου σε ολοσωματική MRI (Nguyen et al. 2014) • νευροϊνωματώδης νευροπόθεια • Προηγθείσα ακτινοθεραπεία (Nakamura et al. 2011, Watson et al. 2017, Yamanaka et al. 2017, Miao et al. 2019) • ασθενείς με NF1 με ένα συγγενή με NF1 και MPNST (Malbari et al. 2018)
Q1. Στα άτομα με NF1, ποια κλινική παρακολούθηση είναι επωφελής για την ανίχνευση MPNST?	Το MPNST είναι μια παθολογική διάγνωση που είναι εύκολο να παραβλεφθεί στην κλινική πράξη, άρα απαιτείται υψηλή κλινική υποψία και προθυμία για διερεύνηση / ανίχνευση ειδικά στα άτομα υψηλού κινδύνου. Συμπτώματα πλέον ύποπτα για MPNST είναι: νέο και επίμονο, σημαντικό ή δύσκολα υφέσιμο άλγος, νέο νευρολογικό έλλειμμα, ταχεία αύξηση του μεγέθους ενός υπάρχοντος πλεγματοειδούς νευροϊνώματος ή μεταβολή της σύστασής του από μαλακό σε σκληρό (Ferner et al. 2002, Evans et al. 2017).
Ποιες οι μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης;	Η κλινική παρακολούθηση συνίσταται στην αξιολόγηση αλλαγής στα κλινικά συμπτώματα ανάπτυξης, πόνου, κινητικού ελλείμματος/αδυναμίας, αισθητηριακού ελλείμματος που σχετίζεται με οποιοδήποτε νευρίνωμα. Ετήσιος ρυθμός ανάπτυξης >20% σε ενήλικες καθοριζόμενος με ογκομετρική ανάλυση είναι αρκετά ύποπτος για MPNST (Nguyen et al. 2014).
Πότε πρέπει να ξεκινά η επιτήρηση;	Αν και το MPNST εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες, μπορεί να εμφανιστεί και σε μικρότερες ηλικίες. Επομένως, η κλινική παρακολούθηση / επιτήρηση για MPNST θα πρέπει να ξεκινά από την εφηβεία και πέρα.
Πόσο συχνά θα πρέπει να γίνεται η κλινική παρακολούθηση;	Κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη.
Q.2 Στα άτομα με NF1, ποια απεικονιστική εξέταση / παρακολούθηση είναι καλύτερη για την ανίχνευση MPNST or ANNUBPS?	Η ολοσωματική MRI μπορεί να ανιχνεύσει όγκους που θα μπορούσαν να είναι MPNST ή ANNUBP (Evans et al. 2017, Higham et al. 2018). Η 18FDG PET Scan μπορεί να ανιχνεύσει εν δυνάμει κακοήγη εξαλλαγή, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (Tonmassian et al. 2016, Azizi et al. 2018).
Ποιος τρόπος απεικόνισης για παρακολούθηση;	Η ολοσωματική MRI μπορεί να ανιχνεύσει όγκους που θα μπορούσαν να είναι MPNST ή ANNUBP (Higham et al. 2018). Σε μερικά ακτινολογικά τμήματα τα άπω μέρη των άκρων του ανθρώπινου σώματος δεν συμπεριλαμβάνονται στην ολοσωματική MRI και η κλινική εξέταση αυτών των περιοχών είναι σημαντική για να αποφασιστεί η στοχευμένη απεικόνισή τους με μαγνητική τομογραφία.

Σημείωση για το 18FDG PET CT	Τα SUV δεν μπορούν να συγκριθούν μεταξύ μηχανημάτων ή ιδρυμάτων. Για σύγκριση, επαναλαμβανόμενα SUV πρέπει να διεξάγονται χρησιμοποιώντας πανομοιότυπα πρωτόκολλα (Azizi et al. 2018).
Πότε πρέπει να ξεκινήσει η απεικονιστική παρακολούθηση;	Μία ολοσωματική MRI ως αρχική αναφοράς συνιστάται στην ηλικία μετάβασης.
Πόσο συχνά χρειάζεται η απεικονιστική παρακολούθηση να επαναλαμβάνεται;	Η συχνότητα της επαναληπτικής απεικονιστικής παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση σύμφωνα με διεπιστημονική ομάδα αξιολόγησης του βαθμού κινδύνου για το άτομο (Azizi et al. 2018).
Σημειώσεις για τη διάγνωση του MPNST ή του ANNUBP	Η μαγνητική τομογραφία βοηθά στον καθορισμό του μεγέθους και της θέσης της βλάβης, αλλά δεν μπορεί πάντα να διαφοροποιήσει εύκολα τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους. 18 FDG PET και ειδικές αλληλουχίες μαγνητικής τομογραφίας (π.χ. σταθμισμένη απεικόνιση με διάχυση) μπορεί να βοηθήσουν στην πρόβλεψη κακοήθους εξαλλαγής.
	Η βιοψία θα πρέπει να καθοδηγείται με μαγνητική τομογραφία ή με 18 FDG PET καθώς η ετερογενής φύση ορισμένων MPNST μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μία τυφλή βιοψία να χάσει την περιοχή της κακοήθους αλλαγής σε έναν όγκο με μικτά χαρακτηριστικά (Ferner et al. 2002).
Q 3a. Αν διαγνωσθεί MPNST ποια είναι η ένδειξη για παρακολούθηση;	Η χρήση του συντελεστή φαινομενικής διάχυσης βελτιώνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ πλεγματοειδούς νευροϊνώματος και MPNST (Demehri et al. 2014).
Q3b. Αν διαγνωσθεί ANNUBPs ποια είναι η ένδειξη για παρακολούθηση;	Εάν υπάρχει υποψία ANNUBP και αποδειχθεί με βιοψία, τότε είναι απαραίτητη η παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία, εάν ο όγκος δεν μπορεί να αφαιρεθεί. Η μαγνητική τομογραφία είναι η κατάλληλη μέθοδος για την παρακολούθηση του ANNUBP και θα πρέπει να διεξάγεται αρχικά κάθε 6 μήνες, και στη συνέχεια ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των όγκων. Εάν το ANNUBP αυξάνεται, τότε μια 18FDG PET MRI (ή 18 FDG PET CT εάν 18 FDG PET MRI δεν είναι διαθέσιμη) θα πρέπει να επαναληφθεί και εάν το SUV είναι σημαντικά αυξημένο, ο όγκος θα πρέπει να αφαιρεθεί ή να επαναληφθεί η βιοψία. Σε σταθερούς όγκους η παρακολούθηση με 18FDG PET μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μεγαλύτερα διαστήματα.
Q4a. Αν διαγνωσθεί MPNST , η ένδειξη για θεραπεία διαφορετική σε NF1;	Σε κλινικό επίπεδο η θεραπεία είναι ίδια τόσο για τους NF1 και τους μη- NF1 MPNST. Καθώς η ακτινοθεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δευτερογενών κακοηθειών σε ασθενείς με NF1, θα πρέπει να αξιολογηθούν νέα ακτινοθεραπευτικά σχήματα που στοχεύουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τον όγκο του όγκου και ο ελεύθερος υγιής περιβάλλον ιστός θα πρέπει να αξιολογείται (Nakamura et al. 2011, Watson et al. 2017, Yamanaka et al. 2017, Miao et al. 2019).

Q4b Αν διαγνωσθεί ANNUBPs, ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία;	ANNUBP είναι ειδικό για NF1 και θεωρείται ότι είναι ένα προκαρκινική βλάβη (Beert et al. 2011, Οι Röhrich et al. 2016). Η ένδειξη για θεραπεία είναι διπλή: 1) πρόληψη περαιτέρω εξέλιξης σε MPNST σε περίπτωση που ο όγκος είναι σχετικά εύκολα αφαιρέσιμος χωρίς να προκληθεί βλάβη σε μεγάλο νεύρο. 2) ανίχνευση σε πρώιμο στάδιο μετάβασης σε MPNST με 18 FDG PET και πολλαπλές βιοψίες.
Q5a. Ποια είναι η θεραπεία του MPNST ;	Η καλύτερη θεραπευτική επιλογή είναι η πλήρης χειρουργική εκτομή του MPNST με όρια χωρίς όγκο (τα όρια εκτομής δεν διαθέτουν αναγνωρίσιμο όγκο εντός 1 mm από την μαρκαρισμένη επιφάνεια του ιστού) (Dunn et al. 2013, Tora et al. 2019, Prudner et al. 2020). Η μη συντηρητική χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με καλύτερο τοπικό έλεγχο αλλά όχι με καλύτερη επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς (Zehou et al. 2013a, Zehou et al. 2013β) Η ακτινοθεραπεία παρέχει τοπικό έλεγχο και μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της υποτροπής, αλλά δεν έχει αντίκτυπο στη μακροπρόθεσμη επιβίωση (Ferner et al. 2002). Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ατελή εκτομή ή όγκο που δεν μπορεί να εξαιρεθεί. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του MPNST ακολουθούν συνήθως αυτούς που περιλαμβάνονται στα πρωτόκολλα θεραπείας για σαρκώματα όπως η δοξορουβικίνη, η τραβεκτεδίνη, η ιφουσφαμίδη, η δακαρβαζίνη και η Παζοπανίμπη. Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε όγκους χαμηλόβαθμου σταδίου και να διευκολύνει τη χειρουργική αφαίρεση. Θα μπορούσε επίσης να ληφθεί υπ' όψιν σε ατελώς εκτομηθέντες όγκους, σε μεγάλους αρχικούς όγκους > 5 cm, σε όγκους σταδίων G2-G3 και σε περίπτωση παρουσίας λεμφαδένων ή απομακρυσμένων μεταστάσεων (van Noesel et al. 2019). Ωστόσο, αυτή πρακτική δεν έχει υιοθετηθεί ευρέως (Frustaci et al. 2001, Ferner et al. 2002, Kroep et al. 2011). Χειρουργική εκτομή απλών πνευμονικών μεταστάσεων εφαρμόζεται μετά την τελευταία συνάντηση συναίνεσης (Reilly et al. 2017). Η επικουρική χημειοθεραπεία παραμένει επίσης αμφιλεγόμενη (Carli et al. 2005). Η θεραπευτική προσέγγιση ενός και μόνο παράγοντα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για παρηγορητική φροντίδα ασθενών με μεταστατική νόσο (Ferner et al. 2002, Kroep et al. 2011). Υπάρχει μικρή εμπειρία με στοχευμένη θεραπεία για αυτήν την ένδειξη (Prudner et al. 2020).
Q5b. Ποια είναι η θεραπεία του ANNUBP ;	Αν υπάρχει υποψία για ANNUBP ή διαγνωσθεί, συνιστάται χειρουργική, εάν είναι δυνατόν: Ιδανικά σεβόμενη την περιτονία, εξωκαψική εκτομή του ANNUBP ιδανικά με τη χρήση διεγχειρητικής νευρικής διέγερσης και μικροτομής νευρικών δεσμών (Nelson et al. 2019). Η τοπική εκτομή είναι αρκετή ακόμη και αν είναι ατελής σε όγκους «ενδιάμεσων» νευρικών περιβλημάτων (χαμηλού βαθμού MPNST και ANNUBP). Σειρά περιπτώσεων έδειξε ότι κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε μεταστατική νόσο ούτε πέθανε από ασθένεια παρά το υψηλό ποσοστό μικροσκοπικά θετικών χειρουργικών περιθωρίων (78%) (Bernthal et al. 2014). Ενώ τα θετικά εγχειρητικά όρια οδηγούν σε αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι χειρουργοί μπορούν να μετριάσουν το ζήλο τους για αρνητικά χειρουργικά όρια στην αντιμετώπιση χαμηλού βαθμού MPNST και ANNUBP, καθώς η χειρουργική νοσηρότητα μπορεί να είναι πιο σημαντική από το υποτιθέμενο όφελος επιβίωσης της ευρείας εκτομής (Bernthal et al. 2014).

Q6a. Από τι είδους ψυχοκοινωνική υποστήριξη επωφελούνται τα άτομα με NF1, ειδικά ζώντας με την αβεβαιότητα του MPNST ή επί αντιμετώπισης διαγνωσμένου MPNST ;	Οι ασθενείς χρειάζονται ψυχολογική ή/και ψυχιατρική παρέμβαση που δεν διαφέρει από τη γενική ψυχολογική φροντίδα στον τομέα της ογκολογίας. Θεραπεία συμπεριφοράς, φαρμακολογική παρέμβαση για το άγχος και τον πόνο δικαιολογούνται σύμφωνα με τις κλινικές απαιτήσεις. Μελέτες για την ποιότητα ζωής MPNST σε ασθενείς με NF1 λείπουν και υπάρχουν κάποιες σποραδικές για σαρκώματα μαλακών ιστών (Jones et al. 2018).
Q6β Από τι είδους ψυχοκοινωνική υποστήριξη επωφελούνται τα άτομα με NF1, ειδικά ζώντας με την αβεβαιότητα του ANNUBP ή επί αντιμετώπισης διαγνωσμένου ANNUBP ;	Οι άνθρωποι μπορεί να είναι ανήσυχοι όταν μάθουν ότι έχουν μια «προκακοήθη» βλάβη (Beert et al. 2011) που μπορεί να εξελιχθεί σε κακοήθεια με την πάροδο του χρόνου σε περίπτωση που επιλεγεί η παρακολούθησή της και όχι η εκτομή της. Οι ασθενείς επίσης μπορεί να ανησυχούν για βλάβη του νεύρου αν ο όγκος εξαιρεθεί. Η ψυχολογική υποστήριξη θα πρέπει να κατευθύνεται προς τις ειδικές ανησυχίες του κάθε ατόμου
Αναφορές για MPNST	(Frustaci et al. 2001, Ferner et al. 2002, Carli et al. 2005, Ferner et al. 2008, Warbey et al. 2009, Oei Benz et al. 2010, Kroep et al. 2011, Nakamura et al. 2011, Derlin et al. 2013, Dunn et al. 2013, Zehou et al. 2013a, Zehou et al. 2013b, De Raedt et al. 2014, Demehri et al. 2014, Nguyen et al. 2014, Tovmassian et al. 2016, Evans et al. 2017, Reilly et al. 2017, Watson et al. 2017, Yamanaka et al. 2017, Azizi et al. 2018, Higham et al. 2018, Jones et al. 2018, Koczkowska et al. 2018, Malbari et al. 2018, Miao et al. 2019, Tora et al. 2019, van Noesel et al. 2019, Prudner et al. 2020)
Αναφορές για - ANNUBP	(Beert et al. 2011, Bernthal et al. 2014, Röhrich et al. 2016, Τοβμασιάν et al. 2016, Evans et al. 2017, Azizi et al. 2018, Higham et al. 2018, Nelson et al. 2019)

9.7. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΚΟΓΧΙΚΟ ΚΑΙ ΠΕΡΙΚΟΓΧΙΚΟ ΠΛΕΓΜΑΤΟΕΙΔΕΣ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑ

Τα περισσότερα κογχικά και περικογχικά πλεγματοειδή νευροϊνώματα αναπτύσσονται μέσα στα πρώτα χρόνια της ζωής. Μικρά κογχικά και περικογχικά πλεγματοειδή νευρίνωματα που περιορίζονται στο βλέφαρο μπορεί να περάσουν απαρατήρητα μέχρι αργότερα στην παιδική ηλικία, ειδικά εάν η πτώση του βλεφάρου είναι ήπια ή μη αναγνωρίσιμη (Avery et al. 2017).

Οι σχετιζόμενες με την NF1 αλλοιώσεις του κόγχου και της περικογχικής περιοχής σε σχέση με ένα πλεγματοειδές νευρίνωμα είναι ποικίλλες, π.χ. παραμόρφωση του κόγχου, βούφθαλμος ή κήλη του κροταφικού λοβού εντός του κόγχου λόγω ελλείμματος στην οροφή του κόγχου (de Vries et al. 1998, Jacquemin et al. 2003, Lee et al. 2004, Marchac et al. 2005, Friedrich et al. 2010, Arrington et al. 2013, Latham et al. 2015, Avery et al. 2017). Κατά κανόνα, είναι απαραίτητη η συμβουλή και η εμπειρογνωμοσύνη πολλών ιατρικών ειδικοτήτων προκειμένου να προσδιοριστούν οι πιθανές διαταραχές στη δομή και τις λειτουργίες των ιστών και των οργάνων που βρίσκονται σε αυτή την περιοχή. Ένας σημαντικός παράγοντας στη νοσηρότητα που σχετίζεται με τον όγκο σε αυτή την περιοχή είναι η εξάπλωση και η βιολογική συμπεριφορά του πλεγματοειδούς νευροϊνώματος (Fu et al. 2012). Κατά κανόνα, το εκ γενετής εμφανιζόμενο, διάχυτο πλεγματοειδές νευροϊνωμα, αναπτύσσεται κατά τη μεταγεννητική περίοδο και οδηγεί σε αργή προοδευτική καταστροφή των περικογχικών/κογχικών στοιχείων, ωστόσο, δεν είναι υποχρεωτική η διήθηση του οφθαλμικού βολβού. Από την άλλη πλευρά, ακόμη και πολύ μικρά νευροϊνώματα μπορεί να έχουν σημαντικές παθογόνες επιδράσεις, για παράδειγμα στην περίπτωση του ενδοφθάλμιου νευροϊνώματος που προκαλεί αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (Chaudhry et al. 2012, Oystreck et al. 2014). Η αναπτυσσόμενη διαταραχή του κόγχου με απευθείας δράση μεταξύ του περιεχομένου του οφθαλμικού κόγχου και του εγκεφάλου μπορεί να ποικίλλει σε μέγεθος και συμβάλλει σημαντικά στον φαινότυπο του προσώπου, ιδιαίτερα ως παλλόμενος εξόφθαλμος (Naran et al. 2018). Άλλες σκελετικές περιοχές συχνά επηρεάζονται επίσης, δίνοντας την εντύπωση μιας μακρο-κογχίας (Jacquemin et al. 2002, Jacquemin et al. 2003) και, αρκετά σπάνια, μιας μικρο-κογχίας (Friedrich et al. 2010). Δεδομένης της θέσης του κογχικού και του περικογχικού πλεγματοειδούς νευροϊνώματος (στην κόγχη), η αυτόνομη ανάπτυξη έχει σημαντική επίδραση στους ιστούς και τα όργανα, όπως η σκελετική αναδιαμόρφωση, η αυξημένη κρανιακή πίεση και ο βούφθαλμος.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Η κλινική εκτίμηση των ασθενών με NF1 και υποψία για κογχικό ή/και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα συνίσταται στη φυσική εξέταση με αναζήτηση για βλεφαρόπτωση, πρόπτωση οφθαλμού, οίδημα βλεφάρων, δυσπλασία κόγχου και/ή δυστοπία, παραμόρφωση του (περι)κογχικού σκελετού, σφύζων οφθαλμός και στραβισμός. Κλινική εξέταση της όρασης και διαθλαστικές ανωμαλίες, οπτικά πεδία, οφθαλμοκινητικότητα και ευθυγράμμιση, και αξιολόγηση του οπτικού δίσκου για αποκλεισμό γλαυκώματος ή οπτικής νευροπάθειας είναι βασικά στοιχεία της εξέτασης των ασθενών με NF1 ασθενείς που υπάρχει υποψία για κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα.	ισχυρή
Rec. 2	Οι MRI εγκεφάλου και οφθαλμικών κόγχων πρέπει να γίνονται σε όλα τα παιδιά με υποψία για κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα. Οι υψηλής ανάλυσης MRI ακολουθίες με και χωρίς αντίθεση πρέπει να λαμβάνονται στον οφθαλμικό κόγχο, το πρόσωπο και το σφηροειδή κόλπο. Πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν η έκθεση σε ακτινοβολία σε CT απεικόνιση σε όλα παιδιά με NF1.	ισχυρή
Rec. 3	Η συμπτωματική κλινική εξέλιξη γνωστών κογχικών και περικογχικών νευρινωμάτων και τα νέα ευρήματα θα πρέπει να είναι η κύρια ένδειξη για απεικονιστική αξιολόγηση και παρακολούθηση, που θα πρέπει να γίνεται με μαγνητική τομογραφία.	ισχυρή
Rec. 4	Δεδομένης της επιβάρυνσης της εξωτερικής εκδήλωσης του κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος σε ασθενείς με NF1, θα πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη στα άτομα με κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα στα πλαίσια της συμπτωματικής αντιμετώπισής τους (βλ. συστάσεις στην ενότητα ψυχοκοινωνικές ανάγκες, ενότητα 7.14 & 9.14).	ασθενής

Q1: Σε άτομα με NF1, ποια κλινική παρακολούθηση είναι ωφέλιμη για την ανίχνευση του κογχικού και περικογχικού νευρινώματος;	Στην κλινική παρακολούθηση ασθενών με NF1 για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, η φυσική εξέταση έρχεται πρώτη. Το κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα είναι μια συγγενής και συχνά παραμορφωτική εκδήλωση. Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, πρέπει να εξετάζονται μικρά παιδιά, των οποίων οι συγγενείς έχουν αντιληφθεί ασυμμετρίες του προσώπου στην κογχική-περικογχική περιοχή. Ως εκ τούτου, η αυτοαξιολόγηση είναι σπάνια διαθέσιμη για την εξέταση του νεαρού ασθενούς.
---	---

Ποιες μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης;	Δεν είναι σύνηθες το σύμπτωμα ενός παιδιού να οδηγήσει στην αρχική ανακάλυψη ενός κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος. Κλινική εξέταση του οφθαλμού και της περιογχικής περιοχής με διερεύνηση για βλεφαρόπτωση, πρόπτωση, οίδημα βλεφάρου, δυσπλασία κόγχου και/ή δυστοπία, παραμόρφωση του (περι)κογχικού σκελετού, σφύζων οφθαλμός και στραβισμός είναι υποχρεωτικά σε άτομα που έχουν διαγνωσθεί με NF1. Ο κλινικός έλεγχος της όρασης, των οπτικών πεδίων, της οφθαλμοκινητικότητας και της αξιολόγησης του οπτικού δίσκου (αποκλείοντας το γλαύκωμα και την οπτική νευροπάθεια) είναι βασικά στοιχεία στην εξέταση ασθενών με NF1 για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα (Avery et al. 2017).
Πότε πρέπει να αρχίζει η παρακολούθηση;	Τα περισσότερα κογχικά και περικογχικά πλεγματοειδή νευρινώματα είναι εκ γενετής (συγγενή), αλλά μπορεί να μην είναι ορατά αμέσως μετά τη γέννηση, επομένως η κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά διάγνωση.
Πόσο συχνά πρέπει να γίνεται η παρακολούθηση;	Πλήρης και περιεκτική οφθαλμολογική εξέταση θα πρέπει να διενεργείται με την ίδια συχνότητα ως και επί παρακολούθησης OPG (δηλαδή κάθε 6 μήνες) καθ' όλη την περίοδο της οπτικής ανάπτυξης (δηλαδή πριν από την ηλικία των 8 ετών) (Chaudhry et al. 2012, Avery et al. 2017). Κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα και OPG είναι δύο διαφορετικές ασθένειες που μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα σε ένα άτομο που πάσχει από NF1. Ωστόσο, η συσχέτιση του OPG με το οφθαλμικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα σε ένα άτομο είναι σπάνια. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η παρακολούθηση θα πρέπει να ενταθεί στους απογόνους εάν το σχετιζόμενο με το NF1 κογχικό και περικογχικό νευρίνωμα αθροίζεται σε μία οικογένεια (Chai et al. 2019).
Q2. Σε άτομα με NF1, ποια απεικονιστική παρακολούθηση είναι κατάλληλη για ταυτοποίηση κογχικού και περικογχικού νευρινώματος ;	Θα πρέπει να γίνεται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και οφθαλμικών κόγχων σε όλα τα παιδιά με υποψία κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος. Ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης με και χωρίς αντίθεση θα πρέπει να λαμβάνονται στον κόγχο, το πρόσωπο και το σηραγγώδη κόλπο (Fu et al. 2012, Arrington et al. 2013). Ωστόσο, η αναγνώριση (σχετιζόμενων) ελαττωμάτων του κρανιακού οστού στη μαγνητική τομογραφία είναι σημαντικά κατώτερη από αυτή στην αξονική τομογραφία (Arrington et al. 2013). Η έκθεση σε ακτινοβολία από αξονικές τομογραφίες θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατόν σε όλα τα παιδιά με NF1, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαγνητική τομογραφία «μαύρου οστού» (μια τρισδιάστατη ακολουθία μαγνητικής τομογραφίας βαθμίδωσης χαμηλής γωνίας αναστροφής). Πρόσθετες εξετάσεις, όπως η απεικόνιση περιεχομένου του κόγχου στον υπέρηχο μπορεί να είναι πολύτιμες για ορισμένες οφθαλμολογικές διαγνώσεις, π.χ. γλαύκωμα που σχετίζεται με οφθαλμικό και περικογχικό νευρίνωμα (Morales et al. 2009, Avery et al. 2017).

Ποια η μέθοδος απεικόνισης για την παρακολούθηση;	Η μαγνητική τομογραφία είναι η διαγνωστική απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την επιτήρηση του κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος (Avery et al. 2017). Ωστόσο, οι συννοσηρότητες σε ασθενείς με οφθαλμικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα ποικίλλουν και συχνά επηρεάζουν τον οφθαλμό και τα εξαρτήματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ενόργανη διάγνωση του οφθαλμού και της κόγχης ακολουθεί τα οφθαλμολογικά ευρήματα (Avery et al. 2017). Η αξονική τομογραφία κόγχου έχει διαγνωστική αξία για την εκτίμηση της δυσπλασίας του κόγχου όταν πρόκειται για την αξιολόγηση υποψίας προοδευτικής απώλειας οστού (Jacquemin et al. 2002, Jacquemin et al. 2003) και της σπάνιας περίπτωσης κακοήθων όγκων του κόγχου που συσχετίζεται με κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα σε NF1. Η αξονική τομογραφία είναι απαραίτητη για τη σχεδίαση του χειρουργείου, δυνατότητα να υπολογιστεί σωστά η θέση και το σημείο του αποστεωμένου οφθαλμικού κόγχου, π.χ για την κατασκευή προεμφυτευμάτων που δύναται να τοποθετηθούν προς υποκατάσταση των τοιχωμάτων του οφθαλμικού κόγχου (de Vries et al. 1998, Guo et al. 2019). Ωστόσο, το όφελος της διάγνωσης με απλές ακτινογραφίες στο πλαίσιο παρακολούθησης των ασθενών με NF1 κατά την πρώιμη παιδική ηλικία και στην περίοδο ανάπτυξης γενικά πρέπει εξεταστικεύεται.
Πότε πρέπει να αρχίζει η παρακολούθηση / επιτήρηση;	Δεδομένου ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με NF1 έχουν γενικές αναπτυξιακές διαταραχές, οι μαγνητικές τομογραφίες ενδείκνυνται όλο και περισσότερο για την αξιολόγηση της συμμετοχής του ΚΝΣ. Αυτές οι μαγνητικές τομογραφίες μπορεί να συμβάλλουν στην ανίχνευση του κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος, αλλά θα πρέπει στη συνέχεια να περιλαμβάνει την κογχική περιοχή. Η παρακολούθηση του ασθενούς θα πρέπει να ξεκινά μετά την αρχική διάγνωση του κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος και να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Το δυναμικό ανάπτυξης του πλεγματοειδούς νευροϊνώματος είναι μεγαλύτερο κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής όσον αφορά τον παράγοντα τοπικής επέκτασης. Επομένως, τα διαστήματα ελέγχου θα πρέπει να είναι πιο κοντά σε αυτή τη φάση.
Πόσο συχνά πρέπει να επαναλαμβάνεται η παρακολούθηση / επιτήρηση;	Καμία μελέτη δεν ήταν κατατοπιστική σχετικά με τη συχνότητα παρακολούθησης με μαγνητική τομογραφία. Συνεπώς, η κλινική εξέλιξη και παρακολούθηση θα πρέπει να είναι η κύρια ένδειξη. Το κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα που περιλαμβάνει τον κόγχο ή με τάση διήθησης του σφραγγώδους κόλπου θα πρέπει να απεικονίζεται συχνά (δηλαδή τουλάχιστον κάθε 3 έως 6 μήνες) μέχρι την κλινική σταθερότητα και την έλλειψη περαιτέρω ανάπτυξης (Avery et al. 2017). Εάν το παιδί εμφανίσει προοδευτικά αναπτυσσόμενο κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα ή παρουσιάζει εξελισσόμενη απώλεια όρασης που δεν σχετίζεται με αμβλυωπία, δικαιολογείται συχνή απεικονιστική παρακολούθηση (Avery et al. 2017).

Q3. Επί διάγνωσης κογχικού και περιογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος, αποτελεί ένδειξη για παρακολούθηση διαφορετική σε σχέση με επί NF1;	Το σποραδικό ή μωσαϊκού τύπου κογχικό και περικογχικό νευρίνωμα είναι γνωστό και σπάνια αναφέρεται (Boltshauser et al. 1989, Bechtold et al. 2012). Δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν χαμηλότερη νοσηρότητα σε σποραδικό/μωσαϊκό κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα.
Q4. Σε περίπτωση διάγνωσης κογχικού και περιογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος, είναι ένδειξη για NF1; Και αν ΝΑΙ, ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία σε NF1;	Δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν διαφορετική νοσηρότητα στο σποραδικό/μωσαϊκό κογχικό και περικογχικό νευρίνωμα έναντι του συνδρομικού κογχικού και περικογχικού νευρινώματος (Bechtold et al. 2012, Friedrich et al. 2015). 1. Κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα: Η ένδειξη για τη θεραπεία τους καθορίζεται από το μέγεθος, την τάση ανάπτυξης και τις λειτουργικές συνέπειες που σχετίζονται με τον επεκτεινόμενο όγκο (Lee et al. 2004, Oystreck et al. 2012). Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει συστηματικές εξετάσεις που να καθορίζουν τη μακροπρόθεσμη επιτυχία των χειρουργικών μέτρων. 2. Οφθαλμική δυσπλασία και δυστοπία: Το οφθαλμικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευροϊνώμα τυπικά σχετίζεται με δυσπλασία του κόγχου (Lee et al. 2004, Latham et al. 2015, Naran et al. 2018). Η μετατόπιση σε οριζόντιο επίπεδο, (και όχι απλή επέκταση του κόγχου) απαιτεί πιο εκτεταμένη κρανιοπροσωπική ανακατασκευή. Αυτό ισχύει επίσης όταν εμπλέκεται ο περικογχικός σκελετός, συμπεριλαμβανομένων δυσπλασίας του ζυγωματικού οστού και ενδοστοματικών διαταραχών, όπως έκτοπη θέση οδόντος. Σε αυτή την τελευταία περίπτωση απαιτείται εκτίμηση από ορθοδοντικό ή εξειδικευμένο οδοντίατρο. Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει συστηματικές εξετάσεις που να καθορίζουν τη μακροπρόθεσμη επιτυχία των χειρουργικών μέτρων. 3. Κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα και OPG: Η συνδυασμένη εμφάνιση κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος και OPG συνήθως αναφέρεται σε ασθενείς με NF1, επομένως πρέπει να ληφθούν υπόψη πρόσθετα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέτρα για αυτά τα δύο νεοπλασμάτα 4. Στραβισμός: Η διαχείριση του στραβισμού σε αυτά τα παιδιά είναι πολύπλοκη και δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν την έγκαιρη ή την όψιμη χειρουργική θεραπεία του στραβισμού. Αντίθετα, η αντιμετώπιση θα πρέπει να επικεντρωθεί στη μη χειρουργική θεραπεία τυχόν αμβλυωπίας λόγω στραβισμού, όπως διόρθωσης διαθλαστικών ανωμαλιών, κάλυψης οφθαλμού ή κολλύριο τροπίνης και χρήση πρισμάτων για ευθυγράμμιση των οφθαλμών (Oystreck et al. 2012). Εάν η σοβαρότητα του στραβισμού αποκλείει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της αμβλυωπίας, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής διόρθωσης σε πρώιμο στάδιο.

