

Roope A. Kallionpää, Elina Uusitalo, Sirkku Peltonen ja Juha Peltonen

Neurofibromatoosi 1:n suuri syöpäalttius edellyttää valpasta seurantaa

Neurofibromatoosi 1 (NF1) on useille syöpätyypeille altistava vallitsevasti periytyvä monen elimen oireyhtymä. NF1-potilaan syöpäriski muuhun väestöön verrattuna on kaksinkertainen, ja 60 % potilaista sairastuu syöpään elämänsä aikana. NF1:een liittyviä syöpiä esiintyy paljon jo lapsuudessa. NF1-potilaiden tyypillisimpiä syöpiä ovat aivojen ja ääreishermoston kasvaimet, joista jälkimmäisiä esiintyy jopa tuhatkertaisesti muuhun väestöön verrattuna. Myös esimerkiksi rintasyövän riski on suuri jo 30-vuotiailla naisilla. NF1:ssä syöpään sairastumisen ikä poikkeaa huomattavasti väestöstä, ja useimpien syöpien ennuste on huonompi kuin väestön vastaavissa syövyissä. Ennusteen parantamiseksi syövä tulisi löytää ajoissa, mikä edellyttää potilaiden ja lääkäreiden tietoisuutta syöpäriskistä sekä NF1-potilaiden aktiivista seurantaa.

Tyypin 1 neurofibromatoosi (NF1) on vallitsevasti periytyvä monen elimen oireyhtymä, joka on noin yhdellä kahdestatuhannesta syntyvästä lapsesta (1). Noin puolella potilaista kyseessä on uusi mutaatio ja puolella tauti on peritty vanhemmalta. Suomessa NF1 on diagnosoitu noin 1 500 henkilöllä, mutta osa varsinkin vanhemmista tai lieväoireisista potilaista on yhä vailla diagnoosia. NF1:n tunnistamista on vastikään käsitelty Aikakauskirjassa (2).

NF1:n diagnoosi perustuu kliinisiin kriteereihin, joista tärkeimpiä ovat ihon maitokahviläiskät ja neurofibroomat.

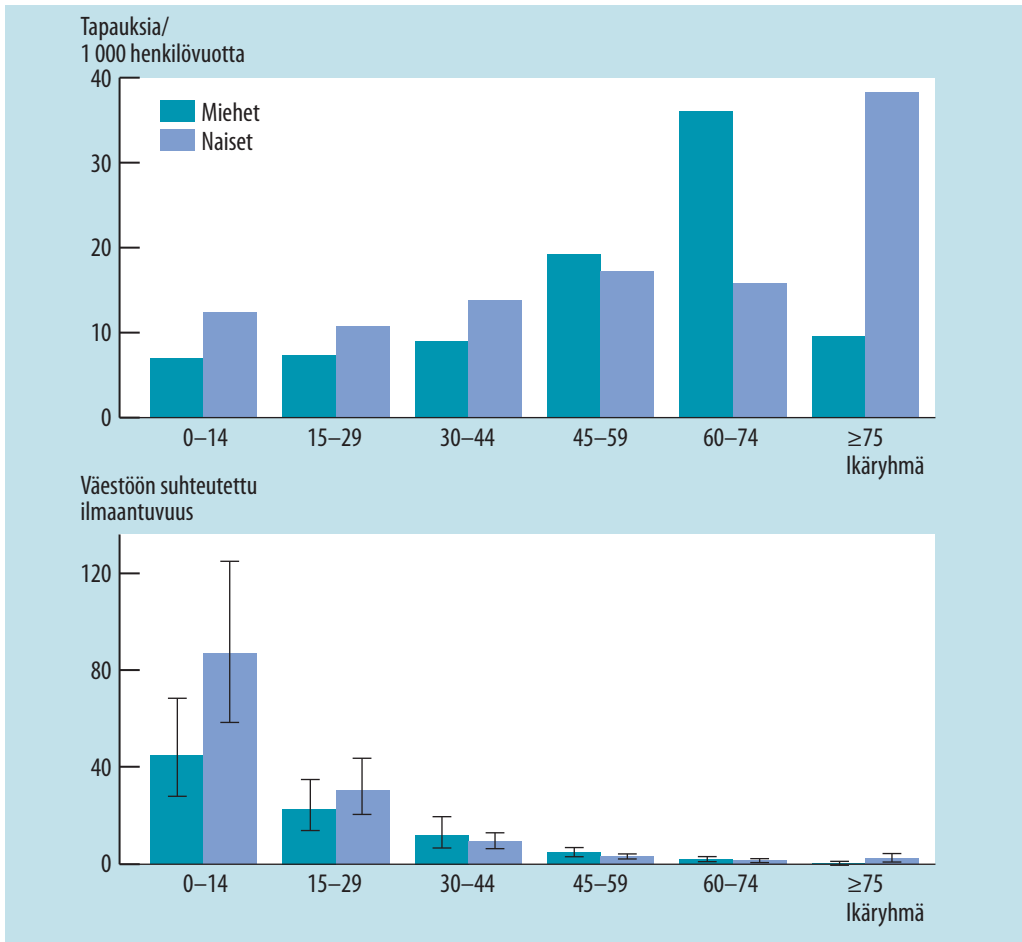
NF1:een liittyvät myös esimerkiksi taivealueiden kesakot, näköhermon gliooma ja neurofibromatoosille tyypilliset värikalvon kyhmyt, niin sanotut Lischin nodulukset. Ihon neurofibroomien lisäksi NF1-potilailla esiintyy pleksiformisia neurofibroomia, jotka kasvavat suurten hermojen ympärillä ja voivat muuttua pahanlaatuisiksi. Mielenkiintoista ja potilaan

