



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-331-z Selumetinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Selumetinib

[Behandlung von symptomatischen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) zwischen 1 und < 3 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Operation (Resektion)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Selumetinib: Beschluss vom 21.12.2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selumetinib L01EE04 Koselugo	<p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 1 year to less than 7 years and for older patients with swallowing difficulties.</p> <p><u>Vorläufige Übersetzung:</u> Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 7 Jahren sowie älteren Patienten mit Schluckbeschwerden zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.</p>
Selumetinib L01EE04 Koselugo	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.</p>
Mirdametinib L01EE05 Ezmekly	<p>Ezmekly als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-331z (Beratung nach § 35a SGB V)
Selumetinib**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Referenzen	39

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NF-1	Neurofibromatosis Type 1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PNT	periphere Nerven-tumore
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation plexiforme Neurofibrome durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 19.11.2025 abgeschlossen. Am 27.11.2025 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 289 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 [4].

Central nervous system cancers; version 2.2025.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Central nervous system cancers.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger aktueller Evidenz zu konkreten Wirkstoffen bei der Therapie der NF-Typ 1, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: unklar
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in PubMed. Keine weiteren Angaben.

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

PRIMARY SPINAL CORD TUMORS: SYSTEMIC THERAPY^a

MISCELLANEOUS CNS TUMORS		
Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab¹ (neurofibromatosis type 2 [NF2] vestibular schwannomas with hearing loss); see BRAIN-D 4 of 7 	<ul style="list-style-type: none"> • Belzutifan^{b,2} (VHL-associated CNS hemangioblastomas not requiring immediate surgery or those for whom surgery is contraindicated due to location or prior surgeries or comorbidities, growing or symptomatic) • Mirdametininib³ for the treatment of adult and pediatric patients ≥2 years of age with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic plexiform neurofibromas (PN) not amenable to complete resection

FOOTNOTES

^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.

^b Belzutifan has been FDA-approved for the treatment of VHL-associated CNS hemangioblastomas not requiring immediate surgery.

REFERENCES

- Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, et al. Multicenter, prospective, phase II and biomarker study of high-dose bevacizumab as induction therapy in patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular Schwannoma. *J Clin Oncol* 2019;37:3446-3454.
- Srinivasan R, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Phase 2 study of belzutifan (MK-6482), an oral hypoxia-inducible factor 2α (HIF-2α) inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated clear cell renal cell carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl):Abstract 4555. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Meeting; June 4-8, 2021.
- Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, et al. ReNeu: A pivotal, phase IIb trial of mirdametininib in adults and children with symptomatic neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibroma. *J Clin Oncol* 2025;43:716-729.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 08/28/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PSCT-A

DGNC, 2022 [2] & [3].

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Langversion 1.1.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie der peripheren Nerventumoren.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der NF-Typ 1, insbesondere im deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- offen formulierte Literaturrecherche zu diagnostischen und therapeutischen Aspekten in der Versorgung von PNTs mit dem Schwerpunkt auf den letzten 10 Jahren. Ergänzt wurde die gefundenen Literaturstellen durch Literaturzitate der jeweiligen Autoren der einzelnen Unterkapitel.

LoE/GoR

- Die Bewertung der Literatur erfolgte durch die Autoren der Unterkapitel. Eine formale Evidenzsynthese erfolgte nicht, da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt
- Konsensusprozess: Empfehlungen finden sich in den Formulierungen wieder.

Tabelle 3. Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	Soll/soll nicht
Empfehlung	Sollte/sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

Empfehlungen



2.7 Therapie

Einer Therapieempfehlung geht eine sorgfältige Diagnostik des allgemeinen Zustands, der speziellen neurologischen Störung, der lokalen Raumforderung gemäß klinischer Einschätzung, Neurosonografie, gegebenenfalls elektrophysiologischer Diagnostik voraus. Jeder Nerventumor kann prinzipiell mit folgenden Strategien betreut werden:

1. Beobachtung mit spezieller zeitgerechter Kontrolle,
2. Operative Resektion unter Schonung der Nervenfunktion,
3. Operative Teilresektion und Zusatztherapie,
4. Medikamentöser Heilversuch durch systemische Therapie mit EGFR-, MEK- oder mTOR-Inhibitoren,
5. Radiotherapie,
6. Therapiekombinationen.

Aus ärztlicher Sicht zielt die Therapieentscheidung primär auf die Schonung von Nervenfunktionen, wobei sowohl kurzfristige als auch langfristige Aspekte Berücksichtigung finden. Diese Zielsetzung und die Möglichkeit diese zu erreichen, werden den Patienten klar kommuniziert. Diese funktionellen Aspekte müssen gegebenenfalls in Einklang gebracht werden mit dem individuellen Patientenwunsch, häufige Operationen möglichst zu vermeiden bzw. Behandlungspausen einlegen zu können.