Q5. Είναι διαφορετική η θεραπεία σε περίπτωση NF1; Και αν ΝΑΙ, ποια είναι η ειδική θεραπεία για NF1;	Δεν υπάρχει διαφορά στη θεραπεία του σποραδικού ή συνδρομικού κογχικού και περικογχικού νευροϊνώματος. Μια γενικά αναγνωρισμένη, τυποποιημένη ιδέα θεραπείας για ενήλικες ασθενείς με NF1 με οφθαλμικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί. Πολυάριθμα χειρουργικά κέντρα έχουν επανεκτιμήσει κριτικά τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα για το σχετιζόμενο με το NF1 κογχικό και περικογχικό νευρίνωμα σε παιδιά/εφήβους και σε ενήλικες (Lee et al. 2003, Marchac et al. 2005, Erb et al. 2007, XQ Fan et al. 2007, Acartürk et al. 2009, Morales et al. 2009, Friedrich et al. 2010, Chaudhry et al. 2012, Oystreck et al. 2012, Avery et al. 2013, D. Singhal et al. 2013, Greenwell et al. 2014, Li et al. 2014, Niddam et al. 2014, Pessis et al. 2015, Denadai et al. 2016, Keren et al. 2017, Davidson et al. 2019, Niu et al. 2019). Όλες οι μελέτες έχουν ως κοινό στοιχείο ότι ο συνδυασμός των παθολογικών ευρημάτων σε κάθε περίπτωση ήταν αυτός που καθόρισε εντέλει την ανάγκη και ένδειξη θεραπείας, καθώς και το αποτέλεσμα της θεραπείας. Σε περίπτωση όχι τόσο σημαντικής ανάπτυξης όγκου, η αρχική παρέμβαση θα πρέπει να είναι κατευθύνεται προς την αναζήτηση συγκεκριμένων συμπτωμάτων (Avery et al. 2017). Σε περίπτωση συνεχώς αυξανόμενου όγκου, οι ενδείξεις για χειρουργική εξαίρεση του όγκου περιλαμβάνουν: - έκπτωση οπτικής οξύτητας - κίνδυνος επέκτασης του όγκου σε κρίσιμη περιοχή (π.χ σηραγγώδης κόλπος) - προοδευτικά ο όγκος να προκαλέσει νέο ή να επιδεινώσει γνωστό λειτουργικό έλλειμμα - προοδευτικά ο όγκος να προκαλέσει παραμόρφωση (Avery et al. 2017) Κάποιες αλλαγές στην πίεση του οφθαλμού (π.χ. γλαύκωμα) μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας για το ένδειξη χειρουργικής παρέμβασης (Morales et al. 2009) Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, μπορεί να προκύψει συνδυασμός αυτών των ευρημάτων, τα οποία επηρεάζουν καθοριστικά την εκάστοτε επιλογή θεραπείας. Η κλασική χημειοθεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ωφέλιμη και σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης δευτερογενών κακοήθων νεοπλασμάτων. Λόγω της μεταλλαξιογόνου φύσης των περισσότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ιδιαίτερα των αναστολέων αλκυλίωσης και τοποϊσομεράσης, η κλασική χημειοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται (Avery et al. 2017). Οι αναστολείς MEK έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη θεραπεία μη εγχειρήσιμων, συμπτωματικών και/ή παραμορφωτικών πλεγματοειδών νευρινωμάτων και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η θεραπευτική επιλογή σε αυτές τις περιπτώσεις (Gross et al. 2020).
Q6. Ποια η ψυχοκοινωνική υποστήριξη που ενδείκνυται στα άτομα με NF1, επί αδιάγνωστου κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος ή επί διαγνωσμένου;	Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει καμία μελέτη που να έχει καταγράψει συστηματικά τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα ασθενών με οφθαλμικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα. Από αναφορές για το κρανιοπροσωπικό πλεγματοειδές νευρίνωμα και τον αντίκτυπο του στην ποιότητα ζωής μπορούμε να συμπεράνουμε την ανάγκη για διεπιστημονική διαχείριση αυτών των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων (Ren et al. 2020).

Βιβλιογραφικές αναφορές:	(Boltshauser et al. 1989, de Vries et al. 1998, Jacquemin et al. 2002, Jacquemin et al. al. 2003, Lee et al. 2003, Lee et al. 2004, Marchac et al. 2005, Erb et al. 2007, XQ Fan et al. 2007, Acartürk et al. 2009, Morales et al. 2009, Friedrich et al. 2010, Οι Bechtold et al. 2012, Οι Chaudhry et al. 2012, Fu et al. 2012, Oystreck et al. 2012, Οι Arrington et al. 2013, Avery et al. 2013, D. Singhal et al. 2013, Greenwell et al. 2014, Li et al. 2014, Ο Νίνταμ et al. 2014, Friedrich et al. 2015, Latham et al. 2015, Pessis et al. 2015, Denadai et al. 2016, Avery et al. 2017, Keren et al. 2017, Ναράν et al. 2018, Chai et al. 2019, Ντέιβιντσον et al. 2019, Guo et al. 2019, Niu et al. 2019, Ακαθάριστο et al. 2020, Οι Ren et al. 2020)
---------------------------------	--

9.8. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΝΩΜΑ

Τα δερματικά νευρινώματα είναι ιστολογικά καλοήθεις όγκοι που αποτελούνται από πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους και στοιχεία του περιφερικού νεύρου και κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα μαστοκύτταρα (Ortonne et al. 2018). Τα δερματικά νευρινώματα είναι ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα στην NF1 αλλά δεν είναι απειλητικά για τη ζωή, επειδή δεν υφίστανται κακοήγη μεταμόρφωση. Ωστόσο, έχουν σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, λόγω του επιπολασμού τους και της παραμόρφωσης που προκαλούν (Wolkenstein et al. 2001, Kodra et al. 2009, Guiraud et al. 2019). Μερικά δερματικά νευρινώματα μπορεί να υπάρχουν στην παιδική ηλικία, αλλά συνήθως αρχίζουν να αναπτύσσονται κατά την εφηβεία. Γίνονται πιο πολυάριθμα σε όλη τη ζωή και ο αριθμός τους μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Duong et al. 2011a). Τα δερματικά νευρινώματα μπορεί να προκαλέσουν κνησμό ή ευαισθησία και η θεραπεία τους ενδείκνυται σε περίπτωση ενόχλησης ή για αισθητικούς λόγους. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμες ιατρικές θεραπείες (Sloris et al. 2018)

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Κλινική εκτίμηση με επισκόπηση και ψηλάφηση πρέπει να ξεκινήσουμε τη διάγνωση της NF1 και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη.	ισχυρή
Rec. 2	Πρωταρχική ένδειξη για θεραπεία αποτελεί τυχόν αίσθημα δυσφορίας του ασθενούς. Όσον αφορά την αισθητική, οι επιπτώσεις είναι μοναδικές για κάθε άτομο και κάθε σύστημα υγείας έχει τα δικά του κριτήρια και όρια για παρέμβαση, έτσι αυτό πρέπει να αξιολογείται ανάλογα κατά περίπτωση με συζήτηση μεταξύ της θεραπευτικής ομάδας και του ατόμου/ασθενούς με NF1.	ασθενής
Rec. 3	Η αφαίρεση πρέπει να είναι με λέιζερ, χειρουργική, ηλεκτροπηξία ή με ραδιοσυχνότητες. Εάν αφαιρεθούν πολλαπλοί όγκοι, δεν είναι απαραίτητη η ιστολογική εκτίμηση όλων των κλινικά εμφανών μικρών δερματικών νευροϊνωμάτων.	μέτρια
Rec. 4	Δεδομένης της επιβάρυνσης των ορατών εκδηλώσεων της NF1 με τα δερματικά νευρινώματα, οι ασθενείς με δερματικά νευρινώματα θα πρέπει να υποστηρίζονται ψυχολογικά (δείτε συστάσεις στην ενότητα των ψυχοκοινωνικών αναγκών 7.14 & 9.14).	ασθενής

Q1. Στα άτομα με NF1, ποια η ενδεδειγμένη κλινική παρακολούθηση για ανίχνευση δερματικού νευρινώματος ;	Τα δερματικά νευροϊνώματα είναι ορατά και ψηλαφητά στην κλινική εξέταση του δέρματος.
Με ποια μέθοδο κλινικής παρακολούθησης;	Επισκόπηση και ψηλάφηση
Πότε ενδείκνυται η έναρξη της κλινικής παρακολούθησης;	Με τη διάγνωση της νόσου (NF1)
Πόσο συχνά χρειάζεται η κλινική παρακολούθηση;	Σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς
Q2. Στα άτομα με NF1, ενδείκνυται κάποια απεικονιστική παρακολούθηση για την ανίχνευση του δερματικού νευρινώματος ;	Όχι. Τα δερματικά νευρινώματα είναι ορατά και ψηλαφητά στο δέρμα κατά την κλινική εξέταση του ατόμου / ασθενούς.
Q3. Τα δερματικά νευρινώματα έχουν διαφορετική παρακολούθηση σε άτομα με NF1 και χωρίς NF1;	Εάν ταυτοποιηθεί δερματικό νευρίνωμα σε άτομο χωρίς γνωστή νόσο με NF1, συστήνεται περαιτέρω κλινική διερεύνηση για ανίχνευση και άλλων κριτηρίων για διάγνωση NF1 ή αποκλεισμό της νόσου.
Και αν ναι, ποιο το περιεχόμενο της παρακολούθησης (είδος, μεσοδιάστημα)	Σε ασθενή με NF1, ο αριθμός, το μέγεθος, η θέση και τα συμπτώματα των δερματικών νευρινωμάτων θα πρέπει να καταγράφεται στον ιατρικό φάκελο σε κάθε κλινική εκτίμηση
Q4. Αν διαγνωσθεί δερματικό νευρίνωμα , είναι η ένδειξη για θεραπεία διαφορετική σε NF1?	Σε άτομο χωρίς διάγνωση NF1, ενδείκνυται εκτομή της δερματικής βλάβης και ιστοπαθολογική εκτίμηση για να τεθεί η διάγνωση. Σε άτομο με γνωστή NF1, τα δερματικά νευρινώματα δεν χρειάζεται να χειρουργηθούν εκτός εάν το επιθυμεί ο ασθενής.
Και αν ΝΑΙ, ποια η ένδειξη για θεραπεία στην NF1?	Η ενόχληση για τον ασθενή είναι η κύρια ένδειξη για θεραπεία. Όσον αφορά τα αισθητικά κριτήρια, οι επιπτώσεις είναι μοναδικές για κάθε άτομο και κάθε σύστημα υγείας έχει τα δικά του κριτήρια και όρια για παρέμβαση, επομένως συστήνεται εξατομικευμένη αξιολόγηση και αντιμετώπιση μεταξύ της θεραπευτικής ομάδας και του ατόμου με NF1
Q5. Η θεραπεία διαφέρει σε περίπτωση γνωστής NF1;	Στη NF1, η αφαίρεση πολλαπλών δερματικών νευρινωμάτων μπορεί να γίνει στο ίδιο ραντεβού και δεν απαιτείται ιστολογική εξέταση όλων των κλινικά εμφανών δερματικών νευρινωμάτων
Και αν ναι, ποια η ειδική θεραπεία για την NF1?	Το laser με Carbon dioxide ή erbium-doped yttrium aluminium garnet (Er:YAG), χειρουργική επέμβαση με ηλεκτροδιήθηση ή αφαίρεση με ραδιοσυχνότητες χρησιμοποιώντας τοπική ή γενική αναισθησία (Becker 1991, Moreno et al. 2001, Kim et al. 2013, Beverly et al. 2014, Kriechbaumer et al. 2014, Lutterodt et al. 2016).

Q6. Από τι είδους ψυχοκοινωνική υποστήριξη ωφελούνται τα άτομα με NF1, ειδικά όταν ζουν με την αβεβαιότητα του δερματικού νευροινώματος ή στη διαχείριση διαγνωσμένου δερματικού νευροινώματος;	Despite the known impact on quality of life of living with cutaneous neurofibroma (Wolkenstein et al. 2001, Kodra et al. 2009, Granström et al. 2012, Guiraud et al. 2019, Varni et al. 2019), there are no studies on psychosocial support for living with cutaneous neurofibromas specifically. Eight-week mind–body programme for NF1 has been reported to result in improvements in perceived coping abilities, social support and mindfulness (Zale et al. 2018).
--	---

ERN GENTURIS

9.9 ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (GIST)

Οι GIST είναι μεσεγχυματικοί όγκοι και προέρχονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal. Σποραδικά GISTs παρατηρούνται κυρίως στο στόμαχο (60-70%) και λιγότερο συχνά στο λεπτό έντερο (20-30%) (Miettinen et al. 2001, Miettinen et al. 2011). Η συντριπτική πλειοψηφία των GIST οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης KIT ή PDGFRA. Στο ~10% των GIST, μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στα γονίδια NF1, BRAF ή SDH (von Mehren et al. 2018). Οι ασθενείς με NF1 έχουν εκτιμηθεί ότι έχουν τουλάχιστον 200 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GIST σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Miettinen et al. 2011). Οι μεταλλάξεις GIST χωρίς KIT ή PDGFRA είναι γνωστές ως άγριου τύπου GIST και σε αυτήν την υποομάδα μπορεί να βρεθούν μεταλλάξεις βλαστικής σειράς SDH ή NF1.

Σε αντίθεση με τους κοινούς σποραδικούς GIST, οι NF1-GIST εμφανίζονται συχνά σε νεότερους ασθενείς (μέση ηλικία 52,8 ετών), ως πολλαπλές βλάβες, στο λεπτό έντερο και συχνά έχουν περιγραφεί κλινικά ως ήσυχα και ασυμπτωματικά. Ο Maertens και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν ότι η διαλλαλική αδρανοποίηση του NF1 σε νεοπλασματικά κύτταρα GIST μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό GIST χωρίς μεταλλάξεις KIT ή PDGFRA (Maertens et al. 2006). Στην ομάδα των σποραδικών GIST υπάρχει α μικρό ποσοστό με σωματική διαλλαλική αδρανοποίηση του γονιδίου NF1 σε ασθενείς χωρίς NF1.

Η μαγνητική τομογραφία συνιστάται για τη διάγνωση των GIST και η 18FDG-PET-CT μπορεί να συμβάλει στη σταδιοποίηση των GIST. Το ασυμπτωματικό GIST μπορεί να εμφανιστεί θερμό σε 18FDG PET CT που μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση με το MPNST (Yla-Outinen et al. 2019). Η διάγνωση του GIST τίθεται με ιστολογική ανάλυση και ανοσοϊστοχημική χρώση (KIT θετικό, καθυστέρηση βλάστησης 1-θετικό) (Blay et al. 2005, Landi et al. 2019). Η διάγνωση των NF1-GIST μπορεί να είναι δύσκολη καθώς οι παραδοσιακές διαγνωστικές μέθοδοι, όπως η ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου ή η γαστροοισοφαγική ενδοσκόπηση, μπορεί να αποτύχουν να ανιχνεύσουν τους όγκους στο λεπτό έντερο (Yamamoto et al. 2009). Ανεξάρτητα από την υποκείμενη μοριακή οδό, η τυπική διαδικασία για όλους τους GISTs είναι χειρουργική εκτομή με αρνητικά περιθώρια. Μετά τη χειρουργική, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μαγνητική τομογραφία, CT ή 18FDG PET (Blay et al. 2005, Landi et al. 2019). Λόγω του υψηλού κινδύνου μεταστατικής υποτροπής μετά την εκτομή, η χημειοθεραπεία με έναν αναστολέα κινάσης τυροσίνης imatinib συνιστάται για GIST με μεταλλάξεις KIT και PDGFRA (Blay et al. 2005). Ωστόσο, τα GIST που σχετίζονται με τη NF1 δεν παρουσιάζουν αυτές τις μεταλλάξεις και επομένως δεν θα ανταποκριθούν σε αυτή τη θεραπεία.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Διερεύνηση για GIST πρέπει να διεξαχθεί μόνο επί κλινικής υποψίας.	μέτρια
Rec. 2	Η κλινική υποψία θα πρέπει να εγείρεται επί παρουσίας γαστρεντερικής δυσφορίας, απώλεια βάρους σώματος, αναιμίας, γαστρεντερικής αιμορραγίας, κοιλιακού πόνου, ψηλαφητής κοιλιακήςμάζας ή εντερικής απόφραξης.	μέτρια
Rec. 3	Η χειρουργική εξαίρεση των GIST θα πρέπει να εξετάζεται για τουλάχιστον μεγάλους (>2 cm) ή συμπτωματικούς όγκους, διότι σε αυτή την περίπτωση υπάρχει κίνδυνος για αιμορραγία και ρήξη, καθώς και για ύπουλη μετάσταση.	ισχυρή
Rec. 4	Άτομα με τυχαία διάγνωση GIST που είναι ασυμπτωματικά και με διάμετρο όγκου <2 cm πρέπει είναι παρακολουθούνται τουλάχιστον μια φορά το χρόνο με MRI κοιλίας (ή αξονική τομογραφία κοιλίας εάν δεν είναι δυνατή η μαγνητική τομογραφία), για τουλάχιστον 5 χρόνια, και στη συνέχεια να γίνεται κάθε 2 χρόνια.	μέτρια

Q1. Στα άτομα με NF1, ποια κλινική παρακολούθηση είναι ωφέλιμη για την ανίχνευση GISTs ?	Η διάγνωση των GIST σε NF1 αποτελεί πρόκληση, καθώς η τυπική εντόπιση του όγκου είναι στο λεπτό έντερο. Παραδοσιακά διαγνωστικά εργαλεία όπως οι γαστροοισοφαγικές ενδοσκοπήσεις μπορεί να αποτύχουν να ανιχνεύσουν όγκους του λεπτού Εντέρου (Yla-Outinen et al. 2019). Όταν οι ασθενείς με NF1 παρουσιάζουν ασαφή δυσφορία στην κοιλιακή χώρα, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στον εντοπισμό της συνύπαρξης αυτών και άλλων όγκων (Park et al. 2019).
Ποιες οι μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης?	Οι ασθενείς με NF1 και GIST μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να υποφέρουν από γαστρεντερική ενόχληση, απώλεια βάρους, αναιμία, γαστρεντερική αιμορραγία, κοιλιακό πόνο, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα ή εντερική απόφραξη
Πότε πρέπει να ξεκινά η κλινική παρακολούθηση?	Στην ενήλικη ζωή.
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται?	Σε κάθε επίσκεψη.
Q.2 In people with NF1, what imaging surveillance is beneficial for detecting GISTs ?	Η διερεύνηση για GIST ενδείκνυται μόνο μετά από κλινική υποψία. Η απεικόνιση χρησιμοποιείται σε GIST για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την επανεγκατάσταση μετά την έναρξη της θεραπείας, την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και για παρακολούθηση μετά τη θεραπεία.

Ποιο είδος απεικόνισης προτείνεται;	Η χρησιμότητα και η συχνότητα της απεικόνισης στη διαχείριση των GIST καθορίζεται από το είδος και την έκταση του GIST και στηρίζεται στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία κοιλίας GIST (ή CT κοιλίας, εάν δεν είναι δυνατή η μαγνητική τομογραφία) (Yla-Outinen et al. 2019). Η μαγνητική τομογραφία παρέχει μεγαλύτερη ανατομική λεπτομέρεια σε ορισμένες ανατομικές θέσεις (π.χ. περιοχή πρωκτού) και είναι χρήσιμη στον προγραμματισμό χειρουργικής επέμβασης. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της αξονικής τομογραφίας για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η συνδυασμένη CT PET μπορεί να είναι χρήσιμη για τη σταδιοποίηση των GIST, αλλά δεν προσφέρει επιπλέον πλεονέκτημα έναντι της CT με σκιαγραφικό. Η παραδοσιακή διαγνωστική προσέγγιση που βασίζεται σε ενδοσκοπήσεις παχέος εντέρου ή οισοφάγου-στομάχου μπορεί να αποτύχει να ανιχνεύσει όγκους του λεπτού εντέρου (Yla-Outinen et al. 2019)
Πότε πρέπει να αρχίσει η απεικονιστική παρακολούθηση;	Όταν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα ή υποφέρει από γαστρεντερική δυσφορία, απώλεια βάρους, αναιμία, γαστρεντερική αιμορραγία, κοιλιακό άλγος, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα ή εντερική απόφραξη.
Πόσο συχνά πρέπει να διενεργείται η απεικονιστική παρακολούθηση;	Για GISTs < 2 cm: μια φορά το έτος για 5 χρόνια, μετά από αυτό μια φορά κάθε 2 χρόνια. Οι GIST που είναι >5 cm (GIST ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου) συχνά δεν θεραπεύονται μόνο με χειρουργική επέμβαση. Ο χρόνος των απεικονίσεων για τα ενδιάμεσα και υψηλού κινδύνου GIST που προτείνει η ESMO- EURACAN-GENTURIS περιλαμβάνει 3-6μηνα διαστήματα για τα πρώτα 3 χρόνια, μετά κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια και κάθε 6 μήνες για άλλα 3 χρόνια. Συνιστάται η ετήσια απεικόνιση για άλλα 5 χρόνια (Casali et al. 2018, Landi et al. 2019, Casali et al. 2022)
Q3. Εάν διαγνωστεί GIST η ένδειξη για παρακολούθηση είναι διαφορετική στη NF1; Και αν ναι, ποια είναι αυτή;	Άτομα με γνωστή ασυμπτωματική GIST θα πρέπει να ελέγχονται μία φορά το χρόνο είτε με μαγνητική τομογραφία κοιλίας (ή CT κοιλίας), για τουλάχιστον 5 χρόνια, έως ότου το μέγεθος υπερβεί τα 2 cm ή εμφανιστούν συμπτώματα (Casali et al. 2010, Alessandrino et al. 2019).
Q4. Εάν διαγνωστεί GISTs, η ένδειξη για θεραπεία είναι διαφορετική στη NF1; Και αν ναι, ποια είναι αυτή;	Η χειρουργική εκτομή θα πρέπει πάντα να θεωρείται ως η κύρια θεραπεία για όλα τα GIST, ανεξάρτητα από την υποκείμενη νόσο (Nishida et al. 2016, Yla-Outinen et al. 2019). Η εκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για μεγάλους (>2 cm) (Blay et al. 2005, Alessandrino et al. 2019) ή συμπτωματικούς όγκους καθώς υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας και ρήξης και κίνδυνος κακοήθειας με μετάσταση (Blay et al. 2005, Alessandrino et al. 2019).

Q5. Είναι διαφορετική η θεραπεία σε NF1; Και αν ναι, ποια είναι αυτή;	Η θεραπεία του GIST που σχετίζεται με το NF1 είναι η πλήρης χειρουργική εκτομή (Miettinen et al. 2006). Στη NF1 αυτοί οι όγκοι δεν φιλοξενούν τις μεταλλάξεις στο <i>KIT</i> και στο <i>PDGFRA</i>, οι οποίες συνήθως σχετίζονται με σποραδικά GIST. Αυτοί οι όγκοι επομένως ανταποκρίνονται ελάχιστα στον αναστολέα της τυροσινικής κινάσης imatinib (Mussi et al. 2008, Izquierdo et al. 2012, Salvi et al. 2013, Landi et al. 2019), αν και sunitinib, μια άλλη χρήσιμη τυροσινική ρεσεπτοράση, inbitorase σε μεταστατική νόσο (Kalender et al. 2007, Mulet- Margalef et al. 2016). Συχνά ανιχνεύονται πολλαπλοί όγκοι στο έντερο, δηλαδή ένας μεγάλος όγκος (ανιχνεύεται με μαγνητική τομογραφία) και πολλαπλοί μικρότεροι όγκοι που ανιχνεύονται μόνο κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Οι περισσότεροι όγκοι στο λεπτό έντερο και λιγότεροι στο στομάχο. Αυτό είναι αντίθετα στο GIST που δεν σχετίζεται με το NF1.
Q6. Ποια η ψυχοκοινωνική υποστήριξη στα άτομα με NF1 με πιθανό GIST ή διαγνωσμένο GIST;	Μερικοί άνθρωποι μπορεί να χρειαστούν ψυχολογική υποστήριξη, ιδίως όμως οι άνθρωποι με σοβαρή αιμορραγία ή πολλαπλά GIST.
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(Blay et al. 2005, Miettinen et al. 2006, Kalender et al. 2007, Mussi et al. 2008, Scarpa et al. 2008, Casali et al. 2010, Izquierdo et al. 2012, Salvi et al. 2013, Mulet-Margalef et al. 2016, Nishida et al. 2016, Casali et al. 2018, Alessandrino et al. 2019, Landi et al. 2019, Park et al. 2019, Yla-Outinen et al. 2019, Casali et al. 2022)

9.10 ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΦΑΙΟΧΡΩΜΟΚΥΤΩΜΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑ

Ο επιπολασμός του φαιοχρωμοκυτώματος και του παραγαγγλιώματος στη NF1 είναι υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, μία μεγάλη αναδρομική μελέτη επέδειξε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα (0,1% (Uusitalo et al. 2016), 0,72% (Al-Sharefi et al. 2018, Al-Sharefi et al. 2019) και 2,9% (Gruber et al. 2017)) σε σύγκριση με μικρότερες μελέτες διαλογής (14,6% (Zinnamosca et al. 2011) και 7,7% (Κέρénékian et al. 2016)). Αυτές οι διαφορές πιθανώς αποδεικνύουν ότι η πραγματική συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος στα άτομα με NF1 είναι υψηλότερη από την υποψία, αν και πολλοί από αυτούς τους όγκους μπορεί να μην γίνουν ποτέ συμπτωματικοί. Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν η εφαρμογή μιας στρατηγικής παρακολούθησης μπορεί να μειώσει το ποσοστό των επιπλοκών και να βελτιώσει την πρόγνωση.

Οι περισσότεροι από αυτούς τους όγκους συνήθως διαγιγνώσκονται τυχαία (Walther et al. 1999) κατά την απεικόνιση για άλλους λόγους, και περίπου το 50% των φαιοχρωμοκυτωμάτων και παραγαγγλιωμάτων στη NF1 δεν αναπτύσσουν τυπικά συμπτώματα (κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, εφίδρωση ή υψηλή αρτηριακή πίεση). Η κλινική εξέταση είναι αναξιόπιστη για κάποιο φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα σε αυτόν τον πληθυσμό.

Οι μετανεφρίνες (αίμα ή ούρα) έχουν ευαισθησία υψηλότερη από 90-95% για την ανίχνευση φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος (Lenders et al. 2014), αν και απροσδόκητα στην προοπτική μελέτη Κένέρékian βρήκαν 50% ασθενείς με NF1 με φαιοχρωμοκύττωμα με φυσιολογικό φαιοχρωμοκύττωμα. (Κέρénékian et al. 2016).

Η συντριπτική πλειονότητα των φαιοχρωμοκυτωμάτων και παραγαγγλιωμάτων στη NF1 είναι όγκοι των επινεφριδίων, (15-20% από αυτούς αμφοτερόπλευροι), αν και περιγράφονται και μερικοί εξωεπινεφριδιακοί όγκοι (παραγαγγλιώματα) (Gruber et al. 2017, Al-Sharefi et al. 2019). Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 40-50 έτη (εύρος 14-82) (Bausch et al. 2006, Al-Sharefi et al. 2018), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματικός εάν ξεκινήσει στην ηλικία των 30 ετών. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε αμφοτερόπλευρο ή πιο επιθετικό φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα, και υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι οι γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν επιπλοκές στη μητέρα και στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν έχουν αδιάγνωστο φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα (Mannelli et al. 2002, Gruber et al. 2017, Al-Sharefi et al. 2018). Περιγράφονται μεταστατικοί όγκοι (7-12% του φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος), θανατηφόρες

περιπτώσεις και μη αναστρέψιμες συνέπειες (Bausch et al. 2006, Gruber et al. 2017, Al-Sharefi et al. 2018), οδηγώντας ορισμένους συγγραφείς να προτείνουν ως αποτελεσματικό το προσυμπτωματικό έλεγχο ρουτίνας και ότι θα μπορούσε ενδεχομένως να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Δε συνιστάται σε άτομα με NF1 κάποια βιοχημική εξέταση ρουτίνας για έλεγχο φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος, εκτός από τις γυναίκες με NF1 που σκέφτονται την εγκυμοσύνη ή είναι ήδη έγκυες.	μέτρια
Rec. 2	Βιοχημικές εξετάσεις για φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα πρέπει να πραγματοποιούνται σε οποιοδήποτε άτομο με NF1 με αυξημένη αρτηριακή πίεση χωρίς άλλη αιτία.	μέτρια
Rec. 3	Βιοχημική εξέταση για φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από οποιοδήποτε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν γενική αναισθησία σε ενήλικες ασθενείς με NF1.	ασθενής
Rec. 4	Όπως σε κάθε χειρουργική επέμβαση συνδρόμου προδιάθεσης φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος πρέπει είναι θεωρείται για συμπτωματικός ή βιοχημικά ενεργές βλάβες.	Ισχυρή
Rec. 5	Η φλοιώδης επινεφριδεκτομή πρέπει είναι η επιλεχθείσα προσέγγιση επί κινδύνου μακροχρόνιου ετερόπλευρου όγκου των επινεφριδίων.	moderate

Q1. Σε άτομα με NF1, ποια η ενδειγμένη κλινική παρακολούθηση για ανίχνευση φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα ;	Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει ανάγκη εφαρμογής συστηματικής παρακολούθησης προκειμένου να περιοριστεί το κόστος των επιπλοκών και να βελτιωθεί η πρόγνωση. Ενώ ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τον έλεγχο όλων των ασθενών με NF1, άλλοι υποστηρίζουν ότι μόνο εκείνα τα συμπτώματα (υπέρταση, πονοκέφαλος, αίσθημα παλμών ή εφίδρωση), πριν από μια προαιρετική χειρουργική επέμβαση ή οι γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να ελέγχονται (Mannelli et al. 2002). Η τυπική μέθοδος κλινικού προσυμπτωματικού ελέγχου για οποιοδήποτε κληρονομικό φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα είναι η μέτρηση των ελεύθερων μετανεφρινών ελεύθερων στο πλάσμα σε ύπτια θέση ή των κλασματοποιημένων μετανεφρινών στα ούρα και, εάν είναι θετική, η επακόλουθη κατάλληλη ακτινολογική απεικόνιση (Al-Sharefi et al. 2019).
--	--

Ποιες οι μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης?	Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και η αναζήτηση κλινικών συμπτωμάτων, όπως πονοκέφαλος, αίσθημα παλμών ή εφίδρωση, θα πρέπει να καταγράφονται σε κάθε επίσκεψη. Συνιστούμε τον περιορισμό των βιοχημικών εξετάσεων σε: • κάθε ασθενή με NF1 που έχει πρόσφατα διαγνωστεί με αρτηριακή υπέρταση ανεξήγητη από άλλους ιατρικούς λόγους • Ασθενής NF1 με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: επίμονος πονοκέφαλος, αίσθημα παλμών ή υπερβολική εφίδρωση • όλες τις γυναίκες με NF1 που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες ή είναι ήδη • πριν από οποιαδήποτε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία σε κάθε ασθενή ηλικίας άνω των 14 ετών
Πότε πρέπει να ξεκινά?	Η συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυτώματος στην παιδική ηλικία είναι πολύ χαμηλή. Επειδή όμως ο νεότερος ασθενής στη βιβλιογραφία ήταν 14 ετών και για τη μεταστατική νόσο είναι 16 ετών (Giovannoni et al. 2014), ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν την έναρξη της επιτήρησης στα 10-14 χρόνια. Ο μεγαλύτερος σε ηλικία ασθενής που περιγράφηκε είναι 82 ετών, επομένως θα πρέπει να προσφέρεται ο προληπτικός έλεγχος ισόβια.
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται?	Η μέτρηση αρτηριακής πίεσης και η διερεύνηση για τα συμπτώματα θα πρέπει να γίνεται μία φορά το χρόνο. Σε περίπτωση που συνιστάται βιοχημική εξέταση, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 3 χρόνια (Gruber et al. 2017, Al-Sharefi et al. 2018, Al-Sharefi et al. 2019).
Q2. Σε άτομα με NF1, ποια είναι η ενδεδειγμένη απεικονιστική παρακολούθηση για την ανίχνευση φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος;	Δεδομένου ότι το όφελος από τη διάγνωση μικρού και μη εκκριντικού φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος είναι ασαφές και η ευαισθησία της απεικόνισης δεν φαίνεται ανώτερη από την ανάλυση μετανεφρινών, ένας απεικονιστικός έλεγχος δεν φαίνεται απαραίτητος, εκτός και αν είναι εκτελείται για άλλο λόγο (πλεγματοειδές νευρίνωμα, ANNUBP, GIST).
Ποιες οι απεικονιστικές μέθοδοι?	Οι υπέρηχοι έχουν εκτιμώμενη ευαισθησία για την ανίχνευση φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος περίπου 80% (χαμηλότερη σε παχύσαρκους ασθενείς, σε μικρούς όγκους ή αριστερού ημιμορίου σώματος). Η ευαισθησία της CT είναι υψηλότερη (88-100%) και παρόμοια και της MRI. Η υπερτασική κρίση έχει περιγραφεί με σκιαγραφικά μέσα υψηλής ωσμωτικής ακτινοβολίας, με υψηλότερο κίνδυνο εκείνων που λαμβάνουν άλφα ή βήτα αναστολείς. Η χαμηλή ωσμωτική αντίθεση φαίνεται πιο ασφαλής (Κερένέκιαν et al. 2016, Itani et al. 2019). Σε ασθενείς με κλινική υποψία ή εργαστηριακές ενδείξεις φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος, συνήθως πραγματοποιείται απεικόνιση για τον εντοπισμό της βλάβης και την

	αξιολόγηση τυχόν μεταστατικής νόσου. Η CT 18F-φθορο-I-διυδροξυ-φαινυλαλανίνης PET έχει περιγραφεί ότι ξεπερνά το σπινθηρογράφημα 123I-μετα-ιωδοβενζυλγουανιδίνης (MIBG) στην ανίχνευση φαιοχρωμοκυτώματος, με ευαισθησία κοντά στο 100% σε σύγκριση με 70% για το σπινθηρογράφημα MIBG, -επινεφρίδια ή μεταστατικό ασθένεια. Όσον αφορά το όφελος της διάγνωσης ενός μικρού και μη εκκριτικού φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος είναι ασαφές και για τους περισσότερους συγγραφείς, η ευαισθησία της απεικόνισης δεν φαίνεται ανώτερη από την ανάλυση των μετανεφρινών, ο απεικονιστικός έλεγχος δεν φαίνεται απαραίτητος σε όλους τους ασθενείς, εκτός εάν εκτελείται για άλλο λόγο (πλεγματοειδές νευρίνωμα, ANNUBP, GIST).
Q3. Επί διαγνωσμένου φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος η ένδειξη για παρακολούθηση είναι διαφορετική στη NF1; Και αν ναι, ποια είναι αυτή;	Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να πούμε ότι φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα στη NF1 συμπεριφέρονται διαφορετικά από μη NF1. Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις όπως σε κάθε σύνδρομο προδιάθεσης φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος. Το ποσοστό υποτροπής φαίνεται εξίσου συγκρίσιμο επί μη NF1 φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα (Bausch et al. 2006, Οι Gruber et al. 2017, Al-Sharefi et al. 2018, Al-Sharefi et al. 2019). Σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση μονήρους φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος συνιστούμε βιοχημικό έλεγχο ετησίως εάν έχει γίνει πλήρης εκτομή του
Q4. Εάν διαγνωστεί φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα, η ένδειξη για θεραπεία είναι διαφορετική σε NF1; Και αν ΝΑΙ, ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία σε NF1;	Οι ενδείξεις θεραπείας είναι οι ίδιες όπως και σε άλλα σύνδρομα προδιάθεσης φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος. Το φαιοχρωμοκύτωμα και το παραγαγγλίωμα που ανιχνεύονται με προσυμπτωματικό έλεγχο είναι πολύ σπανίως κακοήγη και συνήθως είναι εκτομή με λαπαροσκόπηση, εάν χρειάζεται εκτομή. Υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα δεδομένα για περιπτώσεις με μικρούς ασυμπτωματικούς όγκους που δεν υποβλήθηκαν αρχικά σε εκτομή (Κερένέκιαν et al. 2016), αλλά περισσότερα για περιπτώσεις με συμπτωματικά ή χειρουργηθέντα φαιοχρωμοκυτώματα και παραγαγγλίωμα μετά από αποτελεσματική αντιυπερτασική διαχείριση (Κερένέκιαν et al. 2016).
Q5. Η θεραπεία είναι διαφορετική σε NF1; Και αν ναι, ποια είναι αυτή;	Όταν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επινεφριδεκτομής με διατήρηση του φλοιού σε άκρως εξειδικευμένα κέντρα, καθώς υπάρχει κίνδυνος ετερόπλευρου μεταχρόνιου φαιοχρωμοκυτώματος. Υπάρχουν πολυάριθμα θεραπευτικά σχήματα για το μεταστατικό κακοήγη φαιοχρωμοκύτωμα. Ωστόσο, κανένα σχήμα δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει όφελος σημαντικά ανώτερο από τα άλλα (Otoutkesh et al. 2014).