seurantaa helpottavaa on, että ihon neurofibroomat eivät koskaan muutu pahanlaatuisiksi. Muun muassa osteoporoosi, luuston epämuodostumat, oppimisen ja tarkkaavuuden vaikeudet, puhehäiriöt sekä monet syövä ovat NF1-potilailla muuta väestöä yleisempiä (3).

NF1 aiheutuu mutaatiosta kromosomissa 17 sijaitsevassa *NF1*-geenissä, joka koodittaa kasvunrajoiteproteiini neurofibromiinia (4). Noin 5 %:lla NF1-potilaista tavataan *NF1*-geenin mikrodeleetio, jossa potilaalta puuttuu koko *NF1*-geeni sekä joukko ympäröiviä geenejä (5). *NF1*-geeni on hyvin suurikokoinen, siinä on noin 60 eksonia, ja sen koko

alueella tavataan haitallisia mutaatioita. Synnynnäinen *NF1*-geenin vaurio esiintyy aina vain toisessa alleelissa, ja geenin toinen alleeli on terve. Kun neurofibrooma kehittyy, myös toinen alleeli vaurioituu Schwannin soluissa (6). Neurofibromiini ja monet proteiinit ovat vuorovaikutuksessa, mutta neurofibromiinin tunnetuin rooli on Ras-signaalintireitin aktii-

Tyypin 1 neurofibromatoosi suurentaa syöpäriskiä ja huonontaa syövän ennustetta



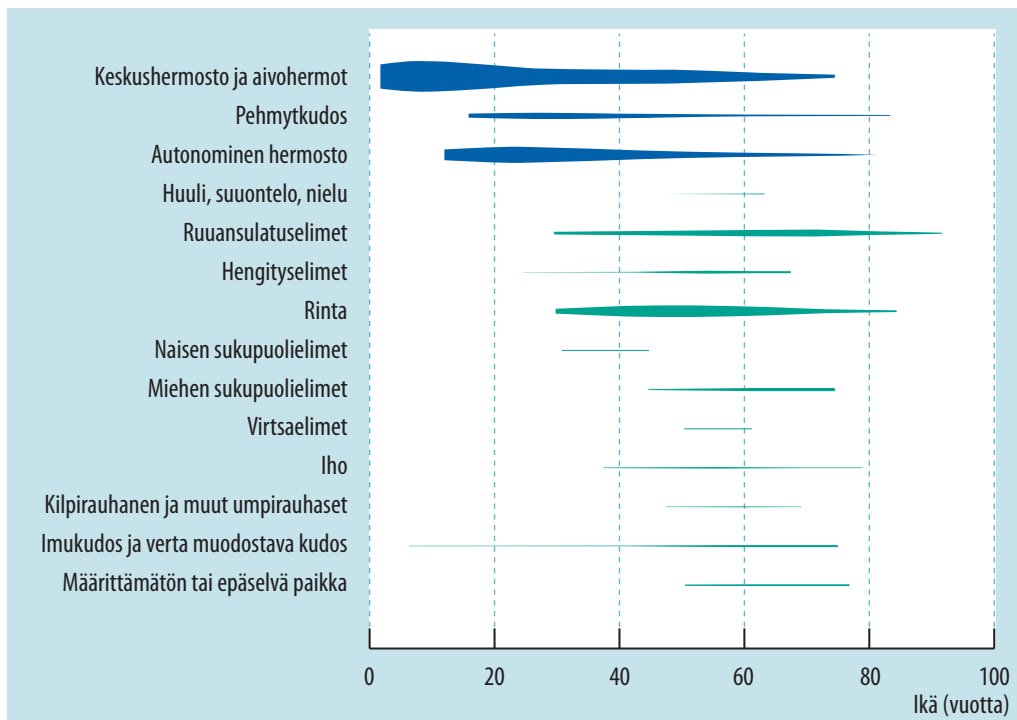
KUVA 1. Syövän ikäryhmittäinen ilmaantuvuus neurofibromatoosi 1 (NF1) -potilailla tuhatta henkilövuotta kohden (yläkuva) ja vastaavan ikäiseen väestöön suhteutettuna (alakuva) (9). NF1-potilaiden syövän ilmaantuvuus pysyy suurena läpi elämän, mutta vanhemmissa ikäluokissa ero muuhun väestöön pienenee. Alakuvassa NF1-potilaiden havaitut syöpätapaukset on jaettu vastaavassa henkilöajassa väestössä odotetuilla tapausmäärillä. Tällöin suhteellisen ilmaantuvuuden arvo 1 kuvaa samansuuruisia syövän ilmaantuvuutta kuin väestössä, ja suuremmat arvot kertovat syövän ilmaantuvuuden lisääntymisestä. Pylväiden janat kuvaavat ilmaantuvuussuhteen 95 %:n luottamusvälejä.