2.8 Therapie von Nerventumoren, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten

Das Auftreten eines peripheren Nerventumors in der Kindheit, Jugend, Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter oder das Auftreten von zwei oder mehr peripheren Nerventumoren in allen Lebensabschnitten führt unmittelbar zu dem Verdacht auf das Vorliegen einer genetischen Disposition, bei der eine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Nerventumoren besteht. Diese genetisch determinierten Erkrankungen, die sogenannten Neurofibromatosen, bedeuten die grundsätzliche Möglichkeit des Auftretens von Nerventumoren am selben Nerven zeitgleich oder im longitudinalen Verlauf, ferner die Möglichkeit mehrerer Nerventumoren an verschiedenen Extremitäten oder die Variante von mehreren Nerventumoren in einem Körper-Segment. Daher ist prinzipiell eine Heilung der Tumorerkrankung nicht möglich. Das Hauptaugenmerk muss sich auf die funktionelle Schonung des Tumor-tragenden Nerven und das Vermeiden von neurologischen Ausfällen und Schmerzen richten. (→ Kapitel 5)

4. Therapie des solitären Nerventumors

Dieses Kapitel behandelt die Therapiestrategien bei solitären Nerventumoren. Geleitet von der Klinik soll bei Verdacht eines Nerven-assoziierten Tumors eine zielführende Diagnostik aus Bildgebung (MRT ohne und mit KM/ Neurosonographie/ Elektrophysiologie) erfolgen, um die exakte Lagebeziehung des Tumors zum Nerven und dessen Umgebung darzustellen und die Funktionsbeeinträchtigungen zu objektivieren (→ Kapitel 3 Diagnostik).

Grundsätzlich kommen sowohl konservative als auch operative Strategien in Frage. Die Auswahl der Behandlungsform hängt maßgeblich von den Symptomen, dem individuellen Wachstumsverhalten und den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen ab. Die jeweilige Lokalisation des Tumors hat dabei einen erheblichen Einfluss auf das Vorgehen (s. Unterkapitel).

Wird eine OP-Indikation gestellt, soll der Tumor unter Einhaltung bestimmter Grundkriterien mikrochirurgisch funktionserhaltend durch Enukleation verkleinert oder komplett reseziert werden.

Nach Erläuterung der Therapiestrategien werden im Folgenden die einzelnen Körperregionen und die daraus resultierenden Besonderheiten erläutert.

4.1. Therapiestrategien

4.1.1 Beobachtung

Asymptomatische Tumoren ohne bildgebende Zeichen für eine möglicherweise bestehende Malignität können bei fehlendem Wachstum beobachtet werden [95].

4.1.2 Kontrollen

91 % der Tumoren peripherer Nerven sind gutartig. In den meisten Fällen sind die Tumoren symptomatisch. Hier sind vorrangig die lokale Schwellung, Schmerzen und neurologische Ausfälle, v.a. sensibler Natur zu verzeichnen [76, 96]. Bei gutartigen Tumoren peripherer Nerven, die keinen Funktionsverlust oder Schmerzen bedingen, können regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Eine artdiagnostische Zuordnung ist trotz einer deutlichen

Verbesserung der Aussagekraft der bildgebenden Diagnostik (MRT, hochauflösender Nervenultraschall, F18-FDG-PET) nicht immer eindeutig möglich [18, 97-99] (s.a. Kapitel 4). Bei fehlender artdiagnostischer Zuordnung anhand einer histopathologischen Untersuchung einer Gewebeprobe soll daher bildgebende und klinische Kontrollen bei den Patienten mit tumorösen Läsionen peripherer Nerven erfolgen. Nach initialer Diagnosestellung soll eine Wiedervorstellung in einem kurzfristigen Intervall (3 Monate) erfolgen. Im Verlauf kann bei fehlenden Veränderungen von Größe und Symptomatik eine Intervallerweiterung erfolgen (jährlich, später 2-jährlich) [100].

4.1.3 Änderung der Therapiestrategie

In den meisten Fällen präsentieren sich die solitären peripheren Nerventumoren mit Schmerzen und einer für den Patienten störenden lokalen Schwellung und Berührungsempfindlichkeit. In vielen Fällen sind sensorische Defizite, in einigen Fällen motorische Defizite apparent [76, 96, 100]. Bei Vorliegen oder Auftreten dieser ist die operative Entfernung mit dem Ziel der Komplettresektion und des Funktionserhalts (s.u.) die Therapie der Wahl.