Q6. Ποια η ψυχοκοινωνική υποστήριξη για τα άτομα με NF1, ειδικά όταν ζουν με την αβεβαιότητα του **φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλίωμα** ή στη διαχείριση διαγνωσμένου **φαιοχρωμοκυτώματος και παραγαγγλιώματος**;

Το ίδιο με άλλα κεφάλαια. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για το φαιοχρωμοκύτωμα και παραγαγγλίωμα.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

(Mannelli et al. 2002, Bausch et al. 2006, Giovannoni et al. 2014, Otoukesh et al. 2014, Kérénekian et al. 2016, Gruber et al. 2017, Al-Sharefi et al. 2018, Al-Sharefi et al. 2019, Itani et al. 2019)

9.11 ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το πεδίο του καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με NF1 έχει λάβει αυξημένη προσοχή τα τελευταία χρόνια. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος του μαστού σε ασθενείς με NF1 επηρεάζει κυρίως γυναίκες κάτω των 50 ετών (Wang et al. 2012b, Seminog et al. 2015, Howell et al. 2017, Uusitalo et al. 2017). Αυτές οι μελέτες από διαφορετικές χώρες αναφέρουν ένα συνολικό SIR που κυμαίνεται από 1,9-5,2, με σημαντικά υψηλότερο SIR για γυναίκες < 50 ετών (που κυμαίνεται από 4,0-8,8). 95% CI, 1,3-7,7) (Sharif et al. 2007).

Στη συνέχεια της εργασίας τους, οι Uusitalo et al. (Uusitalo et al. 2017) εξέτασαν τα χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού που διαγνώσθηκε σε περιπτώσεις με NF1. Ο καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με NF1 ήταν πιο συχνά αρνητικός στον υποδοχέα οιστρογόνου (ER) (53,8% έναντι 20,9%, $P=0,001$), αρνητικός στον υποδοχέα προγεστερόνης (65,4% έναντι 21,7%, $P<0,001$) και στον υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) θετικοί (30,8% έναντι 9,6%, $P=0,006$) όλοι οι παράγοντες σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Οι όγκοι NF1 ήταν επίσης μεγαλύτεροι ($P=0,019$) και υψηλότερου βαθμού ($P=0,05$). Πραγματοποιήθηκε μια συνολική ανάλυση επιβίωσης έναντι των αντίστοιχων μαρτύρων για την ηλικία και την κατάσταση ER που καταδεικνύει κατώτερη 5ετή επιβίωση σε άτομα με NF1 (68,1% (95% CI 52,0-89,1%) vs. 82,0% (95% CI 75,5-88,9%); $p=0,053$). Ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν 2,3 (95% CI 0,99-5,6). Έδειξαν παρόμοιες με άλλες (MD Wallace et al. 2012, Suarez-Cabrera et al. 2017) μεταλλάξεις ή διαγραφή NF1 στο 33% των καρκίνων του μαστού με σημαντικό εμπλουτισμό σε ER αρνητικός και HER2 θετικός υποτύπους. Από επιδημιολογικές μελέτες, στις μισές τουλάχιστον περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με NF1 η διάγνωση είναι σε ηλικία κάτω των 50 ετών (Uusitalo et al. 2017), ενώ στον γενικό πληθυσμό <20% εμφανίζεται σε αυτή την ηλικία. Η υψηλότερη συχνότητα στην NF1 είναι σε γυναίκες < 40 ετών με ποσοστά θνησιμότητας υψηλότερα από αυτά των γυναικών με καρκίνο του μαστού στο γενικό πληθυσμό (Evans et al. 2011, Uusitalo et al. 2017).

Η επιβίωση στις γυναίκες με NF1 γυναίκες χωρίς συστηματική παρακολούθηση ήταν πολύ μικρή και χειρότερη από την προβλεπόμενη για το γενικό πληθυσμό, αλλά κάποια οφέλη από τον προσυμπτωματικό έλεγχο παρατηρήθηκαν σε μια ιταλική υποομάδα στην οποία προσφέρθηκε ετήσιος έλεγχος (Evans et al. 2020a).

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για καρκίνο του μαστού συνιστάται για ασθενείς με κληρονομικό κίνδυνο και ξεκινά από την ηλικία που ο κίνδυνος υπερβαίνει αυτό του γενικού πληθυσμού. Στη NF1 το ηλικιακό όριο είναι αυτό των 30 ετών. Επιπλέον, μπορεί να φανεί ότι ο κίνδυνος NF1 είναι ισοδύναμος

με τον κίνδυνο του ελεγχόμενου γενικού πληθυσμού από αυτήν την ηλικία.

Ο πρώιμος έλεγχος προκαλεί δύο μεγάλες ανησυχίες. Πρώτον, η ασφάλεια της μαστογραφίας σε ασθενείς με NF1, ειδικά εάν ξεκίνησε σε πολύ νεαρή ηλικία, είναι άγνωστη. Αν και η έκθεση στην ακτινοβολία είναι χαμηλή με τη μαστογραφία, οι ασθενείς με NF1 έχει αποδειχθεί ότι αναπτύσσουν δευτερογενείς κακοήθειες ως απόκριση στη θεραπευτική ιονίζουσα ακτινοβολία (Sharif et al. 2006). Δεύτερον, η χαμηλότερη ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση με την περιττή βιοψία του πυρήνα των βλαβών που μπορεί να αποδειχθεί ότι είναι καλοήγη νευροϊνώματα και όχι καρκίνος του μαστού (Leach et al. 2005). Αν και η ψηφιακή μαστογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, η λανθασμένη διάγνωση καρκίνου του μαστού σε NF1 ασθενείς είναι υψηλή και οφείλεται στην παρουσία μεγάλου αριθμού νευρινωμάτων σε μερικές γυναίκες. Η δομή του ιστού του μαζικού αδένου σε νεαρούς ασθενείς μπορεί επίσης να θέσει σε κίνδυνο την ερμηνεία. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ακτινοβολία μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο άλλων καρκίνων (Pauwels et al. 2016), επομένως ο προσυμπτωματικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία μαστού θα πρέπει να είναι η κύρια προσέγγιση, εάν είναι διαθέσιμη.

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με το NF1 είναι παρόμοια με αυτή του καρκίνου του μαστού στο γενικό πληθυσμό. Κίνδυνος- Η μείωση της μαστεκτομής δεν συνιστάται σε ασθενείς με NF1 καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το όφελος της. Ωστόσο, μπορεί να προταθεί με βάση το οικογενειακό ιστορικό και για τον ετερόπλευρο μαστό σε γυναίκες NF1 με καρκίνο του μαστού σταδίου 1 σε νεαρές ηλικίες, καθώς υπάρχει ετήσιος κίνδυνος ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού σε εκείνες με μονόπλευρη νόσο προοπτικά (Evans et al. 2020a)

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για τα οφέλη της έκβασης από την κλινική αξιολόγηση, πιθανώς θα πρέπει να διεξαχθεί εκπαίδευση για αυτοεξέταση μαστού καθώς αυξάνει την ευαισθητοποίηση και τη συνεργασία με τα κλινικά κέντρα.	ασθενής
Rec. 2	Ο προληπτικός έλεγχος με ετήσια μαγνητική τομογραφία μαστού πρέπει να είναι η κύρια προσέγγιση, η μαστογραφία δεύτερη καλύτερη εναλλακτική λύση, όταν η MRI είναι δεν διαθέσιμη. Ηλικία έναρξης παρακολούθησης σε γυναίκες με NF1 πρέπει να αρχίζει σύντομα μετά την ηλικία των 30 ετών, όσο είναι εφικτό στο πλαίσιο του τοπικού συστήματος υγείας.	μέτρια
Rec. 3	Η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζει μέχρι τα 50 έτη και από εκεί και μετά ο προληπτικός έλεγχος πρέπει να είναι σύμφωνα με τις εκάστοτε εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό.	μέτρια

Rec. 4	Η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή για μείωση του κινδύνου για γυναίκα χωρίς καρκίνο του μαστού δεν πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με NF1, εκτός εάν υπάρχουν σημαντικοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, όπως θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του μαστού που θα ανέβαζε τον κίνδυνο σε κατηγορία υψηλού κινδύνου.	μέτρια
---------------	--	--------

Q1. Ποιες είναι οι ενδείξεις ότι ο κίνδυνος για καρκίνου του μαστού είναι υψηλός και με ανάγκη για παρέμβαση;	Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία από επιδημιολογικές και μελέτες κοόρτης για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ιδιαίτερα <50 ετών που ισοδυναμεί με μέτριο κίνδυνο και είναι επαρκής για προσυμπτωματικό έλεγχο σε οικογενή καρκίνο του μαστού.
Q2. Σε άτομα με NF1, ποια η ενδεδειγμένη κλινική παρακολούθηση για ανίχνευση καρκίνου του μαστού ;	Δεν υπάρχουν στοιχεία για οφέλη από την κλινική παρακολούθηση, ωστόσο η εκπαίδευση σχετικά με την αυτοεξέταση του μαστού μπορεί να είναι χρήσιμη για την ευαισθητοποίηση και τη δέσμευση με κλινικά κέντρα.
Ποιες μέθοδοι κλινικής παρακολούθησης?	Αυτοεξέταση μαστού
Πότε πρέπει να ξεκινά η παρακολούθηση?	Έναρξη στην ηλικία 30 ή 35 ετών
Πόσο συχνά πρέπει να γίνεται η κλινική παρακολούθηση;	Ετησίως
Q3. Σε άτομα με NF1, ποια η ενδεδειγμένη απεικονιστική παρακολούθηση για ανίχνευση καρκίνου του μαστού ;	Μαστογραφία και/ή MRI μαστού
Ποιες οι μέθοδοι απεικονιστικής παρακολούθησης?	Απεικόνιση με MRI μαστού πρέπει είναι η αρχική προσέγγιση εάν είναι διαθέσιμη. Εάν υπάρχει διαθέσιμη μαγνητική τομογραφία μαστού, η μαστογραφία μπορεί να αποφευχθεί σε ασθενείς μικρότερος από 40 χρόνια (Narayan et al. 2016).
Πότε πρέπει να ξεκινά η παρακολούθηση?	Με βάση τον αυξημένο κίνδυνο πρώιμης έναρξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ασθενείς με NF1, συνιστάται ο προσυμπτωματικός έλεγχος του μαστού να ξεκινά στην ηλικία των 30 ετών. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος μετά από 50 χρόνια μπορεί να είναι σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες για το γενικό πληθυσμό.
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η απεικονιστική παρακολούθηση;	Ετησίως μέχρι τα 50 έτη και έπειτα όπως και στο γενικό πληθυσμό.
Q4. Εάν διαγνωστεί καρκίνος του μαστού είναι η ένδειξη για παρακολούθηση διαφορετική σε NF1;	Όχι
Q5. Εάν διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού , είναι η ένδειξη για θεραπεία διαφορετική στη NF1;	Όχι

Q6. Είναι η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού διαφορετικής στην NF1?	Η θεραπεία για το σχετιζόμενο με NF1 καρκίνο του μαστού είναι παρόμοια με εκείνη του γενικού πληθυσμού. Σεν προτείνεται μαστεκτομή για τη μείωση του κινδύνου σε ασθενείς με NF1.
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(Narayan et al. 2016)

ERN GENTURIS

9.12. ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΓΛΩΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΑΚΤΥΛΩΝ

Τα γλωμαγγειώματα μικροί, καλοήθεις και επώδυνοι όγκοι που προέρχονται από το σφαιρικό σώμα, μια θερμορυθμιστική παροχέτευση στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών (Brems et al. 2009, Stewart et al. 2010). Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τα γλωμαγγειώματα είναι η κλασική τριάδα της εντοπισμένης ευαισθησίας, του έντονου παροξυσμικού πόνου και της ευαισθησίας στο κρύο (De Smet et al. 2002, Brems et al. 2009).

Το 1938 αναφέρθηκε η πρώτη συσχέτιση μεταξύ NF1 και γλωμαγγειωμάτων (Klüber 1938). Το 2009 ο Μπρεμς et al. απέδειξε ότι υπεύθυνη ήταν η διαλλαλική απώλεια του γονιδίου NF1 στα άλφα λεία μυϊκά σφαιρικά κύτταρα θετικά στην ακτίνη για την ανάπτυξη γλωμαγγειώματος σε ασθενείς με NF1 (Brems et al. 2009). Το γλωμαγγείωμα στη συνέχεια αναγνωρίστηκε ως μέρος του φαινοτύπου NF1 (Ferner 2007, Huson 2008).

Τα σποραδικά γλωμαγγειώματα είναι συνήθως μεμονωμένες, υπογλώσσες μάζες με καλοήγη κλινική συμπεριφορά (Gombos et al. 2008). Σε σποραδικούς και σχετιζόμενους με NF1 όγκους η εμφάνιση είναι συγκρίσιμη και οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν γλωμαγγειώματα (55,9% στο γενικό πληθυσμό, 66,7%-79% στους ασθενείς με NF1) (Stewart et al. 2010, Harrison et al. 2014, Kumar et al. 2014). Παρόλο που, τα σχετιζόμενα με NF1 γλωμαγγειώματα είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν με πολυεστιακούς όγκους (16-45%) από τα σποραδικά (7,1%) (De Smet et al. 2002, Stewart et al. 2010, Brems et al. 2013, Harrison et al. 2014, Kumar et al. 2014). Η επανεμφάνιση του όγκου μετά από χειρουργική εκτομή ήταν επίσης πιο συχνή στα σχετιζόμενα με NF1 γλωμαγγειώματα (33%) σε σύγκριση με τους σποραδικούς όγκους (7,1%) (Kumar et al. 2014). Επιπλέον, οι όγκοι που σχετίζονται με την NF1 δεν εμφάνισαν δραστηριότητα νευροφιμπρομίνης, ενώ διατηρήθηκε σε σποραδικούς όγκους (Brems et al. 2009, Kumar et al. 2014).

Σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις, η κλινική εξέταση ήταν επαρκής να διαγνώσει ένα γλωμαγγείωμα. Η MRI μπορεί να είναι χρήσιμη και παραδοσιακά γίνεται χειρουργική εκτομή (Stewart et al. 2010, Stewart et al. 2018, Bergqvist et al. 2020). Σε πιο άτυπες παρουσιάσεις ή για εξαιρετικά μικρούς όγκους (<3mm), το προεγχειρητικό υπερηχογράφημα έγχρωμου Doppler μπορεί να είναι χρήσιμο για τον ακριβή εντοπισμό του όγκου και τον υπολογισμό του μεγέθους του όγκου (Z. Fan et al. 2016). Το πρόβλημα που παραμένει είναι ο υποδιάγνωση των γλωμαγγειωμάτων. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί, με αποτέλεσμα χρόνιο πόνο για τον ασθενή (Stewart et al. 2018). Οι Stewart et al. αναφέρει ότι ο μέσος χρόνος των συμπτωμάτων πριν από τη διάγνωση του ασθενούς ανέρχεται σε 10 χρόνια (Stewart et al. 2010). Αύξηση της ευαισθητοποίησης της συσχέτισης μεταξύ NF1 και των γλωμαγγειωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε

καλύτερη ποιότητα ζωής για αυτούς τους ασθενείς.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων χάνονται εύκολα και επομένως η κλινική υποψία είναι ουσιώδης για να γίνει διάγνωση των όγκων αυτών των δακτύλων. Η κλινική διάγνωση πρέπει να βασίζεται στα αναφερόμενα από τον ασθενή τυπικά συμπτώματα (βλέπε σύσταση 2) και στην επισκόπηση των νυχιών και την ψηλάφηση.	μέτρια
Rec. 2	Η πλειοψηφία των ανθρώπων θα έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα: τοπική ευαισθησία, σοβαρό παροξυσμικό (διαπεραστικό, παρόμοιο με το χτύπημα στην κοίτη των ονύχων) πόνο και ευαισθησία στο κρύο. Η οπτική εξέταση μπορεί να αναδείξει πορφυρό αποχρωματισμό της κοίτης του όνυχος.	μέτρια
Rec. 3	Τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων εμφανίζονται κυρίως στην ενήλικη ζωή, αλλά θα πρέπει επίσης να εξετάζονται σε παιδιά/εφήβους με τυπικά συμπτώματα	ασθενής
Rec. 4	Για επώδυνα γλωμαγγειώματα των δακτύλων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής εκτομής	μέτρια

Q1. Σε άτομα με NF1, ποια κλινική επιτήρηση προτείνεται για την ανίχνευση γλωμαγγειωμάτων των δακτύλων ?	Καθώς οι άνθρωποι συχνά δεν αναφέρουν αυθόρμητα τον πόνο στα δάκτυλα, Η κλινική υποψία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση νεφρικών όγκων (Stewart et al. 2018). Η κλινική διάγνωση βασίζεται στο κλινικό ιστορικό και στην κλινική εξέταση. Τα γλωμαγγειώματα αναγνωρίζονται ως μέρος του φαινοτύπου NF1 (Ferner 2007, Huson 2008).
Ποιες οι μέθοδοι κλινικής επιτήρησης?	Η κλινική επιτήρηση βασίζεται σε τυπικά συμπτώματα πόνου και ευαισθησίας στο κρύο και στην επισκόπηση των νυχιών και την ψηλάφηση. Η πλειονότητα των ανθρώπων θα έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα: εντοπισμένη ευαισθησία, έντονο παροξυσμικό (διαπεραστικό, παρόμοιο με χτύπημα στο νύχι) πόνο και ευαισθησία στο κρύο (Stewart et al. 2018). Συνιστάται να πιέζει κανείς τις άκρες των δακτύλων στην κλινική εξέταση για να προκαλέσει πόνο σε περίπτωση γλωμαγγειωμάτων.
Πότε πρέπει να ξεκινά?	Στην ενήλικη ζωή όμως, σπάνια, έχουν εμφανιστεί περιπτώσεις σε εφήβους ο διάγνωση πρέπει δεν είναι με έκπτωση σε μικρότερους άνθρωποι (Brems et al. 2009).
Πόσο συχνά θα πρέπει να επαναλαμβάνεται?	Σε κάθε κλινική επίσκεψη

Q2. Σε άτομα με NF1, ποια απεικονιστική επιτήρηση είναι ωφέλιμη για την ανίχνευση γλωμαγγειωμάτων των δακτύλων ?	Η απεικονιστική επιτήρηση για γλωμαγγειώματα είναι γενικά ακατάλληλη, αλλά μάλλον θα πρέπει να δίνεται έμφαση στη διάγνωση σε περίπτωση κλινικής υποψίας. Η κλινική εξέταση αρκεί για τη διάγνωση και την επιτήρηση. Τόσο η μαγνητική τομογραφία όσο και το υπερηχογράφημα (Z. Fan et al. 2016) μπορούν να είναι χρήσιμα για την υποστήριξη της διάγνωσης και της διαχείρισης των γλωμαγγειωμάτων. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί μην ανιχνεύσει αυτούς τους όγκους, επομένως μια αρνητική σάρωση δεν αποκλείει τη διάγνωση..
Q3. Αν τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων διαγνωσθούν είναι η παρακολούθηση διαφορετική στην NF1?	Όχι. Καθώς τα συμπτώματα οδηγούν στη διενέργεια απεικόνισης και επομένως θέτουν τη διάγνωση, υπάρχει ένδειξη θεραπείας και όχι ένδειξη παρακολούθησης (Stewart et al. 2010, Stewart et al. 2018, Bergqvist et al. 2020).
Q4. Εάν τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων διαγνωσθούν είναι η ένδειξη για θεραπεία διαφορετική στην NF1?	Όχι, η ένδειξη για θεραπεία είναι ο πόνος και ο ασθενής που θέλει να αφαιρέσει τον όγκο λόγω της αναπηρίας που προκαλεί. Η χειρουργική εκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για επώδυνα γλωμαγγειώματα (Stewart et al. 2010, Stewart et al. 2018, Bergqvist et al. 2020).
Και αν ΝΑΙ, ποια είναι η ένδειξη για θεραπεία σε NF1;	Συμπτώματα (που εγείρουν τη διάγνωση).
Q5. Είναι διαφορετική η θεραπεία στην NF1?	Όχι, αλλά συχνά πολλά δάχτυλα μπορεί να επηρεαστούν και αυτό είναι πολύ σπάνιο εκτός της NF1 (De Smet et al. 2002, Stewart et al. 2010, Brems et al. 2013, Harrison et al. 2014, Kumar et al. 2014, Bergqvist et al. 2020).
Q6. Τι ψυχοκοινωνική υποστήριξη χρειάζονται άτομα με NF1 ιδίως όταν ζουν με την αβεβαιότητα των γλωμαγγειωμάτων ή κατά τη διάγνωση γλωμαγγειώματος των δακτύλων ?	Τα παρατεταμένα συμπτώματα ιδιαίτερα ο πόνος και η καθυστέρηση της διάγνωσης είναι ψυχολογικά πολύ δύσκολα για τον ασθενή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αφαίρεση του όγκου δεν θεραπεύει το πρόβλημα λόγω υποτροπής ή λόγω ενός σύνθετου περιφερειακού συνδρόμου πόνου. Σε γλωμαγγειώματα που δεν σχετίζονται με το NF1 συνήθως υπάρχει μόνο ένα δάχτυλο προσβεβλημένο (μονήρης όγκου) αλλά σε όγκους που σχετίζονται με NF1 μπορεί να υπάρχουν πολλαπλά δάχτυλα που επηρεάζεται σύγχρονη ή σε διαφορετικούς χρόνους (De Smet et al. 2002, Stewart et al. 2010, Brems et al. 2013, Harrison et al. 2014, Kumar et al. 2014, Bergqvist et al. 2020).
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(De Smet et al. 2002, Ferner 2007, Huson 2008, Brems et al. 2009, Stewart et al. 2010, Brems et al. 2013, Harrison et al. 2014, Kumar et al. 2014, Z. Fan et al. 2016, Stewart et al. 2018, Bergqvist et al. 2020)

9.13 ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΝΕΑΝΙΚΗ ΜΥΕΛΟΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (JMML)

Η JMML είναι μια σπάνια λευχαιμία που χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή ανώριμων μονοκυτταρικών και κοκκιοκυττάρων που διεισδύουν σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του σπλήνα, του ήπατος, του πνεύμονα, του δέρματος και του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα προσβεβλημένα παιδιά έχουν συνήθως ωχρότητα, πυρετό, δερματικές πετέχειες και εκχυμώσεις, που είναι αποτέλεσμα αναιμίας, μονοκυττάρωσης και θρομβοπενίας. Η μορφολογική αξιολόγηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος είναι το πιο σημαντικό βήμα για την υποψία και στη συνέχεια, μετά την αξιολόγηση του μυελού των οστών, για την διάγνωση. Δύο χαρακτηριστικά που πρέπει να αναφερθούν είναι: ανυψωμένα επίπεδα της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης και η *in vitro* ευαισθησία των μυελωδών προγονικών κυττάρων σε GM-SCF (Locatelli et al. 2015). Η σύνδεση του NF1 με τη λευχαιμία είναι μακροχρόνια (Bader et al. 1977, Emanuel 2008) και η πρώτη σημαντική επιδημιολογική μελέτη ήταν από τους Stiller et al. 1994 (Stiller et al. 1994).

Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η JMML είναι μια επιθετική και θανατηφόρα διαταραχή εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία (Proytcheva 2011, Porter et al. 2017), αλλά δεν υπάρχουν ακόμη ειδικές θεραπείες για περιπτώσεις που σχετίζονται με NF1. Η διάμεση επιβίωση των παιδιών που δεν λαμβάνουν αλλογενή μεταμόσχευση μπορεί να είναι από 10 έως 12 μήνες. Δύο θανατηφόρες περιπτώσεις JMML αναφέρθηκαν σε πληθυσμό στο Ηνωμένο Βασίλειο 1186 ασθενών με NF1 (Evans et al. 2011) ενώ δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις CMML ή JMML στη φινλανδική κοόρτη NF1 (Uusitalo et al. 2016, Peltonen et al. 2019) ούτε στη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη από τη Μεγάλη Βρετανία (Seminog et al. 2013). Με βάση αυτά τα ευρήματα, η JMML δεν είναι συχνή επιπλοκή του NF1 αν και οι ασθενείς με NF1 αντιπροσωπεύουν ένα ασυνήθιστα μεγάλο ποσοστό ασθενών με αυτού του τύπου λευχαιμία. Τα παιδιά με JMML και NF1 διαγιγνώσκονται συχνότερα μετά την ηλικία των 5 ετών από τους ασθενείς με JMML άλλων υποτύπων, έχουν υψηλότερο ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών και έχουν υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων. Αν και ορισμένα από τα μικρότερα παιδιά μπορεί αρχικά να παρουσιάσουν μια σχετικά ανεπηρέαστη κλινική πορεία, η μεταλλαγμένη με NF1 JMML είναι πάντα θανατηφόρος εκτός εάν η αλλογενής MAAK είναι επιτυχής (Niemeyer et al. 2019).

Η συσχέτιση JMML και νεανικών ξανθοκοκκιωμάτων (JXG) έχει περιγραφεί σε αρκετές αναφορές περιπτώσεων (Paulus et al. 2017). Τα JXG είναι καλοήθεις κιτρινωποί όγκοι του δέρματος που παρουσιάζουν συσσώρευση ιστιοκυττάρων που δεν ανήκουν στα κύτταρα Langerhans. Τα JXG είναι συχνά πολλαπλά, ακόμη και το 30% των παιδιών κάτω των 2 ετών με NF1 έχουν αναφερθεί να τα έχουν (Ferrari et al. 2014). Μια αναδρομική συγκριτική μελέτη δεν βρήκε αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια σχετιζόμενη με JXG σε παιδιά με NF1 (Liy-Wong et al. 2017). Με βάση ο σπανιότητα τη JMML, και τη

συχνότητα του JXG συμπεραίνουμε ότι η παρουσία του JXG δεν απαιτεί ειδική παρακολούθηση για JMML.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Αυτή τη στιγμή ο αυξημένος κίνδυνος για JMML στην NF1 δεν είναι σαφής και είναι σχεδόν βέβαιο ότι <1%. Ως εκ τούτου, η ειδική κλινική αξιολόγηση πιθανότατα δεν θα πρέπει να διεξάγεται.	μέτρια
Rec. 2	Η παρατήρηση νεανικών ξανθοκοκκιωμάτων σε παιδιά με NF1 μπορεί να αυξήσει την ευαισθητοποίηση για την ενεργή αναζήτηση άλλων ανησυχητικών σημείων JMML (μεταξύ άλλων ηπατοσπληνομεγαλία, ωχρότητα, μη φυσιολογικοί λεμφαδένες), αλλά δεν θα πρέπει να θεωρείται επαρκής λόγος για εκτεταμένες έρευνες για JMML.	ασθενής

Q1. Είναι ο κίνδυνος του JMML επαρκής για να δικαιολογήσει την κλινική παρακολούθηση	Αυτή τη στιγμή ο αυξημένος κίνδυνος για JMML στο NF1 δεν είναι σαφής, αλλά είναι σχεδόν σίγουρα <1% (Stillier et al. 1994, Niemeyer et al. 1997, Εμανουήλ 2008, Niemeyer et al. 2008, Evans et al. 2011, Seminog et al. 2013, Uusitalo et al. 2016, Evans et al. 2017).).
Q2 Σε άτομα με NF1, ποια κλινική παρακολούθηση βοηθά στην ανίχνευση JMML ?	Καθώς ο κίνδυνος για JMML σε NF1 είναι ασαφής, αλλά είναι σχεδόν σίγουρα <1%, ειδική παρακολούθηση δεν ενδείκνυται, καθώς απαιτούν επανειλημμένες φλεβοκεντήσεις
Q3. Υπάρχει ιδιαίτερη ανησυχία για ανάπτυξη JMML σχετιζόμενη με JXG?	Ακόμη και σε παρουσία ξανθοκοκκιώματος, ο κίνδυνος δεν είναι ακόμη σαφής ικανός (Ferrari et al. 2014, Liy-Wong et al. 2017, Pauluset al. 2017).
Q4. Σε άτομα με NF1, ποια απεικονιστική παρακολούθησης είναι χρήσιμη για την αναίχνευση JMML ?	Στην παρούσα φάση ο αυξημένος κίνδυνος για JMML σε NF1 δεν είναι ξεκάθαρος και επομένως μια τέτοια ειδική επιτήρηση δεν είναι απαραίτητη.
Q5. Αν διαγνωσθεί JMML είναι η ένδειξη για παρακολούθηση διαφορετική σε NF1?	Όχι
Q6. Αν διαγνωσθεί JMML , είναι η ένδειξη για θεραπεία διαφορετική σε NF1?	Όχι
Q7. Είναι διαφορετική η θεραπεία σε NF1?	Όχι (Proytcheva 2011, Porter et al. 2017).
Βιβλιογραφικές αναφορές:	(Stillier et al. 1994, Niemeyer et al. 1997, Emanuel 2008, Niemeyer et al. 2008, Evans et al. 2011, Proytcheva 2011, Seminog et al. 2013, Ferrari et al. 2014, Uusitalo et al. 2016, Evans et al. 2017, Liy-Wong et al. 2017, Paulus et al. 2017, Porter et al. 2017)

9.14 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ

Όπως συμβαίνει με μια σειρά από άλλες μακροπρόθεσμες παθήσεις, ο αντίκτυπος του NF1 στην ποιότητα ζωής και την ψυχική υγεία είναι ικανά τεκμηριωμένη (Ferner et al. 2014, Cohen et al. 2015, Vranceanu et al. 2015, Gutmann et al. 2017, Lai et al. 2017, Hamoy-Jimenez et al. 2020). Ο χρόνιος πόνος (συχνά σχετιζόμενος με όγκους), η ορατή φυσική εμφάνιση (συχνά λόγω δερματικού νευροϊνώματος), οι παρεμβάσεις για όγκους και ο φόβος αύξησης του όγκου ή της κακοήθειας έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής και την ψυχική υγεία (Granström et al. 2012, Smith et al. 2013, Rietman et al. 2019). Άλλες κοινές δυσκολίες στο NF1, όπως οι μειωμένες κοινωνικές δεξιότητες και η κακή γνωστική επεξεργασία έχουν επίσης επιβλαβή επίδραση στην ψυχική υγεία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μια ψυχοκοινωνική παρέμβαση δεν θα καθοριστεί από τον συγκεκριμένο τύπο όγκου ή τη διάγνωση αυτή καθαυτή, αλλά από μια αξιολόγηση (που προέρχεται σε συνεννόηση με τον ασθενή) σχετικά με συγκεκριμένα συμπτώματα, ανησυχίες ασθενείας, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες που έχουν το μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ευημερία και την ποιότητα ζωής τους.