visuuden vähentäminen (7,8). Niinpä NF1:ssä Ras-signaalintireitti on yliaktiivinen. Koska neurofibromiini toimii kasvunrajoiteproteiinina, ei ole yllättävää, että NF1:een liittyy huomattava syöpäriski.

NF1-potilaista 60 % sairastuu syöpään

NF1-potilaiden riski sairastua syöpään elämänsä aikana on 60 % eli kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna (9). Potilaista 25 % sairastuu syöpään ennen 30. ikävuottaan, kun muun väestön vastaava riski on 0,8 %. Nuoril-

la NF1:tä sairastavilla naisilla esiintyy syöpiä enemmän kuin miehillä, ja naisten sairastumisriski ennen 50 vuoden ikää on 45 % ja miesten 32 %. Sukupuoliero johtuu naisten suuresta rintasyöpä- ja lapsuusiän aivokasvainriskistä, mutta ero tasoittuu vanhemmissa ikäluokissa. NF1-potilaiden ikävakioidun syövän ilmaantuvuuden on epidemiologisissa tutkimuksissa raportoitu olevan 2,7–4-kertainen muuhun väestöön verrattuna (10–13). Suomalaisessa aineistossa on havaittu viisinkertainen ilmaantuvuus (9). Erot tutkimuksissa liittynevät seurattujen potilaskohorttien ikäjakamiin sekä puutteisiin syöpätietojen rekisteröinnissä.



KUVA 2. NF1:tä sairastavien potilaiden syöpätapausten jakautuminen eri kudoksiin iän mukaan. Kuva perustuu Suomessa vuosina 1987–2014 seurattujen potilaiden tietoihin. Viivan paksuus kuvaa tapausten määrää tietyssä iässä. Sinisellä merkityjä syöpiä on tavanomaisesti pidetty NF 1:lle tyypillisinä.

NF1-potilaiden syöpäilmaantuvuus on suuri läpi elämän, mutta 70 ikävuoden jälkeen se on suunnilleen samansuuruinen kuin muunkin samanikäisen väestön (KUVA 1) (9). Vaikka suhteellinen ilmaantuvuus näyttääkin pienenevän, tosiasiaa NF1-potilaiden syövän ilmaantuvuus on suurta myös vanhimmissa ikäluokissa (KUVAT 1 ja 2) (9).

NF1:een liittyy muuhun väestöön verrattuna yli kuusinkertainen syöpäkuoleman riski (1,9). Syynä on suuren syöpäilmaantuvuuden lisäksi NF1-potilaiden syöpien muuta väestöä huomponni ennuste. Naisten ja alle 40-vuotiaiden potilaiden syöpien ennusteiden ero muuhun väestöön on erityisen suuri (9). Suomessa tutkituista 217:stä NF1-potilaan kuolemasta 49 % aiheutui syövästä (9). Syitä NF1-potilaiden syöpien huonoon ennusteeseen ei tunneta. Osasyynä lienee diagnoosin viivästyminen, koska sairastuvat potilaat ovat suhteellisen nuoria, heillä voi olla syövän oireita peittäviä muita vaivoja, kuten hyvinkin runsaslukuisesti hyvänlaatuisia ihon neurofibromia, ja pleksi-

formisen neurofibrooman pahanlaatuistumisen tunnistaminen on vaikeaa. Toisaalta NF1:n yhteydessä kasvaimen mikroympäristö voi olla erityisen otollinen syövän leviämälle neurofibromiinin puutoksen takia tai syövän hoito saattaa onnistua huonosti esimerkiksi poikkeavan solusignaaloinnin tai kasvaimen vaikean sijainnin takia.