Bei Vorliegen eines motorischen Defizits ist von einer schweren Schädigung des Trägernerven auszugehen und es sollte eine operative Therapie zur Druckentlastung des Trägernervens mit dem Ziel des Erhalts des Trägernervens erfolgen. Dies hat das Ziel weitere motorische Ausfälle zu vermeiden und eine Regeneration der motorischen Funktion zu ermöglichen. Das Vorliegen eines motorischen Defizits kann jedoch auch Hinweis für einen malignen Tumor sein, daher sollte vor der operativen Versorgung ggf. weitere Diagnostik und eine differenzierte Therapieplanung erfolgen (s. Kapitel 8).

Bei einer Größenzunahme der tumorösen Läsion in der Kontrollbildgebung sollte ebenfalls eine Änderung der Therapiestrategie mit Evaluation einer operativen Therapie durchgeführt werden [100].



4.2. Operative Therapie

Statement 4.2.1	Neu -Stand 2022
Bei Raumforderungen, die suspekt auf eine lymphatische Erkrankung sind und mit potentieller Lymphknotenvergrößerung einhergehen, soll differentialdiagnostisch an die Möglichkeit des Vorliegens eines peripheren Nerventumors gedacht und in die Planung von Diagnostik und Therapie einbezogen werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.2	Neu -Stand 2022
Das Ziel der operativen Therapie eines solitären benignen Nerventumors soll die Komplettresektion mit Erhalt der motorischen und der sensiblen Funktion und der Reduktion von durch den Tumor verursachten Schmerzen sein.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.3	Neu -Stand 2022
Bei Resektion eines Tumors peripherer Nerven sollen gezielte Maßnahmen zur besseren Visualisierung (Operationsmikroskop und/ oder Lupenbrille) angewendet werden, um die Beurteilung von Tumoren und assoziierten Nervenstrukturen sowie die Sicherheit der chirurgischen Resektion zu verbessern.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.4	Neu -Stand 2022
Die direkte intraoperative Stimulation des Tumorepineurium soll zur Detektion der optimalen Epineurektomie-Stelle und intraneural zur Funktionsprüfung einzelner Faszikel angewandt werden, um die Sicherheit und operative Entscheidungsfindung hinsichtlich des Funktionserhalts günstig beeinflussen und soll als intraoperative elektrophysiologische Kontrolle zu optimieren.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

4.3 Operative Therapie solitärer Nerventumoren verschiedener Regionen

Empfehlungen:

Empfehlung 4.3.1	Neu -Stand 2022
Bei Resektionen von Tumoren im Bereich der oberen Extremitäten soll in der Planung von Diagnostik und Therapie die optimale Schonung der sensiblen und motorischen Handfunktion besondere Berücksichtigung finden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.3.4.1	Neu -Stand 2022
Viszeral bzw. retroperitoneal lokalisierte Tumoren können differentialdiagnostische und zugangsbezogene Herausforderungen bedingen. Das Vorgehen soll interdisziplinär abgestimmt werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 1, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.3.4.2	Neu -Stand 2022
Bei kernspintomografischem Nachweis eines unklaren retroperitonealen Nerventumors bei syndromalen Patienten oder bei Patienten mit einem positiven PET Befund soll zunächst eine geschlossene Biopsie zur Diagnosesicherung erfolgen (s. Kapitel 7)	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

5. Therapie multipler Nervenventumoren

5.1. Therapiestrategien: Beobachtung, Kontrolle und Änderung der Therapiestrategie

Dieses Kapitel behandelt die Therapie bei Auftreten von zwei oder mehr Nervenventumoren. Für die Entscheidung der individuell besten Therapiestrategie sind klinische Symptomatik, neurologische und neuroradiologische Befunde sowie die daraus resultierende nervenchirurgische Beurteilung wesentlich:

Empfehlungen:

Empfehlung 5.1.1	Neu -Stand 2022
<p>Bei schon bekannter genetischer Konstitution bzw. schon bekannten weiteren Nervenventumoren und Auftreten eines symptomatischen Nervenventumors, soll eine sorgfältige klinische und neurologische Untersuchung vorgenommen und weiterführende Diagnostik veranlasst werden.</p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

Empfehlung 5.1.2	Neu -Stand 2022
<p>Bei Nachweis multipler tief-sitzender Tumoren (Gefäßnervenstraßen am Oberarm und am Oberschenkel, Tumoren des Plexus brachialis, des Plexus lumbosacralis und/ oder des Rumpfes, mit thorakaler oder retroperitonealer Ausdehnung), ohne belastende oder mit sehr geringer Symptomatik soll eine Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller und bildgebender Kontrolle erfolgen.</p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