Στη συνέχεια, εξετάζουμε πρώτα σκέψεις σχετικά με συγκεκριμένες πτυχές της NF1 που είναι πιθανό να επηρεάσουν το πότε χρειάζεται μια παρέμβαση και τον τρόπο με τον οποίο παρέχεται, και στη συνέχεια προτείνουμε καθοδήγηση γύρω από τους ακόλουθους τομείς: τη σημασία και τα χρονοδιαγράμματα της ψυχοκοινωνικής και νευροψυχολογικής αξιολόγησης NF1, η ψυχολογική εκπαίδευση και πιο προσαρμοσμένες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

Συστάσεις		Βαρύτητα
Rec. 1	Η NF1 έχει σημαντική επίδραση στις ψυχοκοινωνικές και νευροψυχολογικές λειτουργίες και επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Συνιστάται ιδιαίτερα να υπάρχει ψυχολόγος ως μέλος της διεπιστημονικής ομάδας, για την υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διάγνωση, τη διαχείριση και τη θεραπεία.	ασθενής
Rec. 2	Η ψυχοκοινωνική ευεξία και η νευροψυχολογική λειτουργία θα πρέπει να εξετάζονται σε κάθε κλινική εξέταση. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν την αξιολόγηση π.χ. του άγχους και της κατάθλιψης, των μηχανισμών αντιμετώπισης και των αναφερόμενων από τον ασθενή αποτελεσμάτων.	ασθενής
Rec. 3	Οι πληροφορίες και η καθοδήγηση για τους ασθενείς με NF1 και τα μέλη της οικογένειάς τους θα πρέπει να είναι κατάλληλες για την ηλικία και προσαρμοσμένες στις ανάγκες του ατόμου, ενώ θα πρέπει να περιλαμβάνονται πιθανές παρεμβάσεις για τη μείωση του αντίκτυπου της NF1 στην ψυχοκοινωνική λειτουργία και την ποιότητα ζωής.	ασθενής

Q1. Ποια ψυχοκοινωνικά υποστήριξη χρειάζονται τα άτομα με NF1 benefit from, ειδικά όταν ζουν με την αβεβαιότητα ανάπτυξης όγκων ή την διαχείριση ενός διαγνωσμένου όγκου;	Παρά τον αντίκτυπο στην ψυχολογική και κοινωνική λειτουργία, καθώς και στην ποιότητα ζωής στην NF1 και παρά τις εξελίξεις στην ιατρική περίθαλψη για τον καρκίνο, υπάρχει σχετική έλλειψη έρευνας ειδικά για την NF1 σχετικά με τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ψυχικής υγείας. Η μειωμένη αυτοεκτίμηση φαίνεται να είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που σζετίζονται με το ψυχολογικό φορτίο στην NF1. Μελέτες σε συναφείς τομείς, ιδίως η εργασία για τον χρόνιο πόνο, την διαφορά στην εμφάνιση, την κόπωση, τον καρκίνο και άλλες κοινές μακροχρόνιες παθήσεις, μπορεί να υποστηρίξουν την ανάγκη για συγκεκριμένη προσέγγιση για την NF1. Για παράδειγμα, οι επιζώντες του καρκίνου και οι φροντιστές τους αναφέρουν ότι υπάρχει ανάγκη για κατανόηση των ψυχοκοινωνικών αναγκών, αναγνώριση και θεραπεία της κόπωσης, του πόνου, της κατάθλιψης και των συμπτωμάτων του στρες. Η επίγνωση και η παραπομπή σε διαθέσιμους πόρους, καθώς και η εξέταση της ψυχοκοινωνικής υποστήριξης, θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της φροντίδας του καρκίνου. Είναι σημαντικό ότι κάθε κλινική αξιολόγηση στην NF1 θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο ή ερωτήσεις σχετικά με την ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής και να είναι σε θέση να βασίζεται σε κατάλληλες παρεμβάσεις για την υποστήριξη των αναγκών των ασθενών, καλύπτοντας μια σειρά από συναφείς επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων (αλλά όχι περιοριστικά) ψυχιάτρων, ψυχολόγων, εργοθεραπευτών, φυσιοθεραπευτών και κοινωνικών λειτουργών.
Q2. Ιδιαιτερότητες κατά την εργασία με άτομα με NF1?	Εκτός από τις συγκεκριμένες συστάσεις που ακολουθούν, μπορούν να διατυπωθούν ορισμένες πιο γενικές συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση και τη θεραπεία των ψυχολογικών και ψυχοκοινωνικών αναγκών των ασθενών με NF1. Είναι αναμενόμενο ότι τα άτομα με μαθησιακές δυσκολίες, συγκεκριμένες μαθησιακές δυσκολίες, συναισθηματικά προβλήματα ή προβλήματα συμπεριφοράς (τα οποία όλα υπάρχουν σε μεγαλύτερη συχνότητα στην NF1) χρειάζονται περισσότερη υποστήριξη κατά τη διάρκεια και μετά τη διαχείριση ενός όγκου από εκείνα που δεν έχουν αυτά τα προβλήματα. Συγκεκριμένα, όσοι έχουν συναισθηματικά προβλήματα φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για μειωμένη ψυχολογική προσαρμογή και μειωμένη ποιότητα ζωής (Graf et al. 2006, D. L. Wang et al. 2012a). Δεδομένου ότι οι καλές οικογενειακές σχέσεις έχουν θετικό αντίκτυπο τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στην ψυχολογική προσαρμογή (Graf et al. 2006), η καθοδήγηση των γονέων, των αδελφών, των συντρόφων και των οικογενειών θα πρέπει να ενσωματωθεί στη φροντίδα. Για να διασφαλιστεί ότι η φροντίδα αντιμετωπίζει όλες τις πτυχές της ευημερίας, συνιστάται συστηματικός έλεγχος για δυσφορία και ανάγκες υποστηρικτικής φροντίδας (Schouten et al. 2019). Μια μελέτη σχετικά με την κατανόηση της ασθένειάς τους από τους ασθενείς με NF1, ιδίως την αξιολόγηση του κινδύνου για καλοήθεις και κακοήθεις όγκους (Granstrom et al. 2014) έδειξε ότι οι εξηγήσεις σχετικά με τους κινδύνους και τα ευρήματα έπρεπε να επαναλαμβάνονται ασυνήθιστα συχνά πριν ο ασθενής τα αντιληφθεί (Granstrom et al. 2014).

Q3. Ποιες ψυχοκοινωνικές και νευροψυχολογικές εκτιμήσεις χρησιμοποιούνται σε άτομα με NF1?	Η NF1 μπορεί να προκαλέσει σημαντικές διαταραχές στη συμπεριφορά και στο γνωστικό επίπεδο. Περίπου το 75% των παιδιών με NF1 διατρέχουν κίνδυνο χαμηλής επίδοσης στο σχολείο (Krab et al. 2008), το 80% πάσχει από τουλάχιστον έναν τύπο γνωστικής διαταραχής και το 40% πληροί τα κριτήρια για ΔΕΠΥ (Payne et al. 2019). Τυπικές δυσκολίες περιλαμβάνουν αναπτυξιακές καθυστερήσεις σε διάφορους τομείς, προβλήματα προσοχής, δυσκολίες στην οπτική αντίληψη, ψυχοκοινωνικές αλληλεπιδράσεις και μειωμένη ποιότητα ζωής (Krab et al. 2008, Lehtonen et al. 2013, Ejerskov et al. 2015, Vranceanu et al. 2015). Το άγχος που προκαλείται από την πάθηση μπορεί επίσης να επηρεάσει το ευρύτερο οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον (Lehtonen et al. 2013, Esposito et al. 2014). Συνεπώς, η ολοκληρωμένη ψυχοκοινωνική παρακολούθηση είναι απαραίτητη για να είναι δυνατή η άμβλυνση των επιπτώσεων αυτών των δυσκολιών (Ferner 2007, Bergqvist et al. 2020). Δεδομένου ότι προκύπτουν διαφορετικές προκλήσεις ανάλογα με την ηλικία και το στάδιο της ζωής, οι ψυχοκοινωνικές αξιολογήσεις απαιτούνται σε διάφορα χρονικά σημεία και είναι ύψιστης σημασίας, ιδίως κατά τη διάρκεια κρίσιμων αναπτυξιακών φάσεων (π.χ. εγγραφή στο σχολείο). Εκτός από την τυπική διάγνωση, η εξέταση θα πρέπει πάντα να βασίζεται στο ατομικό ερώτημα και είναι σημαντικό να συμπεριλαμβάνεται το βάρος για όλη την οικογένεια. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες παθήσεις, θα ήταν σκόπιμο να ρωτάτε και να ελέγχετε για ψυχολογική δυσφορία σε κάθε ραντεβού στην κλινική, και να εξετάζετε το ενδεχόμενο μιας νευροψυχολογικής αξιολόγησης όπου υπάρχουν ιδιαίτερες ανησυχίες σχετικά με τη γνωστική ανάπτυξη, οι οποίες μπορεί να είναι πιο έντονες σε περιόδους μετάβασης (π.χ. έναρξη σχολείου, μετάβαση στο γυμνάσιο, νεαρός ενήλικας που φεύγει από το σπίτι).
Q4. Ποιος ο σκοπός της ψυχολογικής εκπαίδευσης?	Ο στόχος της ψυχολογικής εκπαίδευσης είναι να δώσει μια καλύτερη κατανόηση του νοσήματος, των αιτιών και των συνεπειών του, καθώς επίσης και των πιθανών θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να βοηθήσεις τις οικογένειες να αναπτύξουν υποστηρικτικές στρατηγικές αντιμετώπισης. Υπάρχει μια καλή βάση δεδομένων και συναίνεση ειδικών ότι οι ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενίσχυση της γνώσης, της κατανόησης, της επικοινωνίας και του αισθήματος ελέγχου σχετικά με χρόνιες παθήσεις έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές για παιδιά και εφήβους και τα μέλη των οικογενειών τους. Για παράδειγμα, το «Ψυχοκοινωνικά Πρότυπα Φροντίδας για τον Καρκίνο της Παιδικής Ηλικίας» (Wiener et al. 2015) διατύπωσε ένα πρότυπο σχετικά με την ψυχολογική εκπαίδευση, βάσει 23 δημοσιεύσεων που αναλύθηκαν, οι περισσότερες από τις οποίες διαπίστωσαν ότι οι ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις ήταν καλά αποδεκτές και θεωρήθηκαν χρήσιμες από τους ασθενείς και τα μέλη της οικογένειάς τους, και ότι οι διαδραστικές προσεγγίσεις προσαρμοσμένες στις ατομικές ανάγκες ήταν σε θέση να αυξήσουν τη γνώση της ασθένειας και το αίσθημα ελέγχου ειδικότερα (A. L. Thompson et al. 2015). Σε μια σταδιακή προσέγγιση φροντίδας για τις ψυχοκοινωνικές ανάγκες, η προσφορά ψυχολογικής εκπαίδευσης (γραφτό υλικό, ψηφιακοί πόροι ή ομαδικές ή ατομικές συνεδρίες) θα ήταν συνήθως η πρώτη παρέμβαση που προσφέρεται πριν εξεταστεί η ανάγκη για πιο εντατικές και εξατομικευμένες παρεμβάσεις, όπως περιγράφονται παρακάτω. Μια οργάνωση ασθενών μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην απάντηση ερωτήσεων μέσω ενός περιφερειακού δικτύου ή γραμμής βοήθειας, αναπτύσσοντας και παρέχοντας εκπαιδευτικό υλικό για άτομα με NF1 και για όσους βρίσκονται στο δίκτυό της. Μέσω της ιστοσελίδας της, μέσω περιφερειακών συναντήσεων και συναντήσεων ασθενών, μια οργάνωση ασθενών μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ψυχολογική εκπαίδευση.

Q5. Ποιοι τύποι ψυχοκοινωνικής παρέμβασης υπάρχουν για τα άτομα με NF1?

Χρόνιος πόνος

Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τόσο οι προσεγγίσεις Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (CBT) όσο και η θεραπεία αποδοχής και δέσμευσης βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και μειώνουν την αναπηρία σε άτομα με χρόνια πόνο (Williams et al. 2020). Οι Martin et al. έχουν εξετάσει συγκεκριμένα τη θεραπεία αποδοχής και δέσμευσης σε νέους με NF1 (Martin et al. 2016). Τα διαγνωστικά, διεπιστημονικά προγράμματα διαχείρισης πόνου μπορεί να είναι κατάλληλα για άτομα με πόνο ως συνέπεια της NF1 (Williams 2019).

Ορατές διαφορές στην εμφάνιση

Υπάρχει μια καλή βάση τεκμηρίωσης για τις προσεγγίσεις Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (ΓΣΘ) για τη μείωση του άγχους και τη βελτίωση της αυτοπεποίθησης σε άτομα με ορατές διαφορές στην εμφάνιση (A. Thompson et al. 2001, Rumsey et al. 2004), με την προσέγγιση να περιγράφεται λεπτομερώς στο εγχειρίδιο των Clarke et al. (Clarke et al. 2013) και μια διαδικτυακή παρέμβαση στην αγγλική γλώσσα διαθέσιμη (Bessell et al. 2012). Άλλοι πόροι στον τομέα είναι διαθέσιμοι από το Κέντρο Έρευνας Εμφάνισης στο Ηνωμένο Βασίλειο.. (<https://www1.uwe.ac.uk/hls/research/appearanceresearch/research.aspx>)

Καρκίνος

Υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφία σχετικά με τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις του καρκίνου και τις παρεμβάσεις για την υποστήριξη ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία για κακοήθεια ή που ανησυχούν για πιθανές μελλοντικές κακοήθειες. Οι Curran et al. (Curran et al. 2017) εξέτασαν την έρευνα σχετικά με το άγχος στον καρκίνο και πρότειναν ένα μοντέλο για να το εξηγήσουν και να καθοδηγήσουν τις παρεμβάσεις, και οι Grassi et al. (Grassi et al. 2017) εξέτασαν την πρόσφατη βάση δεδομένων για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

Κόπωση

Η κόπωση είναι πολύ συχνή στην NF1 και δεν είναι ακόμη σαφής η σχέση μεταξύ της κόπωσης και της ανάπτυξης του όγκου. Δεδομένου ότι η κόπωση είναι τόσο διαδεδομένη, πιθανώς υπάρχουν περισσότερες αιτίες που πρέπει να ληφθούν υπόψη παράλληλα με την ανάπτυξη του όγκου, όπως ο πόνος, τα προβλήματα ύπνου, τα κινητικά προβλήματα, τα προβλήματα προσοχής ή τα συναισθηματικά προβλήματα. Υπάρχει κάποια υποστήριξη για την αποτελεσματικότητα των ψυχολογικών παρεμβάσεων για την κόπωση μετά από θεραπεία καρκίνου (Corbett et al. 2019).

Ζώντας με μια μακροχρόνια κατάσταση

Η αμοιβαία σχέση μεταξύ ψυχικής και σωματικής υγείας, καθώς και η βάση δεδομένων για τη χρησιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων σε άτομα με μακροχρόνιες παθήσεις είναι καλά τεκμηριωμένη (England. 2008, Naylor 2012). Οι αρνητικές πεποιθήσεις σχετικά με την έλλειψη ελέγχου και τον κίνδυνο είναι κοινά θέματα και υπάρχει αρκετά μεγάλη βιβλιογραφία σχετικά με το πώς οι πεποιθήσεις για την υγεία, οι δεξιότητες αντιμετώπισης και η δυσανεξία στην αβεβαιότητα μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής σε άτομα που ζουν με μια ποικιλία μακροχρόνιων παθήσεων (Carobianco et al. 2020, Knowles et al. 2020). Υπάρχει μια σειρά ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων που έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν σε στοιχεία αυτού, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής εκπαίδευσης, των προγραμμάτων αυτοδιαχείρισης (Kulinski et al. 2014), της αύξησης των δεξιοτήτων αντιμετώπισης και της αυτοαποτελεσματικότητας, καθώς και των προσεγγίσεων διαχείρισης άγχους και ενσυνειδητότητας (Dugas et al. 1998, Graham et al. 2016). Εντός του NF1 υπάρχουν στοιχεία για τη χρησιμότητα των προσεγγίσεων νου-σώματος (Vranceanu et al. 2014, Vranceanu et al.

2016).

Εθελοντικός τομέας και πρόσβαση σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας

Κατά την αξιολόγηση ενός ατόμου με NF1, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι παραπάνω παράγοντες και ο αντίκτυπος των όγκων στην ποιότητα ζωής και την ψυχική υγεία. Ιδανικά, μια διεπιστημονική ομάδα θα περιλαμβάνει επαγγελματίες με εξειδίκευση στην ψυχική υγεία, οι οποίοι θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διατύπωση των δυσκολιών ενός ασθενούς και να προσφέρουν μια κατάλληλη παρέμβαση, αλλά σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχουν και άλλες συνδεδεμένες υπηρεσίες που θα ήταν κατάλληλες (για παράδειγμα, υπηρεσίες για τον καρκίνο, υπηρεσίες για χρόνια πόνο ή υπηρεσίες που στοχεύουν ειδικά σε οποιαδήποτε μακροχρόνια πάθηση). Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν υπηρεσίες του εθελοντικού ή φιλανθρωπικού τομέα, όπως οργανώσεις ασθενών, που θα μπορούσαν επίσης να προσφέρουν μια σειρά από πόρους και μερικές φορές παρεμβάσεις.

10. ΤΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΟΥΝ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ?

Σε αυτήν την παράγραφο συγκρίνουμε τις συστάσεις μας με άλλες υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση του όγκου στο NF1. Επομένως, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους στο Pubmed: (neurofibromatosis type 1 [MeSH Terms]) AND (Neurofibromatosis type 1) AND ((guidelines) OR (recommendations) OR (care)) NOT clinical trial. Συνολικά 167 άρθρα βρέθηκαν δημοσιευμένα τα τελευταία 5 χρόνια. Εξαιρέθηκαν 10 άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα ή δεν ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο. Ειδικές για εκδηλώσεις οδηγίες ή συστάσεις αναφέρθηκαν σε 99 άρθρα, ενώ 47 άρθρα περιλάμβαναν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NF1, διαγνωστικά κριτήρια και χαρακτηριστικά του NF1, θεραπεία όγκου με αναστολέα MEK, μοριακό έλεγχο και γενετική συμβουλευτική, πόνο, επικράτηση του NF1, προκλήσεις της διεπιστημονικής ομάδας ειδικής για το NF1 και της ψυχοκοινωνικής λειτουργίας των ασθενών με NF1, της οικογένειας και των γύρω ανθρώπων. Συνολικά, έμειναν 10 άρθρα που αναφέρουν τη διαχείριση όλων των πιθανά σχετιζομένων με NF1 εκδηλώσεις. Από τα 10 άρθρα, επιλέξαμε μία ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή από τη Γαλλία (Bergqvist et al. 2020) και μία από το Ηνωμένο Βασίλειο (Ferner 2007), μία από τις ΗΠΑ (Stewart et al. 2018) και μία με διεθνείς συνεργασίες (Gutmann et al. 2017). Επιπλέον, προσθέσαμε επίσης τις οδηγίες διαχείρισης για NF1 σε παιδιά για σύγκριση με τις οδηγίες για ενήλικες (Evans et al. 2017, Miller et al. 2019). Τα κενά στις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τις εκδηλώσεις όγκων σχετιζομένων με NF1 και η έλλειψη συναίνεσης σχετικά με ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές υπογραμμίζουν την ανάγκη για μια ενιαία ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή για τη διαχείρισή τους. Overall, this left us with 10 articles reporting on the management of all possible NF1-related manifestations.

Οι κατευθυντήριες γραμμές συμφωνούν ως επί το πλείστον σε τρόπους επιτήρησης και παρακολούθησης για εκδηλώσεις όγκου που σχετίζονται με το NF1, αλλά διαφέρουν μεταξύ άλλων ως προς τα κατώφλια για την ηλικία και τα μεσοδιαστήματα. Bergqvist et al. (Bergqvist et al. 2020) ήταν πιο σαφείς σχετικά με τις συστάσεις για το ρόλο της ακτινοθεραπείας σε μη-OPGs σε ενήλικες, τη φαρμακευτική θεραπεία για πλεγματοειδές νευρίνωμα και ενσωμάτωσε ορισμένους προγνωστικούς παράγοντες για το MPNST. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές, η κατευθυντήρια γραμμή ERN GENTURIS αντιμετωπίζει συγκεκριμένα εκδηλώσεις όγκων σχετιζομένων με NF1, όπως πλεγματοειδή νευρινώματα του κόγχου και περικογχικά, και το φαιοχρωμοκύτωμα και το παραγαγγλίωμα. Επιπλέον, παρέχουμε πιο σαφείς και λεπτομερείς

συστάσεις για τη διαχείριση/θεραπεία του GIST, των γλωμαγγειωμάτων των δακτύλων, του JMML και του φαιοχρωμοκυτώματος στο NF1, οι οποίες σε άλλες οδηγίες είτε παραλείπονταν ή αναφέρονταν συνοπτικά. Σκοπός μας ήταν να ευαισθητοποιήσουμε την γνώση στην ενδεχόμενη ανάπτυξη αυτών των σπάνιων ογκολογικών επιπλοκών στους ασθενείς με NF1. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη προσοχής στις ψυχοκοινωνικές ανάγκες και υποστήριξη στο πλαίσιο της φροντίδας του καρκίνου. Η προσθήκη ψυχολόγου στην διεπιστημονική ομάδα και η συμβουλευτική της διεπιστημονικής ομάδας όταν συνιστάται, αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση των ογκολογικών εκδηλώσεων στην NF1.

	Γαλλικές οδηγίες (PNDS) (Bergqvist et al. 2020)	Κατευθυντήριες γραμμές HB (NHS) και ΗΠΑ (Ferner 2007)	Κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ (Gutmann et al. 2017)	Κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ (Stewart et al. 2018)	Παιδιατρική Φροντίδα NF1 (Έβανς et al. 2017, Μυλωνάς et al. 2019)	ERN GENTURIS -κατευθυντήριες γραμμές (EE) Η κατευθυντήρια γραμμή συμφωνεί κυρίως σε τρόπους επιτήρησης και παρακολούθησης, αλλά διαφέρει μεταξύ άλλων στα κατώτατα όρια για ηλικία και διαστήματα. Αυτές οι διαφορές απεικονίζεται με μπλε.
Γενική προσέγγιση						
Κλινική επιτήρηση	Ενήλικες υψηλού κινδύνου και παιδιά: ετήσια αξιολόγηση από NF1 ειδικό. NF1 ασθενείς χωρίς υψηλού κινδύνου ή επιπλοκές θα πρέπει να επισκέπτεστε τον ειδικό NF1 κάθε 2 έως 3 χρόνια, με οι υπόλοιπες επισκέψεις που πραγματοποιούνται ετησίως με γιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης, Δερματολόγος, ή παιδίατρος.	Παιδιά με μη επιπλεγμένη νόσο ετησίως. Νέοι ενήλικες ηλικίας 16-25 ετών χρόνια συμβουλευτική και εκπαίδευση. Οι ενήλικες είχαν την ευκαιρία της ετήσιας εκτίμησης. Η παρακολούθηση μετά τα μέσα της δεκαετίας των 20 εξαρτάται από την προτίμηση του ασθενούς και τη σοβαρότητα της νόσου.	Παιδιά αξιολογούνται ετησίως σε πολυεπιστημονική κλινική. Ετήσια αξιολόγηση ενηλίκων από διεπιστημονική ομάδα.	Δυνατά ενθαρρύνεται η αξιολόγηση και ο συντονισμός της φροντίδας από εξειδικευμένη κλινική NF1.	Μόνο συγκεκριμένη εκδήλωση αναφέρεται.	Με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης ογκολογικής επιπλοκής της NF1, συνιστάται συστηματική κλινική αξιολόγηση από NF1 ειδικούς σε τακτά χρονικά διαστήματα Κατ' ελάχιστον ετησίως σε παιδιά επάνω να 10 χρόνια Κατ'ελάχιστον μία φορά κάθε δυο χρόνια σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας από 10 χρόνια Τουλάχιστον μία φορά κάθε 3 χρόνια σε ενήλικες Κατά την διάρκεια μετάβασης (εφηβική ηλικία σε ενηλικίωση) μπορεί να απαιτείται συχνή συστηματική κλινική αξιολόγηση (rec 1)
OPG						
Κλινική επιτήρηση	Ετήσιος παιδοοφθαλμολογική παρακολούθηση, στο τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 13 ετών.	Παιδιά < 7 ετών θα πρέπει να έχουν ετήσια οπτική οξύτητα και βυθοσκόπηση αναζητώντας για ωχρότητα και ανύψωση οπτικού δίσκου. Ετήσιος έλεγχος από ορθοπτικό (οπτομέτρη) έως 16 ετών και στη συνέχεια κάθε 2 χρόνια.	Παιδιά ≤ 10 ετών ηλικίας θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρεις ετήσιες οφθαλμολογικές εξετάσεις για εκτίμηση για σημεία OPG. Περιοδικές οφθαλμολογικές αξιολογήσεις σε αυξανόμενα διαστήματα μετά 10 χρόνια του ηλικία.	Δεν αναφέρεται.	Ετήσια παιδιατρική οφθαλμολογική παρακολούθηση Συχνότερη παρακολούθηση ή χρήση διαγνωστικής απεικόνισης καλύτερα να γίνεται από τον οφθαλμίατρο και τακτικούς γιατρούς του ασθενούς.	Για παιδιά έως την ηλικία των 8 ετών χωρίς γνωστό OPG, οφθαλμολογική εκτίμηση (βλέπω rec 1-3) πρέπει να επαναλαμβάνεται ετησίως (κάθε έξι μήνες εάν είναι εφικτό). (rec 5) Σε παιδιά > 8 ετών χωρίς γνωστό OPG συνιστάται επίσημος ετήσιος οπτικός έλεγχος μέχρι την ενηλικίωση. Διαγνωστική αξιολόγηση με οφθαλμίατρο είναι επίσης ενδείκνυται σε εκείνους με νέα οπτικά συμπτώματα. (rec 6) Μη φυσιολογική, μη ολοκληρωμένη ή αναξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα. (rec 7)

Περιεχόμενο της αξιολόγησης	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Η κλινική εκτίμηση για OPG πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά από διάγνωση ή υποψία NF1 στην παιδική ηλικία. Η βασική οφθαλμολογική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται κατά την παρουσίαση ανεξαρτήτως ηλικίας. (rec 1) Η κλινική αξιολόγηση για OPG θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο παιδο (νευρο-) οφθαλμίατρο ή από έχοντα ισοδύναμη εμπειρία στην αξιολόγηση οπτικών αλλαγών που σχετίζονται με την NF1. (rec 2) Η κλινική εκτίμηση για OPG πρέπει να συμπεριλαμβάνει κατάλληλη για την ηλικία αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας, οπτικών πεδίων, εξέταση της κόρης, οφθαλμολογικών κινήσεων και εμφάνισης οπτικού δίσκου. (rec 3) Η εκτίμηση με RNFL και OCT είναι χρήσιμη και θα πρέπει να γίνεται οποτεδήποτε. (rec 4)
Απεικόνιση	Ο MRI προληπτικός έλεγχος δεν συνιστάται.	Ο MRI προληπτικός έλεγχος δεν συνιστάται.	Τα OPG θα πρέπει να παρακολουθούνται με σειριακές MRIs και οφθαλμολογικές εξετάσεις, συνήθως κάθε 3 μήνες για το 1 ^ο έτος.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Απεικόνιση για OPG με MRI πρέπει να γίνεται σε άτομα όπου η οφθαλμολογική εξέταση είναι ενδεικτική για OPG και σε παιδιά >2 ετών με επαναλαμβανόμενη ασαφή ή αναξιόπιστη οφθαλμολογική εξέταση. (rec 7)
Θεραπεία	Συμπτωματικοί όγκοι με κλινικά σημαντική ανάπτυξη και προοδευτική απώλεια όρασης .	Συμπτωματικό OPG	Η θεραπεία ξεκινά όταν υπάρχει ξεκάθαρη ακτινογραφική εξέλιξη της ασθένειας	Δεν αναφέρεται.	Συμπτωματικοί όγκοι με κλινικά σημαντική ανάπτυξη και προοδευτική απώλεια όρασης.	Κάθε ασθενής με NF1 που έχει διαγνωστεί με συμπτωματική OPG πρέπει λαμβάνει παραπομπή για εκτίμηση από μονάδα με εμπειρία στην παρακολούθηση και διαχείριση του NF1-OPG. (rec 8) Κάθε ασθενής με NF1 που έχει διαγνωστεί με συμπτωματικό OPG θα πρέπει λαμβάνει επείγουσα παραπομπή για εκτίμηση από μονάδα με εμπειρία στην διαχείριση του NF1-OPG. (rec 9)
	Χημειοθεραπεία (βινκριστίνη και καρβοπλατίνη)	Χημειοθεραπεία (βινκριστίνη και καρβοπλατίνη)	Χημειοθεραπεία (βινκριστίνη και καρβοπλατίνη)	Δεν αναφέρεται.	Χημειοθεραπεία (βινκριστίνη και καρβοπλατίνη)	Παραπομπή σε μονάδα με εμπειρία στη διαχείριση του NF1-OPG (rec 9) Ένας διεπιστημονικός οδηγός ομάδας για τους κατάλληλους θεραπευτικούς παράγοντες. (θεραπεία εκλογής: χημειοθεραπεία με βινκριστίνη και καρβοπλατίνη.)
	Δεν συνιστάται η ακτινοθεραπεία .	Χειρουργική επέμβαση για σοβαρή πρόπτωση ή debulk εκτεταμένη χιασματικά γλοιώματα. Ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται.	Δεν συνιστάται η ακτινοθεραπεία .	Δεν αναφέρεται.	Ακτινοθεραπεία και χειρουργική συνήθως αντενδείκνυνται .	Παραπομπή σε μονάδα με εμπειρία στη διαχείριση του NF1-OPG. (rec 9) Ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται / συνήθως αντενδείκνυται.