Aivojen ja ääreishermoston kasvaimet tyypillisiä

Monet NF1:een liittyvät syövät ovat hyvin harvinaisia muussa väestössä, joten näitä syöpiä tavattaessa myös NF1-diagnoosin mahdollisuus kannattaa pitää mielessä. Alle kymmenvuotiaiden NF1-lasten syövät ovat lähes yksinomaan aivokasvaimia, mutta kymmenen ikävuoden jälkeen todetaan runsaasti myös ääreishermoston syöpiä (KUVA 2).

Aivokasvaimet. Jopa 15 %:lta NF1-potilasta voidaan löytää näköhermon gliooma (14). NF1:een liittyvät näköhermon glioomat ovat

usein sattumalöydöksiä magneettikuvauksen yhteydessä, ja vain oireilevien kasvainten hoitamista suositellaan (3,14). Niinpä myöskään pään magneettikuvausta seulontatarkoituksessa ei suositella NF1-lapsille (3,14). NF1-potilaiden näköhermon glioomien sädehoidon on osoitettu lisäävän uuden syövän riskiä sädehoidon alueella, joten sädehoidosta on pidättäytyttävä, ellei se ole välttämätöntä (15). Vaikka NF1-potilaiden näköhermon gliomat oireilevat harvemmin kuin muun väestön, muualla aivoissa NF1-potilaiden gliomat voivat olla aggressiivisia (3,9,14,16).

Pahanlaatuinen hermotuppikasvain (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) on NF1-potilailla yleinen ja muussa väestössä hyvin harvinainen – MPNST:n ilmaantuvuus on NF1-potilailla yli tuhatkertainen väestöön verrattuna (9,13). MPNST voi syntyä pleksiformisen neurofibrooman muuttuessa pahanlaatuiseksi, minkä vuoksi pleksiformisen neurofibrooman nopea kasvu, kipu, muuttuminen pehmeästä kovaksi tai uudet tai selittämättömät neurologiset oireet antavat aiheen jatkotutkimuksiin (3). Aina ei kuitenkaan voida osoittaa, mistä MPNST on saanut alkunsa. Näitä kasvaimia havaitaan NF1-potilailla teini-ikästä alkaen, ja sairastumisriski elämän aikana on 12–16 % (9,17). Suurin osa tapauksista esiintyy 20–40-vuotiailla NF1-potilailla. NF1:een liittyvän MPNST:n ennuste on sporadista MPNST:tä huonompi, ja vain 20–50 % potilaista elää viiden vuoden kuluttua diagnoosista (17–20). Ennuste on parantunut viime vuosikymmenten aikana, ja uudemmissa aineistoissa viiden vuoden elossaolo-osuus on lähempänä 50 %:a (17,19).

Ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST). Aivojen ja ääreishermoston kasvainten lisäksi GIST:t ovat NF1-potilailla varsin yleisiä. Monet tutkimuksissa raportoidut NF1-potilaiden GIST-tapaukset on havaittu sattumalöydöksinä muun leikkauksen yhteydessä tai ruumiinavauksessa (21,22). Tämän perusteella ei kuitenkaan pidä ajatella, että NF1-potilaan GIST olisi harmiton, vaan se voi muuttua pahanlaatuiseksi, levitä ja johtaa kuolemaan (22). NF1:een liittyvä GIST esiintyy poikkeuksellisen usein ohutsuolessa, ja myös useamman,

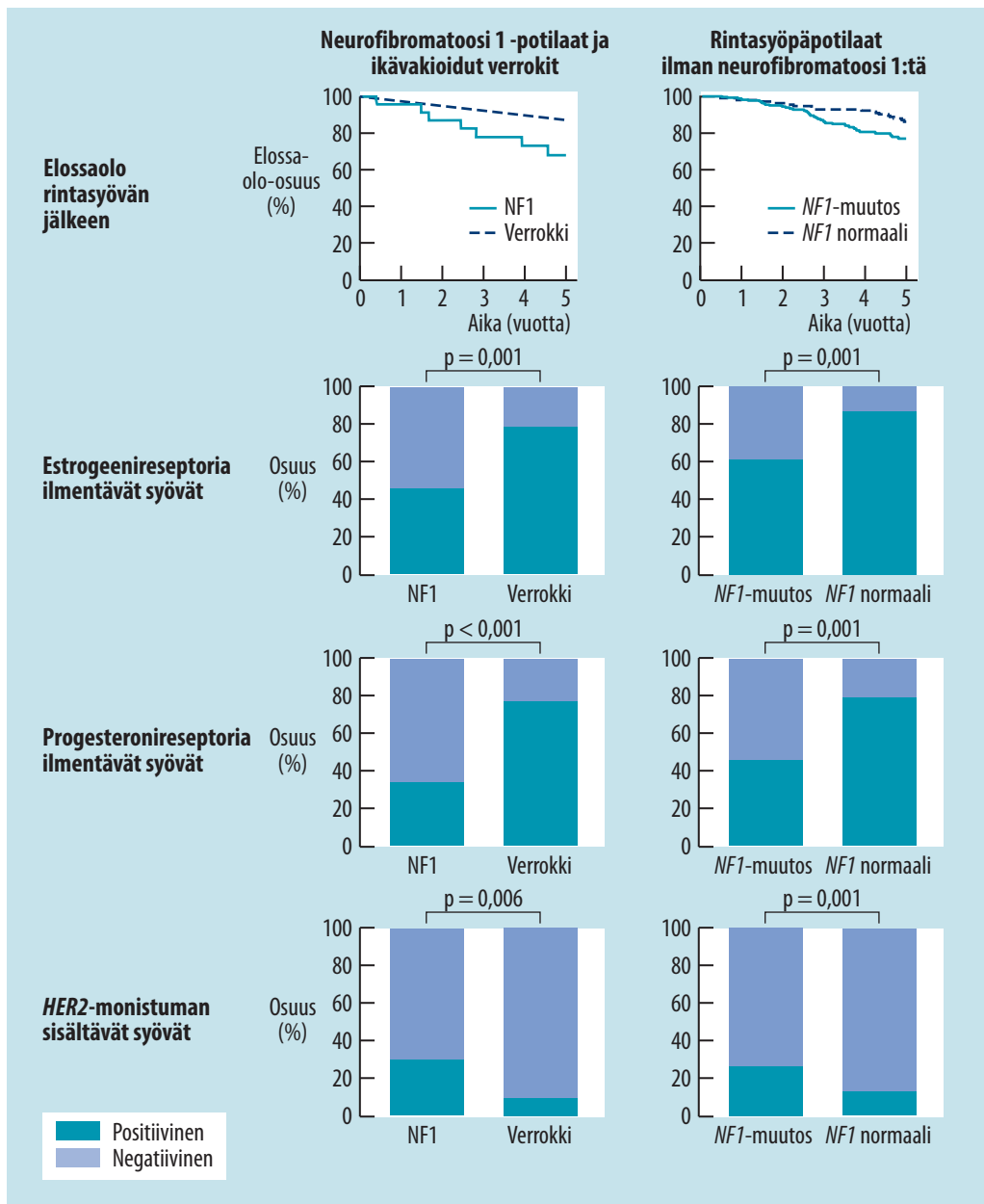
toisistaan erillisen GIST:n löytyminen NF1-potilaalta on tavallista (21–23). NF1-potilaan GIST ei yleensä sisällä KIT- tai PDGFR-mutaatioita, mikä heikentää kohdennetun hoidon mahdollisuuksia esimerkiksi imatinibilla (21,23).

Leukemia. Kirjallisuudessa mainitaan usein NF1:een liittyvä lisääntynyt juveniilin myelomonosyyttileukemian (JMML) riski (24). Yhteyttä ei ole kuitenkaan vakuuttavasti osoitettu JMML:n harvinaisuuden vuoksi. NF1-potilaiden kokonaissyöpäriskin kannalta JMML ei ole kliinisesti merkittävä. Esimerkiksi Suomesta ei tunneta yhtään NF1-potilasta, jolla olisi todettu JMML.

Huonoennusteinen rintasyöpä yleinen nuorilla naispotilailla

Rintasyövän ilmaantuvuus on NF1:tä sairastavilla naisilla 2–5-kertainen muuhun väestöön verrattuna (9,13,25,26). Kirjallisuudessa on kuvattu myös miehiä, joilla on todettu NF1 ja rintasyöpä, joten rintasyövän mahdollisuus kannattaa pitää mielessä myös NF1:tä sairastavien miesten osalta. Rintasyöpä yleistyy väestössä 50 ikävuoden jälkeen, ja tässä ikäryhmässä havaitaan runsaasti myös NF1-potilaiden tapauksia. Suhteellinen ilmaantuvuus on kuitenkin suurimmillaan nuorten naisten joukossa, sillä alle 40-vuotiaiden NF1-potilaiden rintasyövän ilmaantuvuus on yli kymmenkertainen väestöön verrattuna (26,27). NF1:tä sairastavan naisen riski saada rintasyöpädiagnoosi ennen 50 vuoden ikää on 7,8 % ja elinaikainen riski 18 % (27). Vastaavat luvut Suomen koko väestössä ovat 2,1 % ja 9,7 %.