Μη OPG (χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοίωμα εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης) στα παιδιά						
Κλινική επιτήρηση και αξιολόγηση	Νευρολογική αξιολόγηση νωρίς στη ζωή. Συνιστάται η παρακολούθηση για ασυμπτωματικό γλοίωμα.	Νευρολογική εξέταση κατά τη διάρκεια ετήσια αξιολόγησης.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Παιδιά με NF1 και γνωστή βλάβη παρακολουθούνται για ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων.	Οικογένειες με παιδιά με NF1 πρέπει είναι εκπαιδευμένες σχετικά με πιθανά συμπτώματα και σημεία εγκεφαλικών όγκων. (rec 1) Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να έχει τη μορφή λήψης ιστορικού ασθενούς και εξέτασης για σημεία όγκων εγκεφάλου και πρέπει να γίνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη από τη διάγνωση. (rec 2) Διαγνωστικός απεικονιστικός έλεγχος ρουτίνας για μη-OPG, σε παιδιά που είναι καλά δεν ενδείκνυται. Ερευνητική απεικόνιση θα πρέπει να γίνεται σε παιδί με κλινικός υποψία όγκου στον εγκέφαλο. (rec 3)
Θεραπεία	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Παιδιά με όγκους που προκαλούν νευρολογικά σημεία ή τα συμπτώματα μπορεί να απαιτούν VP shunt, χειρουργική επέμβαση, εκτομή ή χημειοθεραπεία.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Το συμπτωματικό μη-OPG σε παιδιά με NF1 θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο με το σποραδικό μη-OPG στα παιδιά χωρίς NF1. Η διεπιστημονική ομάδα πρέπει να οδηγεί τους κατάλληλους θεραπευτικούς παράγοντες στο πλαίσιο NF1. Ακτινοθεραπεία πρέπει είναι αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν, και δεν ενδείκνυται σε γλοίωμα χαμηλού βαθμού, ενώ αναγνωρίζεται ότι μπορεί να είναι σημαντική θεραπευτική επιλογή σε γλοίωμα υψηλού βαθμού. (rec 4)
Μη OPG χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοίωμα εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης σε ενήλικες						
Κλινική επιτήρηση	Τακτική νευρολογική εξέταση.	Νευρολογική εξέταση κατά τη διάρκεια της ετήσιας αξιολόγησης.	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	MRI εγκεφάλου ενδείκνυται ανάλογα με την οξύτητα των συμπτωμάτων αλλά όχι απαραίτητα αν οι πονοκέφαλοι ελέγχονται εύκολα και εάν η νευρολογική εξέταση είναι φυσιολογική. MRI εγκεφάλου συνιστάται στο παρουσίαση νέου επεισοδίου σπασμών	Ασθενείς με NF1, οι φροντιστές και οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψής τους θα πρέπει είναι ενημερωμένοι για ενδεχόμενα συμπτώματα και σημάδια των όγκων του εγκεφάλου με τρόπο κατάλληλο για τον μεμονωμένο ασθενή. (rec 1) Η κλινική αξιολόγηση πρέπει να έχει τη μορφή εξέτασης για σημάδια όγκου εγκεφάλου σε κάθε κλινική επίσκεψη. (rec 2) Απεικόνιση ανίχνευσης για γλοιώματα πρέπει να γίνεται στην ηλικία μετάβασης στην ενήλικη ζωή για όλους τους ασθενείς με NF1 και θα πρέπει να γίνεται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με σκιαγραφικό. Απεικονιστική διερεύνηση θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται μετά από νέα συσχετισμένα συμπτώματα ή θετικά ευρήματα φυσικής εξέτασης. (rec 3)

Θεραπεία και παρακολούθηση	Χειρουργική Χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη & βινκριστίνη) για γλοιώματα με πρόοδο νόσου και συμπτώματα Ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται	Χειρουργική Χημειοθεραπεία Ακτινοθεραπεία Δεν συνιστάται.	Πολλα γλοιώματα δεν απαιτούν θεραπεία και παρακολουθούνται ετησίως με MRI. Επι συμπτωμάτων, Χειρουργική εξαίρεση ή χημειοθεραπεία	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Τα τυχαία ανιχνευμένα γλοιώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται με απεικόνιση όπως τα σποραδικά τυχαία γλοιώματα, με ένα πρώτο μεσοδιάστημα 3 μηνών, και εάν είναι σταθερά ασυμπτωματική νόσος, τα διαστήματα μπορεί να παραταθούν. (rec 4)
Πλεγματοειδή νευρινώματα						
Κλινική επιτήρηση	Volumetric whole body MRI	Volumetric whole body MRI	Volumetric whole body MRI	Volumetric whole body MRI	Μαγνητική τομογραφία όλου του σώματος για εντόπιση και μέγεθος, PET-CT για κακοήγη εξαλλαγή.	Κλινική εκτίμηση γίνεται με παρατήρηση, ψηλάφηση και νευρολογική εξέταση και πρέπει να γίνεται από κλινικούς γιατρούς με εμπειρία στην NF1 σε κάθε επίσκεψη (rec 1 και 2) Απεικόνιση με WB-MRI για παρακολούθηση πλεγματοειδών νευροϊνωμάτων θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον κατά τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενήλικη για την αξιολόγηση του εσωτερικού φορτίου όγκων ως δείκτη ανάπτυξης MPNST. Αξιολόγηση WB-MRI σε <u>μεγαλύτερη</u> συχνότητα μπορεί να ληφθεί υπόψη για ασθενείς υψηλού κινδύνου για MPNST. (rec 3) Η συχνότητα της επαναλαμβανόμενης απεικόνισης θα πρέπει να καθορίζεται σε ατομική βάση, καθοδηγούμενη από τη διεπιστημονική αξιολόγηση της ομάδας του επιπέδου κινδύνου για το άτομο. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνότερης αξιολόγησης για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για MPNST. Σε απουσία εσωτερικών νευροϊνωμάτων στην WB-MRI στην ενηλικίωση, απαιτείται μόνο κλινική εκτίμηση. (rec 4) Τα συμπτωματικά πλεγματοειδή νευροϊνώματα απαιτούν αυξημένη παρακολούθηση σε μικρότερα διαστήματα για ANNUBP/MPNST. Μετά προσεκτική εκτίμηση, αποφασίζεται η χρήση ¹⁸ FDG PET MRI (προτιμάται) ή ¹⁸ FDG PET CT σε συνδυασμό με κλινική αξιολόγηση και μαγνητική τομογραφία στη διαγνωστική διαδικασία, πριν συζητηθεί η ανάγκη για βιοψία. (rec 6)

Θεραπεία						Η διαχείριση του πλεγματοειδούς νευρινώματος πρέπει είναι αποφασίζεται και εκτελείται από διεπιστημονική ομάδα με εξειδίκευση σε NF1. (rec 9) Σε άτομα με πλεγματοειδή νευρινώματα θα πρέπει να προσφέρονται ψυχολογική υποστήριξη στις αποφάσεις της διαχείρισης (αναθ 10)
	Ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται	Ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται	Ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται	Ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται	Δεν αναφέρεται.	Η ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται.
	Χειρουργική εκτομή ως θεραπεία πρώτης γραμμής. ωστόσο, συμβουλές ειδικών θα πρέπει να αναζητηθούν από έμπειρους χειρουργούς.	Συμβουλή από έμπειρους σε όγκους μαλακών ιστών ή πλαστικούς χειρουργούς είναι απαραίτητη πριν την εξαίρεση. Διαχείριση πόνου	Διαχείριση πόνου και χειρουργική εκτομή σε χειρουργικά εξαιρεσίμους όγκους για σχετιζόμενη νοσηρότητα ή εξέλιξη του όγκου.	Ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης πλέγματοειδούς νευρινώματος Το νευροϊνωμα μπορεί να έχει σημαντική διεγχειρητική ανάγκη μετάγγισης, δεδομένων των προκλήσεων της διατήρησης επαρκούς Αιμόστασης αυτών των όγκων.	Χειρουργική	Για συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, χειρουργική εξαίρεση είναι η μόνη θεραπεία που μπορεί ενδεχομένως να θεραπεύσει τον όγκο. Η χειρουργικής εξαίρεσης του πλεγματοειδούς νευρινώματος θα πρέπει να εξετάζεται. (rec 7)
	Σελουμετινίμπη	Δεν αναφέρεται.	Βιολογικά στοχευμένες θεραπείες (όπως αναστολείς mTOR, imatinib και επιλεκτική MEK αναστολείς). Σελουμετινίμπη	Δεν αναφέρεται.	Δεν αναφέρεται.	Εάν αποτελεί μέρος της τυπικής εθνικής φροντίδας, μπορεί να ληφθούν υπόψη αναστολείς MEK ως θεραπεία επιλογής για συμπτωματικά πλεγματοειδή νευροϊνώματα και μη εγχειρήσιμα συμπτωματικά νευροϊνώματα. (rec 8)

MPNST και ANNUBP						
Συμπτώματα που υποδηλώνουν MPNST	- επίμονος, ουσιαστικός ή δύσκολο να ελεγχθεί πόνος - νέο νευρολογικό έλλειμμα - ταχεία αύξηση στο μέγεθος - αλλαγή στη συνοχή του από μαλακό σε σκληρό	- επίμονος πόνος - πόνος που διαταράσσει τον ύπνο - νέο ή ανεξήγητο νευρολογικό έλλειμμα - διαταραχή σφιγκτήρων - αλλοίωση στην υφή (από μαλακός σε σκληρό) - ταχεία αύξηση στο μέγεθος	- σκληρά - ταχέως αναπτυσσόμενα νευροϊνώματα - επίμονος ή νυχτερινός πόνος - νευρολογικό έλλειμμα	- πόνος - ταχεία ανάπτυξη - νευρολογικά συμπτώματα - εντω βάθει θέση πλεγματοειδούς νευρινώματος στον κορμό	- επίμονος πόνος - ταχεία ανάπτυξη - αλλαγή στη συνοχή (π.χ. από μαλακό και εύκαμπτο να εταίρεια και δύσκολο)	Κλινική εκτίμηση για MPNST πρέπει συνίσταται του αξιολογώντας τα εξής: - Ανάπτυξη όγκου: ταχεία αύξηση στο μέγεθος ή αλλαγή στο ρυθμό ανάπτυξης ή ενός υπάρχοντος πλεγματοειδούς νευροϊνώματος. - Πόνος: νέος και επίμονος, νυκτερινός, σημαντικός πόνος / πόνος που είναι δύσκολο να ελεγχθεί. - Νέο κινητικό έλλειμμα, αισθητηριακό έλλειμμα που σχετίζεται με οποιοδήποτε νευροϊνώμα ή περιφερειακό νεύρο. Αυτό περιλαμβάνει λειτουργία της ουροδόχου κύστης, διαταραχή του εντέρου, προβλήματα κατάποσης και δυσκολία στην αναπνοή. - Συνοχή όγκου: ανάπτυξη σκληρού οζιδίου σε προηγούμενης μαλακό πλεγματοειδές νευρίνωμα. Άτομα με NF1 και κάθε ένα από τα παραπάνω θα πρέπει να ερευνώνται για MPNST. (rec 2)
Παράγοντες κίνδυνου για ανάπτυξη MPNST	- μεγάλο εσωτερικό φορτίο νευρινωμάτων - πολυάριθμα υποδόρια νευρινώματα - άτυπα νευρινώματα - νευροινωματώδης νευροπάθεια	- Μετά ακτινοθεραπεία - Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας - πλήρες έλλειμμα γονιδίου - πολλαπλά υποδόρια νευρινώματα - νευροινωματώδης νευροπάθεια	- μεγάλο εσωτερικό φορτίο νευρινωμάτων - πολυάριθμα υποδόρια νευρινώματα - άτυπα νευρινώματα - νευροινωματώδης νευροπάθεια - προηγούμενη ακτινοθεραπεία - Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό MPNSTs - Μικροελλείμματα NF1	Γενετικά μικροελλείμματα NF1, Προηγηθείσα ακτινοθεραπεία	Δεν αναφέρεται.	Οι εξής ομάδες NF1 πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου ανάπτυξης MPNSTs: - NF1 μικροελλείμματα που επηρεάζουν το SUY12 - missense variants που επηρεάζουν τα κωδόνια 844-848 - προηγούμενο ANNUBP - υψηλό εσωτερικό φορτίο στην ολόσωμη MRI ή ευμεγέθη ή πολλαπλά πλεγματοειδή νευρινώματα σε απουσία ολόσωμης MRI - νευροινωματώδης νευροπάθεια - προηγηθείσα ακτινοθεραπεία - συγγενής με NF1 και MPNST
Παράγοντες πτωχής πρόγνωσης MPNSTs	- Εντόπιση: άκρα > κορμός - >1 πρωτοπαθής όγκος - μεγαλύτερο μέγεθος όγκου - κακοήθεια υψηλού βαθμού - Δραστικότητα τελομεράσης και υπερέκφραση TERT - γονομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα 10-, 16 και X	Δεν αναφέρονται	Δεν αναφέρονται	Δεν αναφέρονται.	Δεν αναφέρονται	Δεν αναφέρονται

Κλινική και απεικονιστική εκτίμηση	Η MRI βοηθά στον καθορισμό του μεγέθους και της θέσης Το ¹⁸ FDG PET ως δείκτης δυναμικής κακοήθειας χρησιμοποιώντας την οπτική εκτίμησης καθώς και ημιποσοτικές εκτιμήσεις με cut-off SUV. Επί υποψίας MPNST, οι ασθενείς εκτιμώνται και αντιμετωπίζονται από πολυεπιστημονική ομάδα	Το ¹⁸ FDG PET είναι χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη διαφοροποίηση του καλοήθους πλεγματοειδούς νευρινώματος από MPNST	Η MRI-guided or ¹⁸ FDG PET guided βιοψία υποστηρίζεται. Η MRI διαφοροποιεί τη θέση και την έκταση της βλάβης Το PET είναι το πιο ευαίσθητο και ειδικό μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο για MPNSTs	Ανίχνευση με στοχευμένη MRI. Το ¹⁸ FDG PET ανιχνεύει τον αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας	Η MRI για συμπτωματικά νευρινώματα. Το PET-CT για τη διαφοροποίηση καλοήθων NFs από MPNSTs	Όταν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα δείχνουν κακοήθεια, η διερεύνηση θα πρέπει να ξεκινήσει με τοπική μαγνητική τομογραφία. Πριν από τη χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μαγνητική τομογραφία και να πραγματοποιηθεί ¹⁸ FDG PET MRI (προτιμάται) ή ¹⁸ FDG PET CT χρησιμοποιώντας οπτική εκτίμηση και ημιποσοτικές αξιολογήσεις με cut-off τιμές πρόσληψης. (rec 3)
Θεραπεία	Πλήρης χειρουργική εξαίρεση με ελεύθερα όγκου εγχειρητικά όρια (3 cm αν είναι εφικτό). Επικουρική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία	Χειρουργική, επικουρική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία	ANNUBP: πλήρης εκτομή MPNST: πλήρης εξαίρεση με ελεύθερα όγκου εγχειρητικά όρια Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία Επικουρική χημειοθεραπεία παραμένει αμφιλεγόμενη Μεταστατικό MPNST: ανθρακυκλίνες	Χειρουργική εξαίρεση με ελεύθερα όρια Επικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε μη μεταστατικό MPNST μόνο όφελος	Ευρεία χειρουργική εκτομή (πρωτοπαθής) και επικουρικές θεραπείες όπως ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία	Σε περίπτωση υποψίας ANNUBP ή MPNST, συνιστάται η πρωτογενής εκτομή εάν είναι ασφαλής και εφικτή. Διαφορετικά, η ακτινολογικά (κατά προτίμηση ¹⁸ FDG PET MRI) διαγνωστική βιοψία θα πρέπει να καθοδηγείται. Αυτή η βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται με τη διακριτική ευχέρεια της διεπιστημονικής ομάδας , καθώς οι όγκοι μπορεί να είναι ετερογενείς, με την πιθανότητα και ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος χάνοντας τα κακοήθη τμήματα του όγκου (rec 3) Αποφάσεις θεραπείας, για αρχική χειρουργική επέμβαση ή/και (νεο)επικουρική χημειο- ή ακτινοθεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από έμπειρη διεπιστημονική ομάδα . (rec 6)
Παρακολούθηση	Κλινική εξέταση και απεικόνιση προσδιορίζει τη συχνότητα, θέση όγκου και ιστολογικό βαθμό. Παρακολούθηση ασθενών κάθε 3 μήνες για 3 χρόνια, μετά κάθε 6 μήνες για 2 έτη, μετά ετησίως.	Κλινική επιτήρηση	Δεν αναφέρεται	Κλινική επιτήρηση	Δεν αναφέρεται	Εάν ένα ANNUBP δεν μπορεί να υποβληθεί σε εκτομή με αποδεκτή νοσηρότητα, ο αρχικός έλεγχος με MRI πρέπει είναι διεξάγεται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Σε περίπτωση ανάπτυξης όγκου ή αύξησης των συμπτωμάτων, ο έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει ¹⁸ FDG PET MRI (προτιμάται) ή ¹⁸ FDG PET CT. Μετά από μια αρχική κλινική εκτίμηση, το διάστημα παρακολούθησης πρέπει να καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά του όγκου. (rec 8)

Κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα						
Κλινική παρακολούθηση	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Η κλινική αξιολόγηση των ασθενών με NF1 για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν κογχικό και περιογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, θα πρέπει να περιλαμβάνει φυσική εξέταση για βλεφαρόπτωση, πρόπτωση, οίδημα βλεφάρου, δυσπλασία κόγχου και/ή δυστοπία, παραμόρφωση του (περι)κογχικού σκελετού, παλμός του ματιού και στραβισμός. Η κλινική εξέταση της όρασης και των διαθλαστικών μέσων, οπτικών πεδίων, οφθαλμοκινητικότητας και συνεργασίας, και η αξιολόγηση του οπτικού δίσκου προς αποκλεισμό γλαυκώματος ή οπτικής νευροπάθειας θα πρέπει να αποτελούν βασικά βήματα στην εξέταση ασθενών με NF1 στους οποίους υπάρχει υποψία κογχικού ή περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος (rec 1) Η MRI εγκεφάλου και οφθαλμικών κόγχων θα πρέπει να γίνεται σε όλα τα παιδιά με υποψία κογχικού ή περικογχικού πλεγματοειδούς νευρινώματος. Οι αλληλουχίες με High-resolution MRI με και χωρίς σκιαγραφικό θα πρέπει να γίνονται σε κόγχο, πρόσωπο και σηραγγώδη κόλπο. Όποτε είναι εφικτό θα πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση στην ακτινοβολία από CT σε όλα τα παιδιά με NF1. (rec 2) Συμπτωματική κλινική πρόοδος σε γνωστό κογχικό ή περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, και νέα ευρήματα θα πρέπει να αποτελούν κύρια ένδειξη για απεικονιστικό έλεγχο και παρακολούθηση και αυτό πρέπει να γίνεται με MRI. (rec 3)
Θεραπεία	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Παθολογικά, μεμονωμένα ευρήματα μπορεί να είναι καθοριστικά για τη θεραπεία και πρέπει να λαμβάνονται από διεπιστημονική ομάδα. Εάν αποτελεί μέρος της βασικής εθνικής φροντίδας, μπορεί να χορηγηθούν αναστολείς MEK ως θεραπεία επιλογής σε συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα και μη εγχειρήσιμο συμπτωματικό πλεγματοειδές νευρίνωμα. (rec 8: πλεγματοειδές νευρίνωμα) Σε άτομα με κογχικό και περιογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, θα πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη στις αποφάσεις διαχείρισης (rec 4)

Δερματικό νευρίνωμα						
Κλινική επιτήρηση	Για σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και/ή αισθητική δυσφορία με δευτερεύουσες ψυχολογικές επιπτώσεις	Λεπτομερής εξέταση δέρματος	Δεν αναφέρεται.	Εμφανίζονται στην εφηβεία, αυξάνουν σε μέγεθος με την ηλικία και παρουσιάζουν περιόδους ταχείας ανάπτυξης κατά την εφηβεία και την κύηση. Μπορεί να είναι συμπτωματικά (ευαισθησία, αιμορραγία, κνησμός).	Δεν αναφέρεται	Η κλινική αξιολόγηση που περιλαμβάνει επισκόπηση και ψηλάφηση θα πρέπει να αρχίζει από τη διάγνωση της NF1 is και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κάθε κλινική επίσκεψη. (rec 1)
Θεραπεία	Οι θεραπείες πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν χειρουργική εκτομή και/ή αφαίρεση με λέιζερ CO ₂ . Θεραπείες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν αφαίρεση ραδιοσυχνότητας και ηλεκτροπηξία	Χειρουργική εξαίρεση για επώδυνες βλάβες ή δερματικό νευρίνωμα που προκαλεί συναισθηματική δυσφορία. Ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπιση, χειρουργική επέμβαση με λέιζερ ή ηλεκτροπηξία.	Η αντιμετώπιση του δερματικού νώματος περιλαμβάνει χειρουργική εξαίρεση, laser ablation για μικρές βλάβες, electrodesiccation, μαλακτικές κρέμες(ενυδατικά), camouflage make-up και ψυχολογική υποστήριξη.	Χειρουργική εκτομή, αφαίρεση με laser ή ηλεκτροπηξία	Χειρουργικής εκτομή από πλαστικό χειρουργό ή δερματολόγο Laser αφαίρεση και ηλεκτροπηξία	Η δυσφορία για τον ασθενή θα πρέπει να είναι η κύρια ένδειξη για θεραπεία. Όσον αφορά την αισθητική, οι επιπτώσεις είναι μοναδικές για κάθε άτομο και κάθε σύστημα υγείας έχει τις δικές του κριτήρια και κατώτατα όρια παρέμβασης, επομένως αυτό θα πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση με συζήτηση μεταξύ της πολυεπιστημονικής ομάδας και του ασθενή. (rec 2) Εξαίρεση πρέπει είναι με λέιζερ, χειρουργική, ηλεκτροπηξία ή με ραδιοσυχνότητες. Εάν αφαιρεθούν πολλαπλοί όγκοι, η ιστολογική εκτίμηση όλων των κλινικά προφανών μικρών δερματικών νευρινωμάτων δεν είναι απαραίτητη. (rec 3) Σε ασθενείς με δερματικά νευρινώματα θα πρέπει να προσφέρεται ψυχολογικής υποστήριξη. (rec 4)
GIST						
Επιτήρηση και θεραπεία	Πτωχή ανταπόκριση σε αναστολείς τυροσινικής κινάσης imatinib Πλήρης χειρουργική εκτομή	Διαχείριση από εξειδικευμένο κέντρο	Προκαλεί εντερική απόφραξη, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερική αιμορραγία. Πλήρης χειρουργική εξαίρεση, ωστόσο άτομα με υψηλού κινδύνου παράγοντες (μεγαλύτερο μέγεθος, ή αυξημένος μιτωτικός δείκτης) μπορεί να υποβληθούν σε επικουρική θεραπεία με imatinib	Δεν αναφέρεται	Το GIST προκαλεί γαστρεντερική αιμορραγία και κοιλιακό άλγος. Είναι σπάνιος στην παιδική ηλικία και δεν ανταποκρίνεται σε αναστολείς τυροσινάσης	Διερεύνηση για GIST γίνεται μόνο επί κλινικής υποψίας. (rec 1) Η κλινική υποψία τίθεται σε παρουσία γαστρεντερικής δυσφορίας, απώλειας βάρους, αναιμίας, γαστρεντερικής αιμορραγίας, κοιλιακού άλγους, ψηλαφητής κοιλιακής μάζας ή εντερικής απόφραξης. (rec 2) Εκτομή προτείνεται σε >2 cm ή συμπτωματικούς όγκους, καθώς υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας και ρήξης και κίνδυνος κακοήθειας με μετάσταση. (rec 3) Άτομα με τυχαία εύρημα GIST ασυμπτωματικό ΚΑΙ <2 cm διάμετρο θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μια φορά ετησίως με MRI κοιλίας (ή CT κοιλίας αν η μαγνητική τομογραφία δεν είναι δυνατή), για τουλάχιστον 5 χρόνια και στη συνέχεια ανά 2 χρόνια. (rec 4)

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα						
Επιτήρηση	Οι γιατροί θα πρέπει να διερευνούν για την παρουσία φαιοχρωμοκυττώματος και παραγαγγλιώματος όλους τους ασθενείς με NF1 και συμπτώματα περίσσειας κατεχολαμινών και υπέρτασης. Η διάγνωση βασίζεται στα επίπεδα πλάσματος ή/και ούρων των μετانهφρινών και της απεικόνισης κοιλίας	Δεν αναφέρεται	Όταν υπάρχει υποψία φαιοχρωμοκυττώματος, η διάγνωση βασίζεται στα επίπεδα των ελεύθερων μετانهφρινών στο πλάσμα και την MRI, σε συνδυασμό με λειτουργική απεικόνιση με σεσημασμένο 123I-metaiodobenzyl-guanidine.	Το φαιοχρωμοκύττωμα θα πρέπει να εξετάζεται σε υπερτασικούς ασθενείς με NF1 > 30 ετών, εγκύους, και/ή με παροξυσμική υπέρταση και/ή σχετιζόμενη με υπέρταση κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών ή εφίδρωση Βιοχημικός έλεγχος ή βασική απεικόνιση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν συνιστάται Μέτρηση των επιπέδων των ελεύθερων μετانهφρινών σε κλινικά ύποπτο φαιοχρωμοκύττωμα	Έλεγχος για φαιοχρωμοκύττωμα σε οξεία και δραματική αύξηση του καρδιακού ρυθμού και/ή της ΑΠ	Βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας για φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα δεν συνιστάται σε άτομα με NF1 εκτός από όλες τις γυναίκες με NF1 που επιθυμούν κύηση είναι ήδη έγκυοι. (rec 1) Βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας για φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα θα πρέπει να γίνεται σε κάθε άτομο με NF1 που έχει αυξημένη ΑΠ ανεξήγητη από άλλους ιατρικούς λόγους και μπορεί να ληφθεί υπόψη πριν από οποιοδήποτε εκλεκτικό χειρουργικό χειρισμό που απαιτεί γενική ανασθησία σε ενήλικες ασθενείς με NF1. (rec 2-3)
Θεραπεία	Αλφα και βήτα αποκλεισμός πριν από χειρουργική εξαίρεση	Δεν αναφέρεται	Χειρουργική εξαίρεση	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Όπως σε κάθε σύνδρομο γενετικής προδιάθεσης σε φαιοχρωμοκύττωμα ή παραγαγγλίωμα θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης για συμπτωματικές ή βιοχημικά ενεργές βλάβες. (rec 4) Η επινεφριδεκτομή με προφύλαξη της φλοιώδους μοίρας πρέπει είναι η προτιμώμενη προσέγγιση λόγω του κινδύνου μεταχρόνου ετερόπλευρου όγκου των επινεφριδίων. (rec 5)

Καρκίνος του μαστού						
Έλεγχος μαστού	Τακτική/ετήσια μαστογραφία με βάση έναρξη αρχικού ελέγχου στην ηλικία των 40 ετών.	Ραντεβού για προληπτικό έλεγχο μαστού ξεκινά στην ηλικία των 40	Τακτικές αυτό-εξετάσεις μαστών, παρακολούθηση με μαστογραφία ή μαγνητική τομογραφία του μαστού στις γυναίκες <40 ετών	Ετήσια μαστογραφία από την ηλικία των 30 ετών, και συνεκτίμηση μαγνητική τομογραφία μαστού με σκιαγραφικό μεταξύ των ηλικιών 30 και 50 χρόνια για γυναίκες με κλινική διάγνωση NF1.	Δεν αναφέρεται.	Η εκπαίδευση για αυτοεξέταση του μαστού πρέπει να γίνεται καθώς αυξάνει την ευαισθητοποίηση και τη δέσμευση από τα κλινικά κέντρα. (rec 1) Προληπτικός έλεγχος με ετήσια μαγνητική τομογραφία μαστού (κατά προτίμηση) ή μαστογραφία πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο μετά την ηλικία των 30 ετών, όπως είναι εφικτό στο τοπικό πλαίσιο συστήματος υγείας. (rec 2) Ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι τα 50 χρόνια μετά τον οποίο, ο προληπτικός έλεγχος πρέπει είναι σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για τον γενικό πληθυσμό. (rec 3)
Μαστεκτομή	Μαστεκτομή μείωσης κινδύνου δεν προτείνεται, ωστόσο ενδέχεται να προταθεί επί οικογενειακού ιστορικού	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Μαστεκτομή μείωσης κινδύνου πρέπει να καθοδηγείται από το οικογενειακό ιστορικό.	Δεν αναφέρεται.	Αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή μείωσης του κινδύνου για γυναίκα χωρίς καρκίνο του μαστού δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με NF1 εκτός εάν υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού που θα ανέβαινε σε κατηγορία υψηλού κινδύνου (rec 4)
Γλωμαγγειώματα των δακτύλων						
Έλεγχος	Δεν αναφέρονται συστάσεις.	MRI ή υπερηχογράφημα.	βιοψία.	MRI απεικόνιση.	Δεν αναφέρεται	Η κλινική διάγνωση πρέπει να βασίζεται στην αναφορά του ασθενούς τυπικών συμπτωμάτων (βλέπω σύσταση 2) και στην επισκόπηση της κοίτης των ονύχων και την ψηλάφηση. (rec 1-2) Τα γλωμαγγειώματα των δακτύλων εμφανίζονται κυρίως στην ενήλικη ζωή, αλλά θα έπρεπε επίσης να εηγατάζονται σε παιδιά/εφήβους με τυπικά συμπτώματα. (rec 3)
Θεραπεία	Χειρουργική εξαίρεση επί πόνου	Χειρουργική εξαίρεση.	Δεν αναφέρεται.	Χειρουργική εξαίρεση	Δεν αναφέρεται	Χειρουργική εκτομή πρέπει να εξετάζεται για επώδυνα γλωμαγγειώματα των δακτύλων. (rec 4)
JMML						
Κλινική παρακολούθησης και θεραπεία	Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τα σημεία /συμπτώματα της JMML και η εηέτασης θα πρέπει να είναι ενδεδλεχής	Ο κίνδυνος είναι πολύ χαμηλός για να δικαιολογηθεί επιτήρησης για λευχαιμία	Η διαχείριση είναι παρόμοια με τη λευχαιμία του γενικού πληθυσμού συμπεριλαμβανομένης και της MMΟ και της ΧΜΘ	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Ο αυξημένος κίνδυνος για JMML στο NF1 δεν είναι ξεκάθαρος και είναι σχεδόν σίγουρα <1%. Ως τέτοιος ειδικός κλινικός πιθανώς δεν θα έπρεπε να διεξαχθεί αξιολόγηση. (rec 1) Η παρατήρηση νεανικών ξανθοκοκκιωμάτων σε παιδιά με NF1 μπορεί να αυξήσει την ευαισθητοποίηση για ενεργή αναζήτηση άλλων ανησυχητικών σημείων JMML, αλλά δεν θεωρείται λόγος αρκετά για εκτεταμένες διερευνήσεις για JMML. (rec 2)

11. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Συνιστάται περαιτέρω έρευνα στους ακόλουθους τομείς:

Γενική προσέγγιση: Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με το χρόνο και τα διαστήματα της τακτικής παρακολούθησης για όγκους στη NF1. Η Ομάδα Εργασίας για τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Ογκολογικής Παρακολούθησης ασθενών με NF1 συμφώνησε για κάποια διαστήματα ανάλογα με την ηλικία των ατόμων, με ιδιαίτερα αυξημένη ανάγκη παρακολούθησης αυτών των ατόμων/ασθενών στα μεταβαστικά στάδια και ιδίως κατά τη μετάβαση από την παιδική στην ενήλικη ζωή. Αυτό είναι κάτι που υποστηρίζεται και σε μελέτη μεταξύ γονέων και εφήβων με NF1 (Rietman et al. 2018). Ωστόσο, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες που να διερευνούν την ανάγκη και να δείχνουν τις επιπτώσεις των αυξημένων ελέγχων στα αποτελέσματα.

Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες η ολόσωμη MRI και η MRI εγκεφάλου αποτελούν απαραίτητες εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου κατά τη μεταβατική ηλικία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή η προσέγγιση θα ανιχνεύσει όγκους, αλλά δεν υπάρχει απόδειξη ακόμη ότι η τυπική και ενδιάμεση σάρωση θα αποτρέψει το νευρολογικό έλλειμμα, θα παρατείνει τη ζωή και/ή θα δώσει καλύτερη έκβαση στον ασθενή. Οι περιττές (επιβλαβείς) παρεμβάσεις και η αβεβαιότητα / άγχος στους ασθενείς με NF1 μπορεί ακόμη και να οδηγήσουν σε λιγότερο αντιληπτή έκβαση του ασθενούς και Ποιότητα ζωής. Είναι ανάγκη να μελετηθούν τα αποτελέσματα της εφαρμογής αυτής της κατευθυντήριας οδηγίας στην έκβαση του ασθενούς.

Καθώς η NF1 έχει ευρύ φάσμα, είναι σημαντικό να καθοριστούν τα ειδικά αποτελέσματα- μέτρα για τις εκδηλώσεις NF1 ή για την NF1 γενικά για μελλοντικές θεραπευτικές μελέτες. Επί του παρόντος εστιάζουμε σε μεμονωμένα συμπτώματα σε μικρές υποκοορτές (π.χ. συμπτωματικά ή μη χειρουργήσιμα πλεγματοειδή νευροϊνώματα), αλλά συμπεριλαμβανομένων περισσότερων παραμέτρων (π.χ. γνωστική ικανότητα) θα ενημερώσουν για τις επιπτώσεις της θεραπείας σε άλλες εκδηλώσεις της NF1.

Τέλος, για να ορίσουμε στοχευμένα ποσοστά απόκρισης για εκδηλώσεις σε μελλοντικές δοκιμές, χρειαζόμαστε γνώση της τρέχουσας πορείας των εκδηλώσεων NF1. Ένα ευρωπαϊκό μητρώο NF1 που περιλαμβάνει δεδομένα διαχρονικής φυσικής ιστορίας είναι ουσιαστικό, αλλά προκλητικό.

OPG: Περίπου το 40-50% των παιδιών εμφανίζει συμπτώματα λόγω OPG, ενώ το 20% υποβάλλεται σε ογκολογική θεραπεία. Ωστόσο, οι παράγοντες κινδύνου για κακή λειτουργική έκβαση σε ασθενείς με NF1 δεν έχουν αξιολογηθεί προοπτικά, ούτε έχουν βρεθεί κλινικοί ή βιολογικοί βιοδείκτες για την επιδείνωση της όρασης. Αυτό καθιστά αδύνατη την πρόβλεψη πότε ή εάν το OPG θα γίνει συμπτωματικό και εάν θα χρειαστεί θεραπεία. Στόχος είναι να αποτραπεί η περιττή θεραπεία, αλλά και να ξεκινήσει η θεραπεία έγκαιρα για την αποφυγή (περαιτέρω) μείωσης της όρασης. Ωστόσο, ο καλύτερος χρόνος για τη θεραπεία του συμπτωματικού OPG στους ασθενείς με

NF1 δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί, επομένως η απόφαση για θεραπεία έναντι της παρακολούθησης παραμένει ασαφής.

Νέες ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να καθορίσουν την ενδεχόμενη οπτική έκβαση ή μελλοντική απώλεια όρασης (Schupper et al. 2009, de Blank et al. 2013, Avery et al. 2016a, Avery et al. 2016b, de Blank et al. 2017, de Blank et al. 2018) και μπορεί να αντιπροσωπεύουν έναν χρήσιμο βιοδείκτη που επικυρώνεται σε προοπτικές μελέτες στο NF1-OPG.

Μη-OPG (χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοίωμα εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης) σε παιδιά: Αν και υπάρχουν ορισμένες ομοιότητες μεταξύ των σποραδικών μη-OPG και των μη σχετιζόμενων με NF1 μη-OPG στα παιδιά, η διάκριση αυτών σε «υποψήφίων στο μέλλον για ανάγκη θεραπείας» έναντι «υπό παρακολούθηση μόνο» παραμένει δύσκολη. Τα πολυπαραμετρικά παραδείγματα απεικόνισης θα είναι απαραίτητα για την καλύτερη διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση τις μετρήσεις απεικόνισης με διασταυρούμενη συσχέτιση με τη μοριακή ανάλυση όταν ο καρκινικός ιστός είναι διαθέσιμος σε σχέση με τη μοντελοποίηση πρόβλεψης έκβασης. Ως εκ τούτου, θα είναι απαραίτητες πολυκεντρικές προοπτικές προηγμένες μελέτες απεικόνισης που επιτρέπουν τέτοια απόκτηση δεδομένων και απαιτούνται παραδείγματα για μοντελοποίηση που ενσωματώνει δεδομένα απεικόνισης, κλινικής και μεταλλακτικής ανάλυσης.

Οι προοπτικές μελέτες θα πρέπει να καθορίσουν ποιοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κακοήθεις όγκους εγκεφάλου και να ορίσουν την καλύτερη στρατηγική για την έγκαιρη ανίχνευση και επίσης να βρουν νέες στοχευμένες θεραπείες για τη βελτίωση της επιβίωσης.

Μη-OPG (χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοίωμα εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης) σε ενήλικες: Αν και οι επιπτώσεις στη διαχείριση και την έκβαση των αποτελεσμάτων της βιοψίας σε ασθενείς με LGG είναι ασαφείς, η μοριακή ανάλυση του δείγματος όγκου μπορεί να είναι ένας μελλοντικός προγνωστικός δείκτης για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη διαφορική θεραπεία.

Πλεγματοειδές νευρίνωμα: Οι οδηγοί ασθενών θεώρησαν ότι τους ήταν ασαφές γιατί μόνο ασθενείς με μικροδιαγραφές *NF1* θα έπρεπε να ελέγχονται με WB-MRI πριν από την ηλικία των δέκα ετών, καθώς όλοι οι ασθενείς με NF1 κινδυνεύουν να αναπτύξουν πλεγματοειδή νευρινώματα. Δεδομένου ότι τα στοιχεία είναι αδύναμα, θα πρέπει να υπάρξει περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί εάν η έγκαιρη ανίχνευση είναι απαραίτητη ή ωφέλιμη σε ασθενείς χωρίς μικροδιαγραφές *NF1*. Αυτό μπορεί να είναι πιο σχετικό για τα εσωτερικά πλεγματοειδή νευρινώματα εάν οι MEK-αναστολείς θα αποτελούν μέρος ή θεραπεία ρουτίνας (οι αναστολείς MEK έχουν διατεθεί μέσω κλινικών δοκιμών ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης· Ένας πρώτος αναστολέας MEK εγκρίθηκε πρόσφατα από τον EMA στο 2022). Ωστόσο, επί του παρόντος λείπουν στοιχεία για βελτιωμένη έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς MEK για ασυμπτωματικούς NFs. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εξετάσει πότε πρέπει να ξεκινήσει μια

θεραπεία με αναστολέα MEK και τη διάρκεια της θεραπείας. Απαιτούνται επίσης ισχυρά κλινικά και εστιασμένα στον ασθενή μέτρα έκβασης. Για εκείνους τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αναστολείς MEK, νέες ιατρικές επιλογές χρειάζονται. Τελικά, η κύρια θεραπεία για πλεγματοειδές νευρίνωμα είναι χειρουργική, αν και η ένδειξη και ο τύπος χειρουργικής επέμβασης βασίζεται σε ειδικούς και στερείται σαφώς καθορισμένων κριτηρίων. Καθώς γίνονται διαθέσιμες περισσότερες θεραπευτικές επιλογές, είναι απαραίτητο να καθοριστούν ενδείξεις για πιθανές συγκεκριμένες θεραπείες.

MPNST/ANNUPB: Απαιτείται περισσότερη έρευνα για την κατανόηση της μετάπτωσης ενός καλοήθους νευροϊνώματος σε ANNUPB και τελικά σε MPNST για να μπορέσουμε να προβλέψουμε καλύτερα τον χρόνο εκτομής ενός όγκου σε εξαλλαγή. Το πιο σημαντικό, η πρόγνωση ενός υψηλού βαθμού MPNST δεν είναι καλή, επομένως χρειάζονται καλύτερα πρωτόκολλα ογκολογικής θεραπείας. Συγκεκριμένοι βιοδείκτες για κακοήγη εξαλλαγή ενδέχεται να παρουσιάζουν ενδιαφέρον, όπως αυτοί που προέρχονται από τη γενετική ανάλυση του κυκλοφορούντος DNA χωρίς κύτταρα. Αυτοί οι βιοδείκτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάγνωση MPNSTs ή υποτροπές σε ένα πρωιμότερο στάδιο και συνεπώς να βελτιώσουν τη συνολική επιβίωση. Επιπλέον, θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών ή με τον εντοπισμό εξατομικευμένων επιλογών θεραπείας.

Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε επίσης να εξετάσει την τεχνητή νοημοσύνη ως εργαλείο για να δει εάν υπάρχουν δείκτες απεικόνισης στη μαγνητική τομογραφία που προβλέπουν υψηλή πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής ενός όγκου του νευρικού ελύτρου. Τέλος, υπάρχει ανάγκη για πιο ισχυρά μέτρα έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της κινητικής λειτουργίας και της ποιότητας που εστιάζεται για ασθενείς με NF1 και MPNST.

Κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα: Με την ονομασία κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα, μια τοπογραφικά-ιστολογικά βασισμένη διάγνωση έχει εισαχθεί στον κατάλογο των ασθενειών που σχετίζονται με τη NF1, οι οποίες μπορεί να έχουν πολύ διαφορετικές εκδηλώσεις σε μεμονωμένες περιπτώσεις (Avery et al. 2017). Όσο και αν ο όρος είναι κατάλληλος για να φέρει στην προσοχή της ιατρικής κοινότητας μια συγκεκριμένη -και συχνά παραμορφωτική- εκδήλωση της NF1, πρέπει να περιγράφεται λεπτομερώς σε κάθε περίπτωση ποιες ασθένειες των επιμέρους οργάνων είναι παρούσες και ποιες συνέπειες μεμονωμένων αλλαγών οργάνων/ιστών σε αυτήν την περιοχή έχουν για άλλα όργανα/ιστούς της περιοχής (Riccardi 2010). Αυτές οι λεπτομερείς περιγραφές των βλαβών/ελαττωμάτων/παραμορφώσεων που σχετίζονται με κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδούς νευρίνωματος κ.λπ. είναι εξίσου απαραίτητες για την αξιολόγηση της επιτυχίας/αποτυχίας των χειρουργικών μέτρων σε αυτή την περιοχή καθώς και για οποιαδήποτε ανάλυση ύποπτων επιδράσεων του φαρμάκου στο κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα. Λαμβάνοντας υπόψη την σπανιότητα του κογχικού και περικογχικού πλεγματοειδούς

νευρινώματος και το εύλογα χαμηλό επίπεδο εμπειρίας στην αντιμετώπιση των ασθενών με κόγχικά και περικογχικά νευρινώματα ακόμη και σε κέντρα NF1, αποτελεί μείζονος σημασίας η δημιουργία διεθνών συνεργασιών που μπορούν να καταγράψουν και να αξιολογήσουν τη διαγνωστική και θεραπευτική εμπειρία για το κογχικό και περικογχικό πλεγματοειδές νευρίνωμα. Στην Ευρώπη, αυτό είναι καθήκον των ιδρυμάτων που είναι αφιερωμένα σε σπάνιες ασθένειες.

Δερματικό νευρίνωμα: το δερματικό νευρίνωμα μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά, μέσω θεραπείας με laser, ηλεκτροπηξίας ή με κύματα ραδιοσυχνότητας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πολλά διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα αυτών των διαφορετικών θεραπειών σε σύγκριση μεταξύ τους. Για τους ασθενείς είναι πολύ σημαντικό να κατανοήσουν ποια θεραπεία έχει το καλύτερο αποτέλεσμα (ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του όγκου). Ως εκ τούτου, ενθαρρύνουμε την ανάγκη διενέργειας περαιτέρω έρευνας στον τομέα των μέτρων (αναφερθείσα από τον ασθενή) έκβασης. Μόλις γίνουν διαθέσιμα, υπάρχει μια μεγάλη ευκαιρία να διερευνηθεί η τοπική εφαρμογή νέων στοχευμένων φαρμάκων, όπως οι τοπικοί αναστολείς MEK που έχουν σχεδιαστεί να διανέμονται γρήγορα στην κυκλοφορία, ώστε να αποφευχθεί η συστηματική τους χορήγηση. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναπτυχθούν εκπαιδευτικά προγράμματα για την εκπαίδευση των πλαστικών χειρουργών/δερματολόγων σχετικά με τη σημαντική επίδραση του δερματικού νευρινώματος στην ποιότητα ζωής των ασθενών και πώς να εκτελούν τις διάφορες τεχνικές για βέλτιστα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

GIST: Οι συστάσεις επιτήρησης και διαχείρισης είναι σύμφωνες με αυτές που προτείνονται για σποραδικά GIST. Θα είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε καλύτερα τη φυσική ιστορία του GIST στο πλαίσιο του NF1. Επιπλέον, όπως και για άλλες κρίσιμες εκδηλώσεις του NF1, η αναγνώριση βιοδεικτών ανάπτυξης GIST θα είναι χρήσιμη για τη διάγνωση και την επιτήρηση.

Φαιοχρωμοκύτωμα: Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν χρήζει παρακολούθησης, και μπορεί να μειωθεί το ποσοστό των επιπλοκών και να βελτιώσει την πρόγνωση.

Καρκίνος του μαστού: Απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της έγκαιρης ανίχνευσης στη NF1 και ιδιαίτερα για τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας και το ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων και των επιπτώσεών τους. Δεδομένης της υψηλής θνησιμότητας θα πρέπει να διερευνηθεί η δυνατότητα προσαρμοσμένων θεραπειών στην NF1. Κυρίαρχη τάση στη θεραπευτική έρευνα της NF1 σε συνδυασμό με καρκίνο του μαστού βασίζεται σε ενδοκρινικές θεραπείες (π.χ. ταμοξιφαίνη). Επομένως, συγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για τη NF1 θα πρέπει να εξεταστούν στο εγγύς μέλλον (Mendes-Pereira et al. 2012, Howell et al. 2017, Philpott et al. 2017, Piombino et al. 2020, Zheng et al. 2020).

JMML: Δεδομένης της σχεδόν 100% θνησιμότητας σε JMML χωρίς μεταμόσχευση μυελού των οστών, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για έρευνα του ρόλου των MEK αναστολέων σε ασθενείς με NF1 και JMML.

Ψυχολογικές ανάγκες: Στις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, οι συστάσεις για ψυχολογική υποστήριξη βασίζονται κυρίως σε γενικές μελέτες, μόνο λίγες υπάρχουν για τους ειδικούς πληθυσμούς του NF1. Μελλοντικές μελέτες ίσως καθορίσουν το περιεχόμενο, το είδος της ψυχολογικής υποστήριξης και της επίδρασης στους ασθενείς. Έχει αποδειχθεί ότι η εικόνα του σώματος αποτελεί σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ της ορατότητας της νόσου και της ψυχολογικής ευεξίας στους ασθενείς με NF1. Η ανάπτυξη επαρκών μετρήσεων έκβασης που αναφέρονται από τον ασθενή θα βοηθήσει στην αξιολόγηση των ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση της εικόνας του σώματος στο NF1. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τα αίτια της κόπωσης στη NF1. Προς το παρόν, το ερώτημα είναι εάν μια προσέγγιση για την κόπωση πρέπει να είναι γενική ή ειδική για τη NF1. Γενικές συστάσεις για την ψυχολογική υποστήριξη ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για κακοήθειες έχουν ενσωματωθεί σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες. Λείπουν πληροφορίες σχετικά με την ειδική ανάγκη για τη NF1, καθώς η πάθηση ενέχει κίνδυνο κακοηθειών και νευρογνωστικών ελλειμμάτων. Υπάρχει ανάγκη να βελτιωθούν οι γνώσεις σχετικά με τον τρόπο εκπαίδευσης και καθοδήγησης ατόμων με γνωστικά ελλείμματα ή προβλήματα στις κοινωνικές δεξιότητες και τα συμπτώματα ΔΕΠΥ και ΔΑΦ σχετικά με τους κινδύνους όγκων και την πιθανή διαχείρισή του

ERN GENTURIS

12. ABBREVIATIONS

¹⁸ FDG PET CT	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography - Computerized Tomography
¹⁸ FDG PET MRI	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography - Magnetic Resonance Imaging
95% CI	95% confidence interval
ADHD	Attention-deficit hyperactivity disorder
ANNUBP	Atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential
ASD	Autism spectrum disorder
CBT	Cognitive behaviour therapy
CMML	Chronic Myelomonocytic Leukemia
CNS	Central nervous system
CT	Computerized Tomography
ER	Oestrogen receptor
Er:YAG	Erbium-doped yttrium aluminium garnet
ERN	European Reference Network
EU-PEARL	EU Patient-centric clinical trial platform
GBM	Glioblastoma
GIST	Gastrointestinal stromal tumour
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HGG	High-grade brain gliomas
JMML	Juvenile myelomonocytic leukaemia
JXG	Juvenile xanthogranulomas
LGG	Low-grade gliomas
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MIBG	¹²³ I-meta-iodobenzylguanidine
MPNST	Malignant peripheral nerve sheath tumour

MRI	Magnetic resonance imaging
NF1	Neurofibromatosis type 1
Non-OPG	other low-grade and high-grade brain or spine gliomas
OCT	Optic coherence tomography
OPG	Optic pathway glioma
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha
PET	Positron Emission Tomography
RAS	Rat sarcoma
SIR	Standardized Incidence Ratio
SUV	Standardised uptake value
VA	Visual acuity
WB-MRI	Whole body MRI

REFERENCES

- Acartürk, T. O., B. Yiğenoğlu and O. Pekedis (2009). "Excision and "transcutaneous" lift in patients with neurofibromatosis of the fronto-temporo-orbital and auricular regions." *J Craniofac Surg* **20**(3): 771-4.
- Acosta, M. T., G. A. Gioia and A. J. Silva (2006). "Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues." *Curr Neurol Neurosci Rep* **6**(2): 136-43.
- Ahlawat, S., J. O. Blakeley, S. Langmead, A. J. Belzberg and L. M. Fayad (2020). "Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis." *Skeletal Radiol* **49**(2): 199-219.
- Al-Sharefi, A., U. Javaid, P. Perros, J. Ealing, P. Truran, S. Nag, et al. (2019). "Clinical Presentation and Outcomes of Pheochromocytomas/Paragangliomas in Neurofibromatosis Type 1." *Eur Endocrinol* **15**(2): 95-100.
- Al-Sharefi, A., P. Perros and R. A. James (2018). "Pheochromocytoma/paraganglioma and adverse clinical outcomes in patients with neurofibromatosis-1." *Endocr Connect* **7**(10): R254-9.
- Albers, A. C. and D. H. Gutmann (2009). "Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1." *Expert Rev Neurother* **9**(4): 535-9.
- Alessandrino, F., S. H. Tirumani, J. P. Jagannathan and N. H. Ramaiya (2019). "Imaging surveillance of gastrointestinal stromal tumour: current recommendation by National Comprehensive Cancer Network and European Society of Medical Oncology-European Reference Network for rare adult solid cancers." *Clin Radiol* **74**(10): 746-55.
- Ameratunga, M., G. McArthur, H. Gan and L. Cher (2016). "Prolonged disease control with MEK inhibitor in neurofibromatosis type I-associated glioblastoma." *J Clin Pharm Ther* **41**(3): 357-59.
- Andersson, J., H. Sihto, J. M. Meis-Kindblom, H. Joensuu, N. Nupponen and L. G. Kindblom (2005). "NF1- associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics." *Am J Surg Pathol* **29**(9): 1170-6.
- Andrews, L., L. Anderson, S. Fairbairn and L. Downing (2012). "Care planning for children with lower limb amputation." *Nurs Child Young People* **24**(1): 14-9.
- Aronson, M., C. Colas, A. Shuen, H. Hampel, W. D. Foulkes, H. Baris Feldman, et al. (2022 Apr). "Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group." *J Med Genet* **59**(4): 318-27.
- Arrington, D. K., A. R. Danehy, A. Peleggi, M. R. Proctor, M. B. Irons and N. J. Ullrich (2013). "Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1." *J Neurosurg Pediatr* **11**(4): 410-6.
- Ater, J. L., C. Xia, C. M. Mazewski, T. N. Booth, D. R. Freyer, R. J. Packer, et al. (2016). "Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: A report from the Children's Oncology Group." *Cancer* **122**(12): 1928-36.
- Ater, J. L., T. Zhou, E. Holmes, C. M. Mazewski, T. N. Booth, D. R. Freyer, et al. (2012). "Randomized Study of Two Chemotherapy Regimens for Treatment of Low-Grade Glioma in Young Children: A Report From the Children's Oncology Group." *Journal of Clinical Oncology* **30**(21): 2641-47.
- Avery, R. A., A. Cnaan, J. S. Schuman, C. Trimboli-Heidler, C. L. Chen, R. J. Packer, et al. (2015). "Longitudinal Change of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children With Optic Pathway Gliomas." *Am J Ophthalmol*

160(5): 944-52.e1.

Avery, R. A., E. Dombi, K. A. Hutcheson, M. T. Acosta, A. M. Baldwin, W. P. Madigan, et al. (2013). "Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1 and orbitotemporal plexiform neurofibromas." Am J Ophthalmol **155**(6): 1089-94.e1.

Avery, R. A., M. J. Fisher and G. T. Liu (2011a). "Optic pathway gliomas." J Neuroophthalmol **31**(3): 269-78.

Avery, R. A. and K. K. Hardy (2014). "Vision specific quality of life in children with optic pathway gliomas." J Neurooncol **116**(2): 341-7.

Avery, R. A., J. A. Katowitz, M. J. Fisher, G. Heidary, E. Dombi, R. J. Packer, et al. (2017). "Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care." Ophthalmology **124**(1): 123-32.

Avery, R. A., G. T. Liu, M. J. Fisher, G. E. Quinn, J. B. Belasco, P. C. Phillips, et al. (2011b). "Retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas." Am J Ophthalmol **151**(3): 542-9.e2.

Avery, R. A., A. Mansoor, R. Idrees, E. Biggs, M. A. Alsharid, R. J. Packer, et al. (2016a). "Quantitative MRI criteria for optic pathway enlargement in neurofibromatosis type 1." Neurology **86**(24): 2264-70.

Avery, R. A., A. Mansoor, R. Idrees, C. Trimboli-Heidler, H. Ishikawa, R. J. Packer, et al. (2016b). "Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1." Neurology **87**(23): 2403-07.

Avula, S., A. Peet, G. Morana, P. Morgan, M. Warmuth-Metz, T. Jaspan, et al. (2021). "European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours." Childs Nerv Syst **37**(8): 2497-508.

Azizi, A. A., I. Slavc, B. E. Theisen, I. Rausch, M. Weber, W. Happak, et al. (2018). "Monitoring of plexiform neurofibroma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1 by [(18) F]FDG-PET imaging. Is it of value in asymptomatic patients?" Pediatr Blood Cancer **65**(1).

Azizi, A. A., D. A. Walker, J. F. Liu, A. Sehested, T. Jaspan, B. Pemp, et al. (2021). "NF1 optic pathway glioma: analyzing risk factors for visual outcome and indications to treat." Neuro Oncol **23**(1): 100-11.

Bader, J. L. and R. W. Miller (1977). "Neurofibromatosis and childhood leukemia." Pediatric Research **11**(4): 423-23.

Balcer, L. J., G. T. Liu, G. Heller, L. Bilaniuk, N. J. Volpe, S. L. Galetta, et al. (2001). "Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging." Am J Ophthalmol **131**(4): 442-5.

Barreto-Duarte, B., F. H. Andrade-Gomes, M. B. Arriaga, M. Araujo-Pereira, J. M. Cubillos-Angulo and B. B. Andrade (2021). "Association between neurofibromatosis type 1 and cerebrovascular diseases in children: A systematic review." PLOS ONE **16**(1): e0241096.

Bausch, B., W. Borozdin and H. P. Neumann (2006). "Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma." N Engl J Med **354**(25): 2729-31.

Bechtold, D., H. D. Hove, J. U. Prause, S. Heegaard and P. B. Toft (2012). "Plexiform neurofibroma of the eye region occurring in patients without neurofibromatosis type 1." Ophthalmic Plast Reconstr Surg **28**(6): 413-5.

Becker, D. W., Jr. (1991). "Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas." Ann Plast Surg **26**(6): 582-6.

- Beert, E., H. Brems, B. Daniëls, I. De Wever, F. Van Calenbergh, J. Schoenaers, et al. (2011). "Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors." Genes Chromosomes Cancer **50**(12): 1021-32.
- Beert, E., H. Brems, M. Renard, J. F. Ferreira, C. Melotte, R. Thoelen, et al. (2012). "Biallelic inactivation of NF1 in a sporadic plexiform neurofibroma." Genes Chromosomes Cancer **51**(9): 852-7.
- Bellampalli, S. S. and R. Khanna (2019). "Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment." Pain **160**(5): 1007-18.
- Benz, M. R., J. Czernin, S. M. Dry, W. D. Tap, M. S. Allen-Auerbach, D. Elashoff, et al. (2010). "Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or benign." Cancer **116**(2): 451-8.
- Bergqvist, C., A. Servy, L. Valeyrie-Allanore, S. Ferkal, P. Combemale and P. Wolkenstein (2020). "Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966." Orphanet J Rare Dis **15**(1): 37.
- Berenthal, N. M., A. Putnam, K. B. Jones, D. Viskochil and R. L. Randall (2014). "The effect of surgical margins on outcomes for low grade MPNSTs and atypical neurofibroma." J Surg Oncol **110**(7): 813-6.
- Bessell, A., V. Brough, A. Clarke, D. Harcourt, T. P. Moss and N. Rumsey (2012). "Evaluation of the effectiveness of Face IT, a computer-based psychosocial intervention for disfigurement-related distress." Psychol Health Med **17**(5): 565-77.
- Beverly, S., E. Foley and D. Goldberg (2014). "Shave removal plus electrodesiccation for the treatment of cutaneous neurofibromas." Cutis **94**(4): E14-5.
- Bhat, D. I., M. Socolovsky and V. Singh (2019). "Surgical dilemmas in the management of peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1." Neurol India **67**(Supplement): S45-S46.
- Bhatia, S., Y. Chen, F. L. Wong, L. Hageman, K. Smith, B. Korf, et al. (2019). "Subsequent Neoplasms After a Primary Tumor in Individuals With Neurofibromatosis Type 1." J Clin Oncol **37**(32): 3050-58.
- Blakeley, J. O. and S. R. Plotkin (2016). "Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis." Neuro-Oncology **18**(5): 624-38.
- Blanchard, G., M. P. Lafforgue, L. Lion-François, I. Kemlin, D. Rodriguez, P. Castelnaud, et al. (2016). "Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort." Eur J Paediatr Neurol **20**(2): 275-81.
- Blay, J. Y., S. Bonvalot, P. Casali, H. Choi, M. Debiec-Richter, A. P. Dei Tos, et al. (2005). "Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO." Ann Oncol **16**(4): 566-78.
- Blazo, M. A., R. A. Lewis, M. M. Chintagumpala, M. Frazier, C. McCluggage and S. E. Plon (2004). "Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1." Am J Med Genet A **127a**(3): 224-9.
- Bolcekova, A., M. Nemethova, A. Zatkova, K. Hlinkova, S. Pozgayova, A. Hlavata, et al. (2013). "Clustering of mutations in the 5' tertile of the NF1 gene in Slovakia patients with optic pathway glioma." Neoplasma **60**(6): 655-65.
- Bollag, G., D. W. Clapp, S. Shih, F. Adler, Y. Y. Zhang, P. Thompson, et al. (1996). "Loss of NF1 results in activation of the Ras signaling pathway and leads to aberrant growth in haematopoietic cells." Nat Genet **12**(2): 144-8.

- Boltshauser, E., H. Stocker, H. Sailer and A. Valavanis (1989). "Intracranial abnormalities associated with facial plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1." Neurofibromatosis **2**(5-6): 274-7.
- Bornhorst, M., D. Frappaz and R. J. Packer (2016). "Pilocytic astrocytomas." Handb Clin Neurol **134**: 329-44.
- Boulanger, J. M. and A. Larbrisseau (2005). "Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience." Can J Neurol Sci **32**(2): 225-31.
- Brekelmans, C., S. Hollants, C. De Groote, N. Sohler, M. Marechal, L. Geris, et al. (2019). "Neurofibromatosis type1-related pseudarthrosis: Beyond the pseudarthrosis site." Hum Mutat **40**(10): 1760-67.
- Brems, H. and E. Legius (2013). "Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1." KeioJ Med **62**(4): 107-12.
- Brems, H., C. Park, O. Maertens, A. Pemov, L. Messiaen, M. Upadhyaya, et al. (2009). "Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association." Cancer Res **69**(18): 7393-401.
- Byrne, S., S. Connor, K. Lascelles, A. Siddiqui, D. Hargrave and R. E. Ferner (2017). "Clinical presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non-optic pathway brain gliomas." Journal of Neuro-Oncology **133**(3): 609-14.
- Caen, S., C. Cassiman, E. Legius and I. Casteels (2015). "Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm." Eur J Paediatr Neurol **19**(4): 415-22.
- Campen, C. J. and D. H. Gutmann (2018). "Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1." J Child Neurol **33**(1): 73-81.
- Campion, J. and D. H. Gutmann (2017). "CNS Tumors in Neurofibromatosis." J Clin Oncol **35**(21): 2378-85.
- Cannon, A., M. J. Chen, P. Li, K. P. Boyd, A. Theos, D. T. Redden, et al. (2018). "Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study." Orphanet J Rare Dis **13**(1): 31.
- Capobianco, L., C. Faija, Z. Husain and A. Wells (2020). "Metacognitive beliefs and their relationship with anxiety and depression in physical illnesses: A systematic review." PLOS ONE **15**(9): e0238457.
- Carli, M., A. Ferrari, A. Mattke, I. Zanetti, M. Casanova, G. Bisogno, et al. (2005). "Pediatric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group." Journal of Clinical Oncology **23**(33): 8422-30.
- Casali, P. G., N. Abecassis, H. T. Aro, S. Bauer, R. Biagini, S. Bielack, et al. (2018). "Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **29**(Suppl 4): iv267.
- Casali, P. G., J. Y. Blay, N. Abecassis, J. Bajpai, S. Bauer, R. Biagini, et al. (2022). "Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **33**(1): 20-33.
- Casali, P. G., J. Y. Blay and E. C. E. C. P. o. Experts (2010). "Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **21** Suppl 5: v98-102.
- Cassiman, C., E. Legius, W. Spileers and I. Casteels (2013). "Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1." Eur J Pediatr **172**(10): 1327-33.

Cassina, M., L. Frizziero, E. Opocher, R. Parrozzani, U. Sorrentino, E. Viscardi, et al. (2019). "Optic Pathway Glioma Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations." Cancers (Basel) **11**(11).

Chai, P., Y. Luo, C. Zhou, Y. Wang, X. Fan and R. Jia (2019). "Clinical characteristics and mutation Spectrum of NF1 in 12 Chinese families with orbital/periorbital plexiform Neurofibromatosis type 1." BMC Med Genet **20**(1): 158.

Chaudhry, I. A., J. Morales, F. A. Shamsi, W. Al-Rashed, E. Elzaridi, Y. O. Arat, et al. (2012). "Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome." Eye (Lond) **26**(4): 583-92.

Cipolletta, S., G. Spina and A. Spoto (2018). "Psychosocial functioning, self-image, and quality of life in children and adolescents with neurofibromatosis type 1." Child Care Health Dev **44**(2): 260-68.

Clarke, A., A. R. Thompson, E. Jenkinson, N. Rumsey and R. Newell (2013). CBT for appearance anxiety : psychosocial interventions for anxiety due to visible difference. Chichester, West Sussex, Wiley-Blackwell, : 1 online resource.

Cohen, J. S., H. P. Levy, J. Sloan, J. Dariotis and B. B. Biesecker (2015). "Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life." Clin Genet **88**(5): 425-30.

Corbett, T. K., A. Groarke, D. Devane, E. Carr, J. C. Walsh and B. E. McGuire (2019). "The effectiveness of psychological interventions for fatigue in cancer survivors: systematic review of randomised controlled trials." Syst Rev **8**(1): 324.

Costa, A. D. A. and D. H. Gutmann (2019). "Brain tumors in Neurofibromatosis type 1." Neuro-Oncology Advances **1**(1).

Curran, L., L. Sharpe and P. Butow (2017). "Anxiety in the context of cancer: A systematic review and development of an integrated model." Clin Psychol Rev **56**: 40-54.

Czyzyk, E., S. Jóźwiak, M. Roszkowski and R. A. Schwartz (2003). "Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1." J Child Neurol **18**(7): 471-8.

D'Angelo, F., M. Ceccarelli, Tala, L. Garofano, J. Zhang, V. Frattini, et al. (2019). "The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1." Nat Med **25**(1): 176-87.

Dagalakis, U., M. Lodish, E. Dombi, N. Sinaii, J. Sabo, A. Baldwin, et al. (2014). "Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I." J Pediatr **164**(3): 620-4.

Dalla Via, P., E. Opocher, M. L. Pinello, M. Calderone, E. Viscardi, M. Clementi, et al. (2007). "Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program." Neuro Oncol **9**(4): 430-7.