Nuorten naisten sporadiset rintasyöväät eivät ilmennä estrogeeni- ja progesteronireseptoreita yhtä usein kuin vanhemmassa iässä todetut rintasyöväät. NF1:n yhteydessä ilmiö korostuu, sillä NF1-potilaiden rintasyöväät ovat estrogeeni- ja progesteronireseptorinegatiivisia vielä useammin kuin samanikäisten verrokkien rintasyöväät (KUVA 3) (27). Rintasyövän ennustetta huonontava *HER2*-geenin monistuma puolestaan on NF1:een liittyvissä rintasyöväissä yleisempi kuin muissa samanikäisten potilaiden rintasyöväissä. NF1-potilaiden rintasyöpä-



KUVA 3. NF1:n sekä *NF1*-geenin mutaatioiden ja deleetioiden vaikutus rintasyövän ennusteeseen ja reseptoristatukseen. *NF1*-geenin mutaatioita ja deleetioita esiintyy myös muun väestön rintasyövässä, ja ne vaikuttavat *NF1*-potilaiden rintasyövässä (vasen paneeli) samansuuntaisesti kuin muun väestön rintasyövässä (oikea paneeli). Jos rintasyövässä on *NF1*-geenin muutos, sen ennuste on huonompi, kasvain ilmentää harvemmin estrogeeni- ja progesteronireseptoria ja sisältää useammin *HER2*-geenin monistuman (27).

kasvaimet ovat löydettyä myös pidemmälle edenneitä kuin verrokkien (27).

NF1 huonontaa rintasyövästä selviytymistä. Suomalaisista NF1-potilaista 68 % oli elossa viiden vuoden kuluttua rintasyöpädiagnoosista, kun ikävakioidussa verrokkijoukossa elossa

oli 88 % (KUVA 3) (9). Huonompi ennuste ei selity kokonaan kasvainten reseptoristatuksien eroilla, sillä merkittävä ero säilyy, vaikka verrokkikohortti vakioitaisiin iän lisäksi estrogeenireseptorin ilmentymisen osalta (27).

Ydinasiat

- ▶ Neurofibromatoosi 1:tä (NF1) sairastavien syöpäriski on muuhun väestöön verrattuna kaksinkertainen.
- ▶ Neljäsosa NF1-potilaista sairastuu syöpään jo alle 30-vuotiaana, mutta lisääntynyt syöpäriski säilyy läpi elämän.
- ▶ NF1-potilailla yleisiä syöpiä ovat esimerkiksi aivojen ja ääreishermoston kasvaimet, rintasyöpä ja ruuansulatuskanavan stroomakasvain.
- ▶ Monien syöpien ennuste on NF1-potilailla huonompi kuin muulla väestöllä.
- ▶ Paras keino vähentää NF1-potilaiden syöpäkuolleisuutta on potilaiden säännöllinen ja monialainen seuranta.

Aktiivinen seuranta avainasemassa syöpäkuolleisuuden pienentämisessä

Toistaiseksi paras keino NF1:een liittyvien syöpien ennusteen parantamiseksi on potilaiden säännöllinen seuranta syöpäkasvainten havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa. Vaikka NF1-potilaiden iholla voi olla satoja tai tuhansia neurofibroomia, sen paremmin potilaan kuin lääkärinkään ei tule ohittaa syvemmällä tuntuvaa tai oireilevaa kasvainta vain yhtenä uutena pattina muiden joukossa. Esimerkiksi MPNST:n ainoa parantava hoito on radikaalileikkaus, minkä vuoksi syöpä on havaittava ajoissa.

Kuvantaminen. Pleksiformisen neurofibrooman ja MPNST:n erottelu oireiden ja magneettikuvan perusteella on vaikeaa, mutta kuvantamistekniikoista positroniemissiotomografia-tietokonetomografian fluorileimatulla fluorodeoksiglukoosilla (¹⁸F-FDG-PET-TT) on esitetty auttavan näiden kasvainten diagnosoimisessa (28). Koska NF1:een liittyvät näköhermon gliomat vaativat hoitoa vain harvoin, ei NF1-potilaiden rutiinimaista kuvantamista niiden löytämiseksi voida suositella (3,14). Sen sijaan NF1-lapsipotilaiden näkökykyä on tärkeää seurata, koska lapset eivät välttämättä osaa itse raportoida kasvaimen aiheuttamia oireita.

Mammografiaseulonnan vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta alle 50-vuotiaiden NF1-potilaiden rintasyöpien havaitsemisessa ei ole riittävästi tietoa. Nuorten naisten tiiviimpi rintakudos ja NF1:een mahdollisesti liittyvä lisääntynyt herkkyys ionisoivalle säteilylle voivat heikentää mammografian käytettävyyttä tässä potilasryhmässä. Myös magneettikuvausta voidaan tarvittaessa käyttää niiden nuorten naisten seurannassa, joiden rintasyöpäriski on merkittävä. Nuoria NF1:tä sairastavia naisia on tärkeää ohjata rintojen omatarkkailuun, ja epäilyttävien havaintojen tulisi johtaa jatkotutkimuksiin viivytyksettä.