Davidson, E. H., N. Khavanin, M. Grant and A. R. Kumar (2019). "Correction of Complex Neurofibromatosis Orbital and Globe Malposition Using the Orbital Box Segmentation Osteotomy With Patient-Specific Internal Orbit Reconstruction." J Craniofac Surg **30**(6): 1647-51.

de Blank, P. M. K., J. I. Berman, G. T. Liu, T. P. Roberts and M. J. Fisher (2013). "Fractional anisotropy of the optic radiations is associated with visual acuity loss in optic pathway gliomas of neurofibromatosis type 1." Neuro Oncol **15**(8): 1088-95.

de Blank, P. M. K., M. J. Fisher, H. Gittleman, J. S. Barnholtz-Sloan, C. Badve and J. I. Berman (2018). "Validation of an automated tractography method for the optic radiations as a biomarker of visual acuity in neurofibromatosis-associated optic pathway glioma." Exp Neurol **299**(Pt B): 308-16.

de Blank, P. M. K., M. J. Fisher, G. T. Liu, D. H. Gutmann, R. Listernick, R. E. Ferner, et al. (2017). "Optic Pathway

Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision." J Neuroophthalmol **37 Suppl 1**: S23-S32.

de Blank, P. M. K., N. Li, M. J. Fisher, N. J. Ullrich, S. Bhatia, Y. Yasui, et al. (2020). "Late morbidity and mortality in adult survivors of childhood glioma with neurofibromatosis type 1: report from the Childhood Cancer Survivor Study." Genet Med **22**(11): 1794-802.

De Raedt, T., E. Beert, E. Pasmant, A. Luscan, H. Brems, N. Ortonne, et al. (2014). "PRC2 loss amplifies Ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies." Nature **514**(7521): 247-51.

De Schepper, S., O. Maertens, T. Callens, J. M. Naeyaert, J. Lambert and L. Messiaen (2008). "Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes." J Invest Dermatol **128**(4): 1050-3.

De Smet, L., R. Sciôt and E. Legius (2002). "Multifocal glomus tumours of the fingers in two patients with neurofibromatosis type 1." J Med Genet **39**(8): e45.

de Vries, J., H. P. Freihofer, T. Menovsky and J. R. Cruysberg (1998). "Successful surgical repair of progressive exophthalmos caused by a meningocele in a patient with neurofibromatosis Type 1. Case report." J Neurosurg **89**(6): 1032-5.

Demehri, S., A. Belzberg, J. Blakeley and L. M. Fayad (2014). "Conventional and functional MR imaging of peripheral nerve sheath tumors: initial experience." AJNR. American journal of neuroradiology **35**(8): 1615-20.

Denadai, R., C. L. Buzzo, J. P. Takata, C. A. Raposo-Amaral and C. E. Raposo-Amaral (2016). "Comprehensive and Global Approach of Soft-Tissue Deformities in Craniofacial Neurofibromatosis Type 1." Ann Plast Surg **77**(2): 190-4.

Denayer, E. and E. Legius (2020). "Legius Syndrome and its Relationship with Neurofibromatosis Type 1." Acta Derm Venereol **100**(7): adv00093.

Derlin, T., K. Tornquist, S. Münster, I. Apostolova, C. Hagel, R. E. Friedrich, et al. (2013). "Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1." Clin Nucl Med **38**(1): e19-25.

Descheemaeker, M. J., E. Plasschaert, J. P. Frijns and E. Legius (2013). "Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group." J Intellect Disabil Res **57**(9): 874-86.

Diggs-Andrews, K. A., J. A. Brown, S. M. Gianino, J. B. Rubin, D. F. Wozniak and D. H. Gutmann (2014). "Sex Is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1." Ann Neurol **75**(2): 309-16.

Digilio, M. C., E. Conti, A. Sarkozy, R. Mingarelli, T. Dottorini, B. Marino, et al. (2002). "Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene." Am J Hum Genet **71**(2): 389-94.

Dombi, E., A. Baldwin, L. J. Marcus, M. J. Fisher, B. Weiss, A. Kim, et al. (2016). "Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas." N Engl J Med **375**(26): 2550-60.

Ducatman, B. S., B. W. Scheithauer, D. G. Piegras, H. M. Reiman and D. M. Ilstrup (1986). "Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases." Cancer **57**(10): 2006-21.

Dugas, M. J., F. Gagnon, R. Ladouceur and M. H. Freeston (1998). "Generalized anxiety disorder: a preliminary test of a conceptual model." Behav Res Ther **36**(2): 215-26.

Dunn, G. P., K. Spiliopoulos, S. R. Plotkin, F. J. Hornicek, D. C. Harmon, T. F. Delaney, et al. (2013). "Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1." J Neurosurg **118**(1): 142-8.

- Duong, T. A., S. Bastuji-Garin, L. Valeyrie-Allanore, E. Sbidian, S. Ferkal and P. Wolkenstein (2011a). "Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients." *Dermatology* **222**(3): 269-73.
- Duong, T. A., E. Sbidian, L. Valeyrie-Allanore, C. Vialette, S. Ferkal, S. Hadj-Rabia, et al. (2011b). "Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France." *Orphanet J Rare Dis* **6**: 18.
- Ejerskov, C., M. Lasgaard and J. R. Ostergaard (2015). "Teenagers and young adults with neurofibromatosis type 1 are more likely to experience loneliness than siblings without the illness." *Acta Paediatr* **104**(6): 604-9.
- Emanuel, P. D. (2008). "Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia." *Leukemia* **22**(7): 1335-42.
- England, D. o. H. (2008). Long-term conditions positive practice guide.: p6-10.
- Erb, M. H., N. Uzcatogui, R. F. See and M. A. Burnstine (2007). "Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment." *Orbit* **26**(4): 223-8.
- Esposito, M., R. Marotta, M. Roccella, B. Gallai, L. Parisi, S. M. Lavano, et al. (2014). "Pediatric neurofibromatosis 1 and parental stress: a multicenter study." *Neuropsychiatr Dis Treat* **10**: 141-6.
- Evans, D. G., M. E. Baser, J. McGaughan, S. Sharif, E. Howard and A. Moran (2002). "Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1." *J Med Genet* **39**(5): 311-4.
- Evans, D. G., E. Howard, C. Giblin, T. Clancy, H. Spencer, S. M. Huson, et al. (2010). "Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service." *Am J Med Genet A* **152A**(2): 327- 32.
- Evans, D. G., S. M. Huson and J. M. Birch (2012). "Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease." *Clin Sarcoma Res* **2**(1): 17.
- Evans, D. G., C. O'Hara, A. Wilding, S. L. Ingham, E. Howard, J. Dawson, et al. (2011). "Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989." *Eur J Hum Genet* **19**(11): 1187-91.
- Evans, D. G. R., R. A. Kallionpaa, M. Clementi, E. Trevisson, V. F. Mautner, S. J. Howell, et al. (2020a). "Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study." *Genet Med* **22**(2): 398-406.
- Evans, D. G. R., R. A. Kallionpaa, M. Clementi, E. Trevisson, V. F. Mautner, S. J. Howell, et al. (2020b). "Correction: Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study." *Genet Med* **22**(1): 242.
- Evans, D. G. R., H. Salvador, V. Y. Chang, A. Erez, S. D. Voss, K. W. Schneider, et al. (2017). "Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1." *Clin Cancer Res* **23**(12): e46-e53.
- Fan, X. Q., M. Lin, J. Li, H. F. Zhou and Y. Fu (2007). "[Removal and plastic reconstructive surgery of orbital neurofibroma]." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **87**(46): 3264-7.
- Fan, Z., G. Wu, B. Ji, C. Wang, S. Luo, Y. Liu, et al. (2016). "Color Doppler ultrasound morphology of glomus tumors of the extremities." *Springerplus* **5**(1): 1319.
- Fangusaro, J., A. Onar-Thomas, T. Young Poussaint, S. Wu, A. H. Ligon, N. Lindeman, et al. (2019). "Selumetinib in

paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial." Lancet Oncol **20**(7): 1011-22.

Fangusaro, J., O. Witt, P. Hernaiz Driever, A. K. Bag, P. de Blank, N. Kadom, et al. (2020). "Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group." Lancet Oncol **21**(6): e305-e16.

Fard, M. A., S. Fakhree and B. Eshraghi (2013). "Correlation of optical coherence tomography parameters with clinical and radiological progression in patients with symptomatic optic pathway gliomas." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **251**(10): 2429-36.

Fernandez, C. J., M. Agarwal, B. Pottakkat, N. N. Haroon, A. S. George and J. M. Pappachan (2021). "Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot." World J Gastrointest Surg **13**(3): 231-55.

Ferner, R. E. (2007). "Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective." Lancet Neurol **6**(4): 340-51.

Ferner, R. E., J. F. Golding, M. Smith, E. Calonje, W. Jan, V. Sanjayanathan, et al. (2008). "[18F]2-fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study." Ann Oncol **19**(2): 390-4.

Ferner, R. E. and D. H. Gutmann (2002). "International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis." Cancer Res **62**(5): 1573-7.

Ferner, R. E., R. A. Hughes and J. Weinman (1996). "Intellectual impairment in neurofibromatosis 1." J Neurol Sci **138**(1-2): 125-33.

Ferner, R. E., S. M. Huson, N. Thomas, C. Moss, H. Willshaw, D. G. Evans, et al. (2007). "Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1." J Med Genet **44**(2): 81-8.

Ferner, R. E., A. Shaw, D. G. Evans, D. McAleer, D. Halliday, A. Parry, et al. (2014). "Longitudinal evaluation of quality of life in 288 patients with neurofibromatosis 2." J Neurol **261**(5): 963-9.

Ferner, R. E., M. Thomas, G. Mercer, V. Williams, G. D. Leschziner, S. K. Afridi, et al. (2017). "Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire." Health Qual Life Outcomes **15**(1): 34.

Ferrari, F., A. Masurel, L. Olivier-Faivre and P. Vabres (2014). "Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1." JAMA Dermatol **150**(1): 42-6.

Fisher, M. J., R. A. Avery, J. C. Allen, S. L. Arden-Holmes, L. T. Bilaniuk, R. E. Ferner, et al. (2013). "Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials." Neurology **81**(21 Suppl 1): S15-24.

Fisher, M. J., D. T. W. Jones, Y. Li, X. Guo, P. S. Sonawane, A. J. Waanders, et al. (2021). "Integrated molecular and clinical analysis of low-grade gliomas in children with neurofibromatosis type 1 (NF1)." Acta Neuropathol **141**(4): 605-17.

Fisher, M. J., M. Loguidice, D. H. Gutmann, R. Listernick, R. E. Ferner, N. J. Ullrich, et al. (2012). "Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis." Neuro Oncol **14**(6): 790-7.

Friedrich, R. E., T. J. Grob, S. Hollants, J. Zustin, M. Spaepen, V. F. Mautner, et al. (2016a). "Recurrent multilocal mandibular giant cell granuloma in neurofibromatosis type 1: Evidence for second hit mutation of NF1 gene in the jaw

lesion and treatment with curettage and bone substitute materials." *J Craniomaxillofac Surg* **44**(8): 1054-60.

Friedrich, R. E., C. Hagel and V. F. Mautner (2015). "Ipsilateral Sphenoid Wing Dysplasia, Orbital Plexiform Neurofibroma and Fronto-Parietal Dermal Cyndroma in a Patient with Segmental Neurofibromatosis." *Anticancer Res* **35**(12): 6813-8.

Friedrich, R. E. and M. A. Nuding (2016b). "Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature." *Anticancer Res* **36**(8): 4095-121.

Friedrich, R. E., C. Stelljes, C. Hagel, M. Giese and H. A. Scheuer (2010). "Dysplasia of the orbit and adjacent bone associated with plexiform neurofibroma and ocular disease in 42 NF-1 patients." *Anticancer Res* **30**(5): 1751-64.

Frustaci, S., F. Gherlinzoni, A. De Paoli, M. Bonetti, A. Azzarelli, A. Comandone, et al. (2001). "Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial." *J Clin Oncol* **19**(5): 1238-47.

Fu, L., Z. C. Wang, J. F. Xian, J. Li and Z. Y. Zhang (2012). "[Magnetic resonance imaging findings of orbital disease in neurofibromatosis type 1 patients]." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **92**(29): 2042-5.

Giovannoni, I., F. Callea, R. Boldrini, A. Inserra, R. Cozza and P. Francalanci (2014). "Malignant pheochromocytoma in a 16-year-old patient with neurofibromatosis type 1." *Pediatr Dev Pathol* **17**(2): 126-9.

Gnekow, A. K., D. Kandels, C. V. Tilburg, A. A. Azizi, E. Opocher, T. Stokland, et al. (2019). "SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma." *Klin Padiatr* **231**(3): 107-35.

Gnekow, A. K., R. D. Kortmann, T. Pietsch and A. Emser (2004). "Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy -- report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma -- HIT-LGG 1996 -- of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)." *Klin Padiatr* **216**(6): 331-42.

Gombos, Z. and P. J. Zhang (2008). "Glomus tumor." *Arch Pathol Lab Med* **132**(9): 1448-52.

Graf, A., M. A. Landolt, A. C. Mori and E. Boltshauser (2006). "Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1." *J Pediatr* **149**(3): 348-53.

Graham, C. D., J. Gouick, C. Krahe and D. Gillanders (2016). "A systematic review of the use of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in chronic disease and long-term conditions." *Clin Psychol Rev* **46**: 46-58.

Granstrom, S., R. E. Friedrich, A. K. Langenbruch, M. Augustin and V. F. Mautner (2014). "Influence of learning disabilities on the tumour predisposition syndrome NF1--survey from adult patients' perspective." *Anticancer Res* **34**(7): 3675-81.

Granström, S., A. Langenbruch, M. Augustin and V. F. Mautner (2012). "Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image." *Dermatology* **224**(2): 160-7.

Grassi, L., D. Spiegel and M. Riba (2017). "Advancing psychosocial care in cancer patients." *F1000Res* **6**: 2083.

Greenwell, T. H., P. J. Anderson, S. K. Madge, D. Selva and D. J. David (2014). "Long-term visual outcomes in patients with orbitotemporal neurofibromatosis." *Clin Exp Ophthalmol* **42**(3): 266-70.

- Griffith, J. L., S. M. Morris, J. Mahdi, M. S. Goyal, T. Hershey and D. H. Gutmann (2018). "Increased prevalence of brain tumors classified as T2 hyperintensities in neurofibromatosis 1." Neurol Clin Pract **8**(4): 283-91.
- Gross, A. M., P. L. Wolters, E. Dombi, A. Baldwin, P. Whitcomb, M. J. Fisher, et al. (2020). "Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas." N Engl J Med **382**(15): 1430-42.
- Gruber, L. M., D. Erickson, D. Babovic-Vuksanovic, G. B. Thompson, W. F. Young, Jr. and I. Bancos (2017). "Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1." Clin Endocrinol (Oxf) **86**(1): 141-49.
- Gu, S., N. Glaug, A. Cnaan, R. J. Packer and R. A. Avery (2014). "Ganglion cell layer-inner plexiform layer thickness and vision loss in young children with optic pathway gliomas." Invest Ophthalmol Vis Sci **55**(3): 1402-8.
- Guillamo, J. S., A. Créange, C. Kalifa, J. Grill, D. Rodriguez, F. Doz, et al. (2003). "Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients." Brain **126**(Pt 1): 152-60.
- Guiraud, M., A. Bouroubi, R. Beauchamp, A. Bocquet, J. M. Grégoire, I. Rauly-Lestienne, et al. (2019). "Cutaneous neurofibromas: patients' medical burden, current management and therapeutic expectations: results from an online European patient community survey." Orphanet J Rare Dis **14**(1): 286.
- Guo, C., L. Chen, Y. Qu and X. Hu (2019). "Novel Three-Dimensional Morphometry to Reassess Orbit Deformities Associated With Orbital-Periorbital Plexiform Neurofibroma." J Craniofac Surg **30**(2): e147-e51.
- Gutmann, D. H., R. E. Ferner, R. H. Listernick, B. R. Korf, P. L. Wolters and K. J. Johnson (2017). "Neurofibromatosis type 1." Nat Rev Dis Primers **3**: 17004.
- Gutmann, D. H., S. A. Rasmussen, P. Wolkenstein, M. M. MacCollin, A. Guha, P. D. Inskip, et al. (2002). "Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1)." Neurology **59**(5): 759-61.
- Hagizawa, H., S. Nagata, T. Wakamatsu, Y. Imura, T. Tanaka, H. Outani, et al. (2020). "Malignant peripheral nerve-sheath tumors in an adolescent patient with mosaic localized NF1: A case report." Mol Clin Oncol **12**(2): 155-59.
- Hamideh, D., M. E. Hoehn, J. H. Harreld, P. D. Klimo, A. Gajjar and I. Qaddoumi (2018). "Isolated Optic Nerve Glioma in Children With and Without Neurofibromatosis: Retrospective Characterization and Analysis of Outcomes." J Child Neurol **33**(6): 375-82.
- Hamoy-Jimenez, G., R. Kim, S. Suppiah, G. Zadeh, V. Bril and C. Barnett (2020). "Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada." Neurooncol Adv **2**(Suppl 1): i141-i49.
- Harrison, B., A. M. Moore, R. Calfee and D. M. Sammer (2013). "The association between glomus tumors and neurofibromatosis." J Hand Surg Am **38**(8): 1571-4.
- Harrison, B. and D. Sammer (2014). "Glomus tumors and neurofibromatosis: a newly recognized association." Plast Reconstr Surg Glob Open **2**(9): e214.
- Heerva, E., A. Koffert, E. Jokinen, T. Kuorilehto, S. Peltonen, H. T. Aro, et al. (2012). "A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age." J Bone Miner Res **27**(11): 2333-7.
- Helfferrich, J., R. Nijmeijer, O. F. Brouwer, M. Boon, A. Fock, E. W. Hoving, et al. (2016). "Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas." Crit Rev Oncol Hematol **104**: 30- 41.

- Hepokur, M. and A. M. Sarici (2018). "Investigation of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell layer- inner plexiform layer thickness in patients with optic pathway gliomas." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **256**(9): 1757-65.
- Hernández Driever, P., S. von Hornstein, T. Pietsch, R. Kortmann, M. Warmuth-Metz, A. Emser, et al. (2010). "Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children." J Neurooncol **100**(2): 199-207.
- Higham, C. S., E. Dombi, A. Rogiers, S. Bhaumik, S. Pans, S. E. J. Connor, et al. (2018). "The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors." Neuro Oncol **20**(6): 818-25.
- Hirbe, A. C. and D. H. Gutmann (2014). "Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care." Lancet Neurol **13**(8): 834-43.
- Howell, S. J., K. Hockenhull, Z. Salih and D. G. Evans (2017). "Increased risk of breast cancer in neurofibromatosis type 1: current insights." Breast Cancer (Dove Med Press) **9**: 531-36.
- Huson, S. M. (2008). "Neurofibromatosis: emerging phenotypes, mechanisms and management." Clin Med (Lond) **8**(6): 611-7.
- Huson, S. M., D. A. Compston and P. S. Harper (1989). "A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling." J Med Genet **26**(11): 712-21.
- Hyman, S. L., E. Arthur Shores and K. N. North (2006). "Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder." Dev Med Child Neurol **48**(12): 973-9.
- Itani, M. and J. Mhlanga (2019). Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach. R. Mariani-Costantini. Brisbane (AU), Codon Publications.
- Izquierdo, M. E. and M. T. Bonastre (2012). "Patient with high-risk GIST not associated with c-KIT mutations: same benefit from adjuvant therapy?" Anticancer Drugs **23** Suppl: S7-9.
- Jacquemin, C., T. M. Bosley, D. Liu, H. Svedberg and A. Buhaliqa (2002). "Reassessment of sphenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1." AJNR Am J Neuroradiol **23**(4): 644-8.
- Jacquemin, C., T. M. Bosley and H. Svedberg (2003). "Orbit deformities in craniofacial neurofibromatosis type 1." AJNR Am J Neuroradiol **24**(8): 1678-82.
- Jahraus, C. D. and N. J. Tarbell (2006). "Optic pathway gliomas." Pediatr Blood Cancer **46**(5): 586-96.
- Jensen, S. E., Z. S. Patel, R. Listernick, J. Charrow and J. S. Lai (2019). "Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood." J Clin Psychol Med Settings **26**(3): 259-70.
- Jones, R. L. and A. L. Cesne (2018). "Quality of life and patients' expectations in soft tissue sarcoma." Future Oncol **14**(105): 51-62.
- Kaas, B., T. A. Huisman, A. Tekes, A. Bergner, J. O. Blakeley and L. C. Jordan (2013). "Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1." J Child Neurol **28**(5): 561-9.
- Kalender, M., A. Sevinc, E. Tutar, A. Sirikci and C. Camci (2007). "Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report." World J Gastroenterol **13**(18): 2629-32.
- Kalin-Hajdu, E., J. C. Decarie, M. Marzouki, A. S. Carret and L. H. Ospina (2014). "Visual acuity of children treated

with chemotherapy for optic pathway gliomas." Pediatr Blood Cancer **61**(2): 223-7.

Kallionpää, R. A., E. Uusitalo, J. Leppavirta, M. Poyhonen, S. Peltonen and J. Peltonen (2018). "Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population." Genet Med **20**(9): 1082-86.

Kehrer-Sawatzki, H., V. F. Mautner and D. N. Cooper (2017). "Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions." Hum Genet **136**(4): 349-76.

Kelly, J. P., S. Leary, P. Khanna and A. H. Weiss (2012). "Longitudinal measures of visual function, tumor volume, and prediction of visual outcomes after treatment of optic pathway gliomas." Ophthalmology **119**(6): 1231-7.

Képénékian, L., T. Mognetti, J. C. Lifante, A. L. Giraudet, C. Houzard, S. Pinson, et al. (2016). "Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1." Eur J Endocrinol **175**(4): 335-44.

Keren, S., G. Dotan, R. Ben-Cnaan, L. Leibovitch and I. Leibovitch (2017). "A combined one-stage surgical approach of orbital tumor debulking, lid reconstruction, and ptosis repair in children with orbitotemporal neurofibromatosis." J Plast Reconstr Aesthet Surg **70**(3): 336-40.

Kim, S. H., S. G. Roh, N. H. Lee and K. M. Yang (2013). "Radiofrequency ablation and excision of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type 1." Arch Plast Surg **40**(1): 57-61.

Klaber, R. (1938). "Morbus Recklinghausen with Glomoid Tumours." Proc R Soc Med **31**(4): 347.

Knowles, S. R., P. Apputhurai, C. L. O'Brien, C. F. Ski, D. R. Thompson and D. J. Castle (2020). "Exploring the relationships between illness perceptions, self-efficacy, coping strategies, psychological distress and quality of life in a cohort of adults with diabetes mellitus." Psychol Health Med **25**(2): 214-28.

Koczkowska, M., T. Callens, Y. Chen, A. Gomes, A. D. Hicks, A. Sharp, et al. (2020). "Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1." Hum Mutat **41**(1): 299-315.

Koczkowska, M., Y. Chen, T. Callens, A. Gomes, A. Sharp, S. Johnson, et al. (2018). "Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848." Am J Hum Genet **102**(1): 69-87.

Kodra, Y., S. Giustini, L. Divona, R. Porciello, S. Calvieri, P. Wolkenstein, et al. (2009). "Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1. A survey of 129 Italian patients." Dermatology **218**(3): 215-20.

Korf, B. R. (2000). "Malignancy in neurofibromatosis type 1." Oncologist **5**(6): 477-85.

Krab, L. C., F. K. Aarsen, A. de Goede-Bolder, C. E. Catsman-Berrevoets, W. F. Arts, H. A. Moll, et al. (2008). "Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance." J Child Neurol **23**(9): 1002-10.

Kratz, C. P., S. Rapisuwon, H. Reed, H. Hasle and P. S. Rosenberg (2011). "Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes." Am J Med Genet C Semin Med Genet **157C**(2): 83-9.

Kriechbaumer, L. K., M. Susani, S. G. Kircher, K. Distelmaier and W. Happle (2014). "Comparative study of CO₂- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease." Lasers Med Sci **29**(3): 1083-91.

Kroep, J. R., M. Ouali, H. Gelderblom, A. Le Cesne, T. J. A. Dekker, M. Van Glabbeke, et al. (2011). "First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study." Ann Oncol **22**(1): 138

207-14.

Kulinski, K. P., M. Boutaugh, M. L. Smith, M. G. Ory and K. Lorig (2014). "Setting the stage: measure selection, coordination, and data collection for a national self-management initiative." Front Public Health **2**: 206.

Kumar, M. G., R. J. Emmett, S. J. Bayliss and D. H. Gutmann (2014). "Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1." J Am Acad Dermatol **71**(1): 44-8.

Lai, J. S., S. E. Jensen, J. Charrow and R. Listernick (2019). "Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma." J Pediatr **206**: 190-96.

Lai, J. S., S. E. Jensen, Z. S. Patel, R. Listernick and J. Charrow (2017). "Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan." Am J Med Genet A **173**(1): 79-87.

Lancaster, D. L., J. A. Hoddes and A. Michalski (2003). "Tolerance of Nitrosurea-Based Multiagent Chemotherapy Regime for Low-Grade Pediatric Gliomas." Journal of Neuro-Oncology **63**(3): 289-94.

Landi, B., J. Y. Blay, S. Bonvalot, M. Brasseur, J. M. Coindre, J. F. Emile, et al. (2019). "Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO)." Dig Liver Dis **51**(9): 1223-31.

Lassaletta, A., K. Scheinemann, S. M. Zelcer, J. Hukin, B. A. Wilson, N. Jabado, et al. (2016). "Phase II Weekly Vinblastine for Chemotherapy-Naive Children With Progressive Low-Grade Glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study." J Clin Oncol **34**(29): 3537-43.

Latham, K., E. P. Buchanan, D. Suver and J. S. Gruss (2015). "Neurofibromatosis of the head and neck: classification and surgical management." Plast Reconstr Surg **135**(3): 845-55.

Leach, M. O., C. R. Boggis, A. K. Dixon, D. F. Easton, R. A. Eeles, D. G. Evans, et al. (2005). "Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)." Lancet **365**(9473): 1769-78.

Lee, V., N. K. Ragge and J. R. Collin (2003). "The surgical management of childhood orbito-temporal neurofibromatosis." Br J Plast Surg **56**(4): 380-7.

Lee, V., N. K. Ragge and J. R. Collin (2004). "Orbitotemporal neurofibromatosis. Clinical features and surgical management." Ophthalmology **111**(2): 382-8.

Legius, E., D. A. Marchuk, F. S. Collins and T. W. Glover (1993). "Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis." Nat Genet **3**(2): 122-6.

Legius, E., L. Messiaen, P. Wolkenstein, P. Pancza, R. A. Avery, Y. Berman, et al. (2021). "Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation." Genet Med **23**(8): 1506-13.

Legius, E., C. Schrandt-Stumpel, E. Schollen, C. Pulles-Heintzberger, M. Gewillig and J. P. Fryns (2002). "PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome." J Med Genet **39**(8): 571-4.

Lehtonen, A., E. Howie, D. Trump and S. M. Huson (2013). "Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence." Dev Med Child Neurol **55**(2): 111-25.

- Lenders, J. W., Q. Y. Duh, G. Eisenhofer, A. P. Gimenez-Roqueplo, S. K. Grebe, M. H. Murad, et al. (2014). "Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol Metab **99**(6): 1915-42.
- Li, J., M. Lin, C. Shao, S. Ge and X. Fan (2014). "Blepharoplasty techniques in the management of orbito-temporal neurofibromatosis." J Plast Reconstr Aesthet Surg **67**(11): 1496-501.
- Listernick, R., J. Charrow, M. Greenwald and M. Mets (1994). "Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study." J Pediatr **125**(1): 63-6.
- Listernick, R., R. E. Ferner, G. T. Liu and D. H. Gutmann (2007). "Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations." Ann Neurol **61**(3): 189-98.
- Liy-Wong, C., J. Mohammed, A. Carleton, E. Pope, P. Parkin and I. Lara-Corrales (2017). "The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, and malignancy: A retrospective case-control study." J Am Acad Dermatol **76**(6): 1084-87.
- Lobbous, M., J. D. Bernstock, E. Coffee, G. K. Friedman, L. K. Metrock, G. Chagoya, et al. (2020). "An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas." Cancers **12**(1): 114.
- Locatelli, F. and C. M. Niemeyer (2015). "How I treat juvenile myelomonocytic leukemia." Blood **125**(7): 1083-90.
- Lock, R. and K. Cichowski (2015). "Loss of negative regulators amplifies RAS signaling." Nat Genet **47**(5): 426-7.
- Loucas, C. A., S. R. Brand, S. Z. Bedoya, A. C. Muriel and L. Wiener (2017). "Preparing youth with cancer for amputation: A systematic review." J Psychosoc Oncol **35**(4): 483-93.
- Lutterodt, C. G., A. Mohan and N. Kirkpatrick (2016). "The use of electrodesiccation in the treatment of cutaneous neurofibromatosis: A retrospective patient satisfaction outcome assessment." J Plast Reconstr Aesthet Surg **69**(6): 765-69.
- Madanikia, S. A., A. Bergner, X. Ye and J. O. Blakeley (2012). "Increased risk of breast cancer in women with NF1." Am J Med Genet A **158a**(12): 3056-60.
- Maertens, O., S. De Schepper, J. Vandesompele, H. Brems, I. Heyns, S. Janssens, et al. (2007). "Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1." Am J Hum Genet **81**(2): 243-51.
- Maertens, O., H. Prenen, M. Debiec-Rychter, A. Wozniak, R. Sciot, P. Pauwels, et al. (2006). "Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients." Hum Mol Genet **15**(6): 1015-23.
- Mahdi, J., M. S. Goyal, J. Griffith, S. M. Morris and D. H. Gutmann (2020). "Nonoptic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1." Neurology **95**(8): e1052-e59.
- Mahdi, J., A. C. Shah, A. Sato, S. M. Morris, R. C. McKinstry, R. Listernick, et al. (2017). "A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1." Neurology **88**(16): 1584-89.
- Malbari, F., M. Spira, B. K. P, C. Zhu, M. Roth, J. Gill, et al. (2018). "Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis: Impact of Family History." J Pediatr Hematol Oncol **40**(6): e359-e63.
- Mannelli, M. and D. Bemporad (2002). "Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy." J Endocrinol Invest **25**(6): 567-71.

Marchac, D. and J. A. Britto (2005). "Remodelling the upper eyelid in the management of orbitopalpebral neurofibromatosis." Br J Plast Surg **58**(7): 944-56.

Martin, S., P. L. Wolters, M. A. Toledo-Tamula, S. N. Schmitt, A. Baldwin, A. Starosta, et al. (2016). "Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy." Am J Med Genet A **170**(6): 1462-70.

Marwaha, A., J. Malach, A. Shugar, S. Hedges, M. Weinstein, P. C. Parkin, et al. (2018). "Genotype-phenotype data from a case series of patients with mosaic neurofibromatosis type 1." Br J Dermatol **179**(5): 1216-17.

Mautner, V. F., F. A. Asuagbor, E. Dombi, C. Fünsterer, L. Kluwe, R. Wenzel, et al. (2008). "Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1." Neuro Oncol **10**(4): 593-8.

Mautner, V. F., L. Kluwe, R. E. Friedrich, A. C. Roehl, S. Bammert, J. Hogel, et al. (2010). "Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions." J Med Genet **47**(9): 623-30.

Meister, M. T., M. Scheer, E. Hallmen, S. Stegmaier, C. Vokuhl, T. von Kalle, et al. (2020). "Malignant peripheral nerve sheath tumors in children, adolescents, and young adults: Treatment results of five Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) trials and one registry." J Surg Oncol **122**(7): 1337-47.

Melloni, G., M. Eoli, C. Cesaretti, D. Bianchessi, M. C. Ibba, S. Esposito, et al. (2019). "Risk of Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type 1: No Evidence of Genotype-Phenotype Correlations in A Large Independent Cohort." Cancers (Basel) **11**(12): 1838.

Mendes-Pereira, A. M., D. Sims, T. Dexter, K. Fenwick, I. Assiotis, I. Kozarewa, et al. (2012). "Genome-wide functional screen identifies a compendium of genes affecting sensitivity to tamoxifen." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(8): 2730-5.

Messiaen, L. M., T. Callens, G. Mortier, D. Beysen, I. Vandenbroucke, N. Van Roy, et al. (2000). "Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects." Hum Mutat **15**(6): 541-55.

Miao, R., H. Wang, A. Jacobson, A. P. Lietz, E. Choy, K. A. Raskin, et al. (2019). "Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST." Radiother Oncol **137**: 61-70.

Miettinen, M., C. R. Antonescu, C. D. M. Fletcher, A. Kim, A. J. Lazar, M. M. Quezado, et al. (2017). "Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview." Hum Pathol **67**: 1-10.

Miettinen, M., J. F. Fetsch, L. H. Sobin and J. Lasota (2006). "Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases." Am J Surg Pathol **30**(1): 90-6.

Miettinen, M., M. Furlong, M. Sarlomo-Rikala, A. Burke, L. H. Sobin and J. Lasota (2001). "Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases." Am J Surg Pathol **25**(9): 1121-33.

Miettinen, M. and J. Lasota (2011). "Histopathology of gastrointestinal stromal tumor." J Surg Oncol **104**(8): 865- 73.