Riskiryhmät. NF1:ssä ei juuri tunneta korrelaatioita genotyypin ja fenotyypin välillä, joten potilaan *NF1*-mutaation tuntemisesta ei yleensä ole hyötyä syöpäriskin ja seurannan tarpeen arvioinnissa, vaikka mutaation tunteminen onkin muuten monin tavoin hyödyllistä. *NF1*-mikrodeleetiota kantavilla potilailla on kuitenkin arvioitu olevan muihin NF1-potilaisiin verrattuna kaksinkertainen riski sairastua MPNST:hen, ja nämä potilaat saattavat sairastua nuorempina kuin muut NF1-potilaat (29). Myös aiemman sädehoidon tiedetään altistavan MPNST:lle (15). Syöpähistorian vaikutus uusien syöpien riskiin tunnetaan NF1:n osalta puutteellisesti, eikä toistaiseksi tiedetä, tarvitsevatko aiemmin syöpään sairastuneet NF1-potilaat muita NF1-potilaita tarkempaa seurantaa uusien syöpien varalta.

NF1-geenin mutaatiot yleisiä myös vertailuväestön syövisissä

NF1:tä sairastavan henkilön jokaisessa solussa on *NF1*-geenin mutaatio tai deleetio. Niinpä myös NF1-potilaiden syövisissä on aina *NF1*-geenin muutos. *NF1*-geenin mutaatiot ovat kuitenkin varsin yleisiä myös monissa syövisissä, joita sairastavilla potilailla ei ole NF1:tä. Tällaisia syöpiä ovat esimerkiksi melanooma, leukemia sekä keuhko- ja rintasyöpä (30–32). Jopa 33 %:ssa rintasyövistä on *NF1*-geenin mutaatio tai deleetio (27). Tulevaisuudessa näiden syöpien hoitoon kehitettävät täsmälääkkeet voivat auttaa myös NF1:tä sairastavia potilaita. Esimerkiksi melanoomassa *NF1*-mutaatio on

yhdistetty sekä syövän syntyyn että lääkeresistenssin kehittymiseen (8,33,34).

NF1-potilaiden syöpien tutkiminen voi auttaa ymmärtämään *NF1*-geenin muutosten vaikutuksia syövässä laajemminkin kuin NF1:n osalta. NF1-potilaiden rintasyövissä estrogeeni- ja progesteronireseptorit ilmentyvät poikkeuksellisen harvoin mutta toisaalta kasvaimet sisältävät tavallista useammin *HER2*-geenin monistuman. Vastaava ilmiö havaitaan verrattaessa somaattisen *NF1*-geenin mutaation tai deleetion sisältäviä rintasyöpiä kasvaimiin, joissa *NF1*-geeni on normaali (27) (KUVA 3). Lisäksi syövässä havaittavat *NF1*-geenin muutokset huonontavat rintasyövän ennustetta myös silloin, kun taustalla ei ole NF1:tä. Rintasyövän poikkeava reseptoristatus ja huono ennuste vaikuttavatkin liittyvän syöpäsolussa vallitsevaan neurofibromiinin puutukseen.

Lopuksi

NF1 on monen elimen oireyhtymä, jonka yksi ilmentymä on huomattavan suuri syöpäriski läpi elämän. Kuva NF1:een liittyvistä syöväistä on tarkentunut ja täydentynyt viime vuosina. Pienten NF1-lapsipotilaiden syövä ovat lähinnä aivokasvaimia, mutta teini-ikästä alkaen tavataan myös ääreishermoston syöpäkasvaimia (KUVA 2). Rintasyöpiä ja ruuansulatuskanavan kasvaimia esiintyy 20–30 vuoden iästä lähtien. Vanhemmissa ikäluokissa syöpätyyppien jakauma moninaistuu samaan tapaan kuin väestössäkkin. NF1-potilaiden syöpien ennuste on muuta väestöä huonompi.

NF1-potilaiden seurannassa keskeistä on potilaiden tietoisuus sairaudestaan ja siihen

liittyvästä syöpäriskistä sekä tieto siitä, kenen puoleen uusien oireiden myötä tulee kääntyä. Myös lääkärien lisääntyvä tieto NF1:stä voi auttaa aikaistamaan syöpädiagnoosia. Oleellinen tekijä NF1-potilaan syövän diagnoosissa ja hoidossa on toimiva hoitoketju sairaalassa. Maaliskuussa 2016 toimintansa aloittaneiden EU:n harvinaisten sairauksien verkostojen (ERN) tärkeänä tehtävänä on kehittää harvinaissairauksien hoitoprosesseja. Tyks on mukana harvinaisten perinnöllisten kasvainoireyhtymien ERN GENTURIS -verkostossa, ja NF1-potilaiden hoitoa varten Tyksissä toimii jo monialainen lääkäriverkosto, jota on mahdollista konsultoida.