Miller, D. T., D. Freedenberg, E. Schorry, N. J. Ullrich, D. Viskochil and B. R. Korf (2019). "Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1." Pediatrics **143**(5).

- Mitchell, A. E., J. E. Elder, D. A. Mackey, K. D. Waters and D. M. Ashley (2001). "Visual improvement despite radiologically stable disease after treatment with carboplatin in children with progressive low-grade optic/thalamic gliomas." *J Pediatr Hematol Oncol* 23(9): 572-7.
- Molloy, P. T., L. T. Bilaniuk, S. N. Vaughan, M. N. Needle, G. T. Liu, E. H. Zackai, et al. (1995). "Brainstem tumors in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity." *Neurology* 45(10): 1897-902.
- Monroe, C. L., S. Dahiya and D. H. Gutmann (2017). "Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1." *Annu Rev Pathol* 12: 53-74.
- Morales, J., I. A. Chaudhry and T. M. Bosley (2009). "Glaucoma and globe enlargement associated with neurofibromatosis type 1." *Ophthalmology* 116(9): 1725-30.
- Moreno, J. C., C. Mathoret, L. Lantieri, J. Zeller, J. Revuz and P. Wolkenstein (2001). "Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas." *Br J Dermatol* 144(5): 1096-8.
- Mulet-Margalef, N. and X. Garcia-Del-Muro (2016). "Sunitinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor: patient selection and perspectives." *Onco Targets Ther* 9: 7573-82.
- Mussi, C., H. U. Schildhaus, A. Gronchi, E. Wardelmann and P. Hohenberger (2008). "Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1." *Clin Cancer Res* 14(14): 4550-5.
- Nakamura, J. L., C. Phong, E. Pinarbasi, S. C. Kogan, S. Vandenberg, A. E. Horvai, et al. (2011). "Dose-dependent effects of focal fractionated irradiation on secondary malignant neoplasms in Nf1 mutant mice." *Cancer Res* 71(1): 106-15.
- Naran, S., J. W. Swanson, C. A. Ligh, V. Shubinets, J. A. Taylor and S. P. Bartlett (2018). "Sphenoid Dysplasia in Neurofibromatosis: Patterns of Presentation and Outcomes of Treatment." *Plast Reconstr Surg* 142(4): 518e-26e.
- Narayan, A. K., K. Visvanathan and S. C. Harvey (2016). "Comparative effectiveness of breast MRI and mammography in screening young women with elevated risk of developing breast cancer: a retrospective cohort study." *Breast Cancer Res Treat* 158(3): 583-9.
- Naylor, C., Parsonage, M., Mcdaid, D., Knapp, M., Fossey, M., Galea, A (2012). Long-term condition and mental health
- Needle, M. N., A. Cnaan, J. Dattilo, J. Chatten, P. C. Phillips, S. Shochat, et al. (1997). "Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994." *J Pediatr* 131(5): 678-82.
- Nelson, C. N., E. Dombi, J. S. Rosenblum, M. M. Miettinen, T. J. Lehky, P. O. Whitcomb, et al. (2019). "Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1." *J Neurosurg*: 1-11.
- Nguyen, R., E. Dombi, B. C. Widemann, J. Solomon, C. Fuensterer, L. Kluwe, et al. (2012). "Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1." *Orphanet J Rare Dis* 7: 75.
- Nguyen, R., C. Ibrahim, R. E. Friedrich, M. Westphal, M. Schuhmann and V. F. Mautner (2013). "Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery." *Genet Med* 15(9): 691-7.
- Nguyen, R., K. Jett, G. J. Harris, W. Cai, J. M. Friedman and V. F. Mautner (2014). "Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1." *J Neurooncol* 116(2): 307-13.

- Nguyen, R., L. Kluwe, C. Fuensterer, M. Kentsch, R. E. Friedrich and V. F. Mautner (2011). "Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits." *J Pediatr* 159(4): 652-5.e2.
- Nicolin, G., P. Parkin, D. Mabbott, D. Hargrave, U. Bartels, U. Tabori, et al. (2009). "Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children." *Pediatr Blood Cancer* 53(7): 1231-7.
- Niddam, J., R. Bosc, T. M. Suffee, C. Le Guerin, P. Wolkenstein and J. P. Meningaud (2014). "Treatment of sphenoid dysplasia with a titanium-reinforced porous polyethylene implant in orbitofrontal neurofibroma: report of three cases." *J Craniomaxillofac Surg* 42(8): 1937-41.
- Niemeyer, C. M., M. Arico, G. Basso, A. Biondi, A. Cantu Rajnoldi, U. Creutzig, et al. (1997). "Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS)." *Blood* 89(10): 3534-43.
- Niemeyer, C. M. and C. Flotho (2019). "Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel?" *Blood* 133(10): 1060-70.
- Niemeyer, C. M. and C. P. Kratz (2008). "Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options." *Br J Haematol* 140(6): 610-24.
- Nishida, T., M. Tsujimoto, T. Takahashi, S. Hirota, J. Y. Blay and M. Wataya-Kaneda (2016). "Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I." *J Gastroenterol* 51(6): 571-8.
- Niu, J., J. Wang, D. Wang, X. He, Z. Li, X. Li, et al. (2019). "Clinical, radiological features and surgical strategies for 23 NF1 patients with intraorbital meningoencephalocele." *Neurol Sci* 40(6): 1217-25.
- Nix, J. S., J. Blakeley and F. J. Rodriguez (2020). "An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1." *Acta Neuropathol* 139(4): 625-41.
- Oh, K. S., J. Hung, P. L. Robertson, H. J. Garton, K. M. Muraszko, H. M. Sandler, et al. (2011). "Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4): e481-8.
- Ortonne, N., P. Wolkenstein, J. O. Blakeley, B. Korf, S. R. Plotkin, V. M. Riccardi, et al. (2018). "Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues." *Neurology* 91(2 Suppl 1): S5-S13.
- Otoukesh, S., C. J. Cooper, W. Lou, M. Mojtahedzadeh, A. Nasrazadani, M. Wampler, et al. (2014). "Combination chemotherapy regimen in a patient with metastatic malignant pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1." *Am J Case Rep* 15: 123-7.
- Oystreck, D. T., I. A. Alorainy, J. Morales, I. A. Chaudhry, S. M. Elkhamary and T. M. Bosley (2014). "Ocular motility abnormalities in orbitofacial neurofibromatosis type 1." *J aapos* 18(4): 338-43.
- Oystreck, D. T., J. Morales, I. Chaudhry, I. A. Alorainy, S. M. Elkhamary, T. M. Pasha, et al. (2012). "Visual loss in orbitofacial neurofibromatosis type 1." *Ophthalmology* 119(10): 2168-73.
- Packer, R. J., J. Ater, J. Allen, P. Phillips, R. Geyer, H. S. Nicholson, et al. (1997). "Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas." *J Neurosurg* 86(5): 747-54.
- Packer, R. J., A. Iavarone, D. T. W. Jones, J. O. Blakeley, E. Bouffet, M. J. Fisher, et al. (2020). "Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference." *Neuro Oncol* 22(6): 773-84.

- Pandit, B., A. Sarkozy, L. A. Pennacchio, C. Carta, K. Oishi, S. Martinelli, et al. (2007). "Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy." *Nat Genet* 39(8): 1007- 12.
- Park, E. K., H. J. Kim, Y. H. Lee, Y. S. Koh, Y. H. Hur and C. K. Cho (2019). "Synchronous Gastrointestinal Stromal Tumor and Ampullary Neuroendocrine Tumor in Association with Neurofibromatosis Type 1: A Report of Three Cases." *Korean J Gastroenterol* 74(4): 227-31.
- Parrozzani, R., G. Miglionico, F. Leonardi, S. Pulze, E. Trevisson, M. Clementi, et al. (2018). "Correlation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness with visual acuity in paediatric patients affected by optic pathway glioma." *Acta Ophthalmol* 96(8): e1004-e09.
- Parsa, C. F. and S. Givrad (2008). "Juvenile pilocytic astrocytomas do not undergo spontaneous malignant transformation: grounds for designation as hamartomas." *Br J Ophthalmol* 92(1): 40-6.
- Paulus, S., S. Koronowska and R. Folster-Holst (2017). "Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of the Literature." *Pediatr Dermatol* 34(2): 114-18.
- Pauwels, E. K., N. Foray and M. H. Bourguignon (2016). "Breast Cancer Induced by X-Ray Mammography Screening? A Review Based on Recent Understanding of Low-Dose Radiobiology." *Med Princ Pract* 25(2): 101-9.
- Payne, J. M., K. M. Haebich, R. MacKenzie, K. S. Walsh, S. J. C. Hearps, D. Coghill, et al. (2019). "Cognition, ADHD Symptoms, and Functional Impairment in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1." *J Atten Disord*: 1087054719894384.
- Peltonen, S., A. Jannic and P. Wolkenstein (2022). "Treatment of cutaneous neurofibromas with carbon dioxide laser: Technique and patient experience." *Eur J Med Genet* 65(1): 104386.
- Peltonen, S., R. A. Kallionpää, M. Rantanen, E. Uusitalo, P. M. Lähteenmäki, M. Pöyhönen, et al. (2019). "Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: A population-based cohort study." *Int J Cancer* 145(11): 2926-32.
- Pemov, A., N. F. Hansen, S. Sindiri, R. Patidar, C. S. Higham, E. Dombi, et al. (2019). "Low mutation burden and frequent loss of CDKN2A/B and SMARCA2, but not PRC2, define premalignant neurofibromatosis type 1- associated atypical neurofibromas." *Neuro Oncol* 21(8): 981-92.
- Perez, M., C. Cuscaden, J. F. Somers, N. Simms, S. Shaheed, L. A. Kehoe, et al. (2019). "Easing anxiety in preparation for pediatric magnetic resonance imaging: a pilot study using animal-assisted therapy." *Pediatr Radiol* 49(8): 1000-09.
- Pessis, R., L. Lantieri, J. A. Britto, C. Leguerinel, P. Wolkenstein and M. Hivelin (2015). "Surgical care burden in orbito-temporal neurofibromatosis: Multiple procedures and surgical care duration analysis in 47 consecutive adult patients." *J Craniomaxillofac Surg* 43(8): 1684-93.
- Philpott, C., H. Tovell, I. M. Frayling, D. N. Cooper and M. Upadhyaya (2017). "The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers." *Hum Genomics* 11(1): 13.
- Piombino, C., L. Cortesi, M. Lambertini, K. Punie, G. Grandi and A. Toss (2020). "Secondary Prevention in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndromes Other Than BRCA." *J Oncol* 2020: 6384190.
- Plotkin, S. R., M. A. Bredella, W. Cai, A. Kassarian, G. J. Harris, S. Esparza, et al. (2012). "Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis." *PLOS ONE* 7(4): e35711.
- Porter, C. C., T. E. Druley, A. Erez, R. P. Kuiper, K. Onel, J. D. Schiffman, et al. (2017). "Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions." *Clin Cancer Res* 23(11): e14-e22.

Prada, C. E., R. B. Hufnagel, T. R. Hummel, A. M. Lovell, R. J. Hopkin, H. M. Saal, et al. (2015). "The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1." J Pediatr **167**(4): 851-56.e1.

Proytcheva, M. (2011). "Juvenile myelomonocytic leukemia." Semin Diagn Pathol **28**(4): 298-303.

Prudner, B. C., T. Ball, R. Rathore and A. C. Hirbe (2020). "Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives." Neurooncol Adv **2**(Suppl 1): i40-i49.

Rasmussen, S. A., Q. Yang and J. M. Friedman (2001). "Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates." Am J Hum Genet **68**(5): 1110-8.

Reilly, K. M., A. Kim, J. Blakely, R. E. Ferner, D. H. Gutmann, E. Legius, et al. (2017). "Neurofibromatosis Type 1–Associated MPNST State of the Science: Outlining a Research Agenda for the Future." JNCI: Journal of the National Cancer Institute **109**(8).

Ren, J. Y., Y. H. Gu, C. J. Wei, X. Huang, X. W. Xu, B. Gu, et al. (2020). "Evaluation and Factors of Quality of Life Among Patients With Neurofibromatosis Type 1-Associated Craniofacial Plexiform Neurofibromas." J Craniofac Surg **31**(2): 347-50.

Riccardi, V. M. (2010). "Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: the importance of distinguishing features, consequences, and complications." Birth Defects Res A Clin Mol Teratol **88**(1): 9-14.

Rietman, A. B., H. van Helden, P. H. Both, W. Taal, J. S. Legerstee, A. van Staa, et al. (2018). "Worries and needs of adults and parents of adults with neurofibromatosis type 1." Am J Med Genet A **176**(5): 1150-60.

Robert-Boire, V., L. Rosca, Y. Samson, L. H. Ospina and S. Perreault (2017). "Clinical Presentation and Outcome of Patients With Optic Pathway Glioma." Pediatr Neurol **75**: 55-60.

Rodriguez, F. J., A. Perry, D. H. Gutmann, B. P. O'Neill, J. Leonard, S. Bryant, et al. (2008). "Gliomas in neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic study of 100 patients." J Neuropathol Exp Neurol **67**(3): 240-9.

Röhrich, M., C. Koelsche, D. Schrimpf, D. Capper, F. Sahm, A. Kratz, et al. (2016). "Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors." Acta Neuropathol **131**(6): 877-87.

Rosenfeld, A., R. Listernick, J. Charrow and S. Goldman (2010). "Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system." Childs Nerv Syst **26**(5): 663-7.

Roth, J., S. Constantini and G. Cinalli (2020). "Neurofibromatosis type 1-related hydrocephalus: causes and treatment considerations." Childs Nerv Syst **36**(10): 2385-90.

Rumsey, N. and D. Harcourt (2004). "Body image and disfigurement: issues and interventions." Body Image **1**(1): 83-97.

Sahinoglu-Keskek, N., R. Altan-Yaycioglu, H. Canan, M. Coban-Karatas, A. Erbay, N. Yazıcı, et al. (2018). "Measurements of Retinal Nerve Fiber Thickness and Ganglion Cell Complex in Neurofibromatosis Type 1, with and Without Optic Pathway Gliomas: A Case Series." Curr Eye Res **43**(3): 424-27.

Salvi, P. F., L. Lorenzon, S. Caterino, L. Antolino, M. S. Antonelli and G. Balducci (2013). "Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review of the literature

including 252 cases." Int J Surg Oncol 2013: 398570.

Sant, D. W., R. L. Margraf, D. A. Stevenson, A. H. Grossmann, D. H. Viskochil, H. Hanson, et al. (2015). "Evaluation of somatic mutations in tibial pseudarthrosis samples in neurofibromatosis type 1." J Med Genet 52(4): 256-61.

Santoro, C., S. Picariello, F. Palladino, P. Spennato, D. Melis, J. Roth, et al. (2020). "Retrospective Multicentric Study on Non-Optic CNS Tumors in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1." Cancers (Basel) 12(6).

Scarpa, M., M. Bertin, C. Ruffolo, L. Polese, D. F. D'Amico and I. Angriman (2008). "A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors." J Surg Oncol 98(5): 384-92.

Schouten, B., B. Avau, G. T. E. Bekkering, P. Vankrunkelsven, J. Mebis, J. Hellings, et al. (2019). "Systematic screening and assessment of psychosocial well-being and care needs of people with cancer." Cochrane Database Syst Rev 3: CD012387.

Schupper, A., L. Kornreich, I. Yaniv, I. J. Cohen and A. Shuper (2009). "Optic-pathway glioma: natural history demonstrated by a new empirical score." Pediatr Neurol 40(6): 432-6.

Schwabe, M., S. Spiridonov, E. L. Yanik, J. W. Jennings, T. Hillen, M. Ponisio, et al. (2019). "How Effective Are Noninvasive Tests for Diagnosing Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Patients with Neurofibromatosis Type 1? Diagnosing MPNST in NF1 Patients." Sarcoma 2019: 4627521.

Sellmer, L., S. Farschtschi, M. Marangoni, M. K. Heran, P. Birch, R. Wenzel, et al. (2017). "Non-optic glioma in adults and children with neurofibromatosis 1." Orphanet J Rare Dis 12(1): 34.

Seminog, O. O. and M. J. Goldacre (2013). "Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study." Br J Cancer 108(1): 193-8.

Seminog, O. O. and M. J. Goldacre (2015). "Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1." Br J Cancer 112(9): 1546-8.

Sharif, S., R. Ferner, J. M. Birch, J. E. Gillespie, H. R. Gattamaneni, M. E. Baser, et al. (2006). "Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy." J Clin Oncol 24(16): 2570-5.

Sharif, S., A. Moran, S. M. Huson, R. Iddenden, A. Shenton, E. Howard, et al. (2007). "Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening." J Med Genet 44(8): 481-84.

Sharif, S., M. Upadhyaya, R. Ferner, E. Majounie, A. Shenton, M. Baser, et al. (2011). "A molecular analysis of individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1) and optic pathway gliomas (OPGs), and an assessment of genotype-phenotype correlations." J Med Genet 48(4): 256-60.

Shibahara, I., Y. Sonoda, H. Suzuki, A. Mayama, M. Kanamori, R. Saito, et al. (2018). "Glioblastoma in neurofibromatosis 1 patients without IDH1, BRAF V600E, and TERT promoter mutations." Brain Tumor Pathol 35(1): 10-18.

- Simanshu, D. K., D. V. Nissley and F. McCormick (2017). "RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease." Cell **170**(1): 17-33.
- Singhal, D., Y. C. Chen, Y. R. Chen, P. K. Chen and Y. J. Tsai (2013). "Soft tissue management of orbitotemporal neurofibromatosis." J Craniofac Surg **24**(1): 269-72.
- Singhal, S., J. M. Birch, B. Kerr, L. Lashford and D. G. Evans (2002). "Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas." Arch Dis Child **87**(1): 65-70.
- Slovis, J. M., O. Arevalo, C. S. Bell, A. A. Hebert, H. Northrup, R. F. Riascos, et al. (2018). "Treatment of Disfiguring Cutaneous Lesions in Neurofibromatosis-1 with Everolimus: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial." Drugs R D **18**(4): 295-302.
- Smith, K. B., D. L. Wang, S. R. Plotkin and E. R. Park (2013). "Appearance concerns among women with neurofibromatosis: examining sexual/bodily and social self-consciousness." Psychooncology **22**(12): 2711-9.
- Stevenson, D. A., D. H. Viskochil, A. F. Rope and J. C. Carey (2006). "Clinical and molecular aspects of an informative family with neurofibromatosis type 1 and Noonan phenotype." Clin Genet **69**(3): 246-53.
- Stewart, D. R., H. Brems, A. G. Gomes, S. L. Ruppert, T. Callens, J. Williams, et al. (2014). "Jaffe-Campanacci syndrome, revisited: detailed clinical and molecular analyses determine whether patients have neurofibromatosis type 1, coincidental manifestations, or a distinct disorder." Genet Med **16**(6): 448-59.
- Stewart, D. R., B. R. Korf, K. L. Nathanson, D. A. Stevenson and K. Yohay (2018). "Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)." Genet Med **20**(7): 671-82.
- Stewart, D. R., J. L. Sloan, L. Yao, A. J. Mannes, A. Moshlyedi, C. C. Lee, et al. (2010). "Diagnosis, management, and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1." J Med Genet **47**(8): 525-32.
- Stiller, C. A., J. M. Chessells and M. Fitchett (1994). "Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study." Br J Cancer **70**(5): 969-72.
- Stowd, R. E., 3rd, F. J. Rodriguez, R. E. McLendon, J. J. Vredenburg, A. B. Chance, G. Jallo, et al. (2016). "Histologically benign, clinically aggressive: Progressive non-optic pathway pilocytic astrocytomas in adults with NF1." American Journal of Medical Genetics Part A **170**(6): 1455-61.
- Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, et al. (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 987-96.
- Suarez-Cabrera, C., R. M. Quintana, A. Bravo, M. L. Casanova, A. Page, J. P. Alameda, et al. (2017). "A Transposon-based Analysis Reveals RASA1 Is Involved in Triple-Negative Breast Cancer." Cancer Res **77**(6): 1357-68.
- Suerink, M., T. Ripperger, L. Messiaen, F. H. Menko, F. Bourdeaut, C. Colas, et al. (2019). "Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis of neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy." J Med Genet **56**(2): 53-62.
- Taylor, T., T. Jaspan, G. Milano, R. Gregson, T. Parker, T. Ritzmann, et al. (2008). "Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system." Br J Radiol **81**(970): 761-6.
- Theeler, B. J., B. Ellezam, S. Yust-Katz, J. M. Slovis, M. E. Loghin and J. F. de Groot (2014). "Prolonged survival in adult neurofibromatosis type I patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab." Journal of

Neurology **261**(8): 1559-64.

Thompson, A. and G. Kent (2001). "Adjusting to disfigurement: processes involved in dealing with being visibly different." Clin Psychol Rev **21**(5): 663-82.

Thompson, A. L. and T. K. Young-Saleme (2015). "Anticipatory Guidance and Psychoeducation as a Standard of Care in Pediatric Oncology." Pediatr Blood Cancer **62** Suppl 5: S684-93.

Tora, M. S., D. Xenos, P. Texakalidis and N. M. Boulis (2019). "Treatment of neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review." Neurosurg Rev **43**(4): 1039-46.

Tovmassian, D., M. Abdul Razak and K. London (2016). "The Role of [(18)F]FDG-PET/CT in Predicting Malignant Transformation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis-1." Int J Surg Oncol **2016**: 6162182.

Trevisson, E., M. Cassina, E. Opocher, V. Vicenzi, M. Lucchetta, R. Parrozzani, et al. (2017). "Natural history of optic pathway gliomas in a cohort of unselected patients affected by Neurofibromatosis 1." J Neurooncol **134**(2): 279-87.

Tung, N., N. U. Lin, J. Kidd, B. A. Allen, N. Singh, R. J. Wenstrup, et al. (2016). "Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer." J Clin Oncol **34**(13): 1460-8.

Ullrich, N. J., A. I. Raja, M. B. Irons, M. W. Kieran and L. Goumnerova (2007). "Brainstem lesions in neurofibromatosis type 1." Neurosurgery **61**(4): 762-6; discussion 66-7.

Upadhyaya, M., S. M. Huson, M. Davies, N. Thomas, N. Chuzhanova, S. Giovannini, et al. (2007). "An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation." Am J Hum Genet **80**(1): 140-51.

Uusitalo, E., R. A. Kallionpää, S. Kurki, M. Rantanen, J. Pitkaniemi, P. Kronqvist, et al. (2017). "Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors." Br J Cancer **116**(2): 211-17.

Uusitalo, E., J. Leppavirta, A. Koffert, S. Suominen, J. Vahtera, T. Vahlberg, et al. (2015). "Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland." J Invest Dermatol **135**(3): 904-06.

Uusitalo, E., M. Rantanen, R. A. Kallionpää, M. Pöyhönen, J. Leppävirta, H. Ylä-Outinen, et al. (2016). "Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1." J Clin Oncol **34**(17): 1978-86.

Vagge, A., P. Camicione, M. Pellegrini, G. Gatti, P. Capris, M. Severino, et al. (2020). "Role of visual evoked potentials and optical coherence tomography in the screening for optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type I." Eur J Ophthalmol: 1120672120906989.

Valentin, T., A. Le Cesne, I. Ray-Coquard, A. Italiano, G. Decanter, E. Bompas, et al. (2016). "Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO)." Eur J Cancer **56**: 77-84.

van Noesel, M. M., D. Orbach, B. Brennan, A. Kelsey, I. Zanetti, G. L. de Salvo, et al. (2019). "Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study." Pediatr Blood Cancer **66**(10): e27833.

Vannelli, S., R. Buganza, F. Runfola, I. Mussinatto, A. Andreacchio and L. de Sanctis (2020). "Jaffe-Campanacci syndrome or neurofibromatosis type 1: a case report of phenotypic overlap with detection of NF1 gene mutation in non-ossifying fibroma." Ital J Pediatr **46**(1): 58.

Varni, J. W., K. Nutakki and N. L. Swigonski (2019). "Pain, skin sensations symptoms, and cognitive functioning predictors of health-related quality of life in pediatric patients with Neurofibromatosis Type 1." Qual Life Res **28**(4): 1047-52.

Villani, A., M. C. Greer, J. M. Kalish, A. Nakagawara, K. L. Nathanson, K. W. Pajtler, et al. (2017). "Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk." Clin Cancer Res **23**(12): e83-ego.

Vinchon, M., G. Soto-Ares, M. M. Ruchoux and P. Dhellemmes (2000). "Cerebellar gliomas in children with NF1: pathology and surgery." Childs Nerv Syst **16**(7): 417-20.

Viskochil, D., A. M. Buchberg, G. Xu, R. M. Cawthon, J. Stevens, R. K. Wolff, et al. (1990). "Deletions and atranslocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus." Cell **62**(1): 187-92.

Vizcaíno, M. A., S. Shah, C. G. Eberhart and F. J. Rodriguez (2015). "Clinicopathologic implications of NF1 gene alterations in diffuse gliomas." Human Pathol **46**(9): 1323-30.

Vogt, J., K. Bengesser, K. B. Claes, K. Wimmer, V. F. Mautner, R. van Minkelen, et al. (2014). "SVA retrotransposon insertion-associated deletion represents a novel mutational mechanism underlying large genomic copy number changes with non-recurrent breakpoints." Genome Biol **15**(6): R80.

von Mehren, M. and H. Joensuu (2018). "Gastrointestinal Stromal Tumors." J Clin Oncol **36**(2): 136-43.

Vranceanu, A. M., V. L. Merker, E. R. Park and S. R. Plotkin (2015). "Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature." J Neurooncol **122**(2): 219-28.

Vranceanu, A. M., V. L. Merker, S. R. Plotkin and E. R. Park (2014). "The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: results from a pilot study." J Neurooncol **120**(1): 103-9.

Vranceanu, A. M., E. Riklin, V. L. Merker, E. A. Macklin, E. R. Park and S. R. Plotkin (2016). "Mind-body therapy via videoconferencing in patients with neurofibromatosis: An RCT." Neurology **87**(8): 806-14.

Walker, D. A., C. Pilotto, I. Beshlawi, E. Opocher, A. A. Aziz, A. M. Sehested, et al. (2017). "An International Expert Consensus Survey for A Treatment Versus Observation Strategy of Newly Diagnosed Patients with NF1 Associated Optic Pathway Glioma." Pediatric Blood & Cancer **64**: S14-S15.

Walker, L., D. Thompson, D. Easton, B. Ponder, M. Ponder, I. Frayling, et al. (2006). "A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK." Br J Cancer **95**(2): 233-8.

Wallace, M. D., A. D. Pfefferle, L. Shen, A. J. McNairn, E. G. Cerami, B. L. Fallon, et al. (2012). "Comparative oncogenomics implicates the neurofibromin 1 gene (NF1) as a breast cancer driver." Genetics **192**(2): 385-96.

Wallace, M. R., D. A. Marchuk, L. B. Andersen, R. Letcher, H. M. Odeh, A. M. Saulino, et al. (1990). "Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients." Science **249**(4965): 181-6.

Walter, A. W., A. Gajjar, D. A. Reardon, S. J. Thompson, J. W. Langston, D. Jones-Wallace, et al. (2000). "Tamoxifen and carboplatin for children with low-grade gliomas: a pilot study at St. Jude Children's Research Hospital." J Pediatr Hematol Oncol **22**(3): 247-51.

Walther, M. M., J. Herring, E. Enquist, H. R. Keiser and W. M. Linehan (1999). "von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas." J Urol **162**(5): 1582-6.

- Wang, D. L., K. B. Smith, S. Esparza, F. A. Leigh, A. Muzikansky, E. R. Park, et al. (2012a). "Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome." Genet Med **14**(12): 977-82.
- Wang, X., A. M. Levin, S. E. Smolinski, F. D. Vigneau, N. K. Levin and M. A. Tainsky (2012b). "Breast cancer and other neoplasms in women with neurofibromatosis type 1: a retrospective review of cases in the Detroit metropolitan area." Am J Med Genet A **158a**(12): 3061-4.
- Warbey, V. S., R. E. Ferner, J. T. Dunn, E. Calonje and M. J. O'Doherty (2009). "[18F]FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(5): 751-7.
- Watson, K. L., G. A. Al Sannaa, C. M. Kivlin, D. R. Ingram, S. M. Landers, C. L. Roland, et al. (2017). "Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors." J Neurosurg **126**(1): 319-29.
- Well, L., K. Dobel, L. Kluwe, P. Bannas, S. Farschtschi, G. Adam, et al. (2021). "Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth." PLoS Genet **17**(5): e1009517.
- Well, L., A. Jaeger, H. Kehrer-Sawatzki, S. Farschtschi, M. Avanesov, M. Sauer, et al. (2020). "The effect of pregnancy on growth-dynamics of neurofibromas in Neurofibromatosis type 1." PLOS ONE **15**(4): e0232031.
- Wiener, L., A. E. Kazak, R. B. Noll, A. F. Patenaude and M. J. Kupst (2015). "Standards for the Psychosocial Care of Children With Cancer and Their Families: An Introduction to the Special Issue." Pediatr Blood Cancer **62** Suppl 5: S419-24.
- Williams, A. C. C. (2019). "Pain management programmes in the United Kingdom: lessons for us all." Br J Pain **13**(2): 71-73.
- Williams, A. C. C., E. Fisher, L. Hearn and C. Eccleston (2020). "Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults." Cochrane Database Syst Rev **8**: CD007407.
- Wimmer, K., T. Callens, A. Wernstedt and L. Messiaen (2011). "The NF1 gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent de novo insertion." PLoS Genet **7**(11): e1002371.
- Wolkenstein, P., D. Rodriguez, S. Ferkal, H. Gravier, V. Buret, N. Algans, et al. (2009). "Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases." Br J Dermatol **160**(4): 844-8.
- Wolkenstein, P., J. Zeller, J. Revuz, E. Ecosse and A. Leplège (2001). "Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases." Arch Dermatol **137**(11): 1421-5.
- Xu, M., H. Xiong, Y. Han, C. Li, S. Mai, Z. Huang, et al. (2018). "Identification of Mutation Regions on NF1 Responsible for High- and Low-Risk Development of Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type I." Front Genet **9**: 270.
- Yamamoto, H., T. Tobo, M. Nakamori, M. Imamura, A. Kojima, Y. Oda, et al. (2009). "Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q." J Cancer Res Clin Oncol **135**(6): 791-8.
- Yamanaka, R. and A. Hayano (2017). "Radiation-Induced Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Systematic Review." World Neurosurg **105**: 961-70.e8.
- Yepuri, N., R. Naous, C. Richards, D. Kittur, A. Jain and M. Dhir (2018). "Nonoperative Management May Be a

Viable Approach to Plexiform Neurofibroma of the Porta Hepatis in Patients with Neurofibromatosis-1." HPB Surg **2018**: 7814763.

Yla-Outinen, H., N. Lojonen, R. A. Kallionpää, S. Peltonen and J. Peltonen (2019). "Intestinal tumors in neurofibromatosis 1 with special reference to fatal gastrointestinal stromal tumors (GIST)." Mol Genet Genomic Med **7**(9): e927.

Zale, E. L., C. Pierre-Louis, E. A. Macklin, E. Riklin and A. M. Vranceanu (2018). "The impact of a mind-body program on multiple dimensions of resiliency among geographically diverse patients with neurofibromatosis." J Neurooncol **137**(2): 321-29.

Zehou, O., S. Bularca, S. Bastuji-Garin, N. Ortonne, L. Valeyrie-Allanore, P. Wolkenstein, et al. (2013a). "Neurofibromatosis 1 phenotype associated to malignant peripheral nerve sheath tumours: a case-control study." J Eur Acad Dermatol Venereol **27**(8): 1044-7.

Zehou, O., E. Fabre, L. Zelek, E. Sbidian, N. Ortonne, E. Banu, et al. (2013b). "Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review." Orphanet J Rare Dis **8**: 127.

Zheng, Z. Y., M. Anurag, J. T. Lei, J. Cao, P. Singh, J. Peng, et al. (2020). "Neurofibromin Is an Estrogen Receptor-alpha Transcriptional Co-repressor in Breast Cancer." Cancer Cell **37**(3): 387-402 e7.

Zinamosca, L., L. Petramala, D. Cotesta, C. Marinelli, M. Schina, R. Cianci, et al. (2011). "Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: prevalence, clinical and cardiovascular aspects." Arch Dermatol Res **303**(5): 317-25.

Zoller, M., B. Rembeck, H. O. Akesson and L. Angervall (1995). "Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden." Acta Derm Venereol **75**(2): 136-40.

Zoller, M., B. Rembeck, A. Oden, M. Samuelsson and L. Angervall (1997). "Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population." Cancer **79**(11): 2125-31.



European Reference Networks

<https://ec.europa.eu/health/ern>



European Reference Network

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Genetic Tumour Risk
Syndromes (ERN GENTURIS)

www.genturis.eu

Co-funded by the European Union