NF1:n taudinkuva vaihtelee huomattavasti, eikä syöpienkään esiintymistä voida ennustaa yksilöittäin. Tulevaisuudessa uudet, esimerkiksi Ras-signaalointireittiin vaikuttavat kohdennetut syöpälääkkeet voivat auttaa myös NF1-potilaita, mutta toistaiseksi tehokkain keino vähentää NF1:een liittyvää kuolleisuutta on aktiivinen seuranta syöpien löytämiseksi varhaisessa vaiheessa. ■

ROOPE A. KALLIONPÄÄ, proviisori, tohtorikoulutettava
ELINA UUSITALO, FM, tohtorikoulutettava
JUHA PELTONEN, professori
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

SIRKKU PELTONEN, dosentti, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri, kliininen opettaja
Turun yliopisto ja Tyksin ihotautilinikka

SIDONNAISUUDET

Roope Kallionpää: Apuraha (Instrumentariumin tiedesäätiö, Turun yliopistosäätiö, Orionin Tutkimussäätiö)

Elina Uusitalo: Apuraha (Lounaissuomalaiset syöpäjärjestöt, Suomen kulttuurirahasto, Turun yliopistosäätiö)

Sirkku Peltonen: Apuraha (Syöpäsäätiö)

Juha Peltonen: Apuraha (Syöpäsäätiö)

SUMMARY

The high cancer risk in neurofibromatosis type 1 requires active surveillance

The lifetime risk for cancer is 60% for patients with neurofibromatosis type 1 (NF1), which is twice the risk among the general population. The most typical cancers in NF1 include tumors of the brain and peripheral nerves. Women with NF1 also have a high risk for breast cancer already at the age of 30 years. Cancers of NF1 patients often have worse prognosis than the corresponding cancers in the general population. To improve the prognosis, active surveillance of NF1 patients is needed for early detection of tumors. Increased awareness by both patients and physicians will help to achieve this goal.

KIRJALLISUUTTA

1. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, *ym.* Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol* 2015;135:904–6.
2. Peltonen S, Pöyhönen M, Koillinen H, *ym.* Mitien tunnistaminen neurofibromatoosin? *Duodecim* 2014;130:619–25.
3. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013; 115:939–55.
4. Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:9658–62.
5. Cnossen MH, van der Est MN, Breuning MH, *ym.* Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene: implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1? *Hum Mutat* 1997;9:458–64.
6. Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, *ym.* Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science* 2002;296:920–2.
7. Xu GF, O’Connell P, Viskochil D, *ym.* The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62:599–608.
8. Peltonen S, Kallionpää RA, Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 (NF1) gene: beyond café au lait spots and dermal neurofibromas. *Exp Dermatol* 2017; 26:645–8.
9. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, *ym.* Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016;34:1978–86.
10. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, *ym.* Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79:2125–31.
11. Airewele GE, Sigurdson AJ, Wiley KJ, *ym.* Neoplasms in neurofibromatosis 1 are related to gender but not to family history of cancer. *Genet Epidemiol* 2001; 20:75–86.
12. Walker L, Thompson D, Easton D, *ym.* A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer* 2006;95:233–8.
13. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013; 108:193–8.
14. Listerick R, Ferner RE, Liu GT, *ym.* Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189–98.
15. Sharif S, Ferner R, Birch JM, *ym.* Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:2570–5.
16. Singhal S, Birch JM, Kerr B, *ym.* Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002;87:65–70.
17. Ingham S, Huson SM, Moran A, *ym.* Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: improved survival in women and in recent years. *Eur J Cancer* 2011;47:2723–8.
18. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, *ym.* Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311–4.
19. Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, *ym.* Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19:878–85.
20. McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, *ym.* Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 2007;44:463–6.
21. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, *ym.* NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1170–6.
22. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, *ym.* Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90–6.
23. Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, *ym.* Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet* 2006;15:1015–23.
24. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 1978; 92:925–9.
25. Sharif S, Moran A, Huson SM, *ym.* Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet* 2007;44:481–4.
26. Wang X, Levin AM, Smolinski SE, *ym.* 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* 2012;158A:3061–4.
27. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, *ym.* Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017; 116:211–7.
28. Warbey VS, Ferner RE, Dunn JT, *ym.* [18F] FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:751–7.
29. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, *ym.* Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet* 2003;72:1288–92.
30. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, *ym.* A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150:251–63.
31. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, *ym.* Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature* 2014;505:495–501.
32. Haferlach C, Grossmann V, Kohlmann A, *ym.* Deletion of the tumor-suppressor gene NF1 occurs in 5% of myeloid malignancies and is accompanied by a mutation in the remaining allele in half of the cases. *Leukemia* 2012;26:834–9.
33. Maertens O, Johnson B, Hollstein P, *ym.* Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov* 2013; 3:338–49.
34. Whittaker SR, Theurillat JP, Van Allen E, *ym.* A genome-scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov* 2013; 3:350–62.