Empfehlung 5.1.3	Neu -Stand 2022
<p>Bei Nachweis multipler Tumoren, mit klinischer und radiologischer Progredienz einzelner Läsionen, soll die Indikation zur operativen Behandlung gestellt werden mit dem Ziel einer Dekompression und weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten.</p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

Empfehlung 5.1.4	Neu -Stand 2022
<p>Bei Patienten mit multiplen Nervenventumoren soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden (s. Kapitel 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • beobachtete Vergrößerung, • Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen, • Verschlechterung der motorischen Funktion (auch intermittierend) wie Fallenlassen von Gegenständen, • neue und starke Schmerzen, • Konsistenzänderung, • Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (u.a. Zeichen der Denervierung im EMG → Kapitel 4.1.2.2), • anhaltende Ungewissheit und resultierende Belastung für den Patienten sowie • bei ungenügender Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen. 	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

Hintergrundtext:

5.1. Therapiestrategien: Beobachtung, Kontrolle, Änderung der Therapiestrategie

Das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren

Das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren ist noch seltener als das Vorkommen eines einzelnen Nerventumors bei einer einzelnen Person und wird auf ca. 3% aller peripheren Nerventumoren (PNT) geschätzt. Multiple periphere Nerventumoren können im Verteilungsbereich einzelner Nerven an einer Extremität, einem Arm oder Bein, oder auch an verschiedenen Lokalisationen beider Körperhälften vorkommen. Sobald zwei oder mehr Nerventumoren vorliegen, ist von einer genetisch bedingten erhöhten Bereitschaft zur Ausbildung dieser Tumoren auszugehen (→Kapitel 3 Epidemiologie), einer Neurofibromatose oder einem Mosaik einer Neurofibromatose. Ebenfalls liegt eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Beteiligung mehrerer Nervenfaszikel an der Tumorgenese vor, weshalb zum einen eine klare Trennung zwischen Tumor und gesunden Nervenabschnitten erschwert oder unmöglich sein kann und zum zweiten das Risiko einer neuen Funktionsstörung durch Tumorresektion steigt.

Am häufigsten handelt es sich um ein sogenanntes *genetisches Mosaik einer Neurofibromatose*. Dabei tragen einzelne Körperzellen eine genetische Veränderung, die zur gehäuften Entstehung von Nerventumoren führt.

Deutlich seltener liegt das *Vollbild einer Neurofibromatose*, eine generalisierte Veränderung in allen Körperzellen und in den Stammzellen vor (Keimbahn-Mutation), womit die Neigung zur Nerventumor-Bildung am gesamten Körper besteht. Wenn ein Vollbild einer Neurofibromatose vorliegt, kommen dennoch typischerweise nur bei 20-30% der Patienten periphere Nerventumoren an mehreren Stellen, multifokal, vor, während bei den meisten NF-Patienten kraniale oder spinale Tumoren überwiegen.

Die stärkste biologische Aktivität weisen die Tumoren bei NF vor dem 30. Lebensjahr auf. Relativ zügiges Wachstum in dieser Lebensphase verursacht typische Symptome wie Kribbeln, ausstrahlenden Schmerz und Empfindlichkeit in der Region. Beim Auftreten oder Weiterwachsen in den folgenden Lebensdekaden ist die Symptomatik wesentlich milder.

Die individuelle Konstitution des Betroffenen und eine eventuell vorbekannte familiäre oder individuelle Neurofibromatose sind zu berücksichtigen und zu prüfen: Alle Patienten mit zwei oder mehr Nerventumoren sollen eine genetische Beratung durch einen gemäß Gen-Diagnostik-Gesetz sachkundigen Arzt erhalten (→ Kap 3).

Bei positiver Familienanamnese und/ oder Vorliegen von zwei oder mehr Tumoren ist bei allen diagnostischen und therapeutischen Schritten diese NF-Konstitution zu berücksichtigen. Sie bedeutet, dass chirurgische Radikalität für den Patienten keine Heilung erbringen kann, weshalb anstelle dieser sonst üblichen Zielsetzung die Schonung der Nervenfunktionen bei geringst-möglicher Belastung der Patienten in den Fokus rückt.

Gerade wenn mehrere Nerventumoren bei einem Patienten diagnostiziert werden, soll sorgfältig abgewogen werden, ob einer dieser Nerventumoren oder mehrere behandlungsbedürftig und operationsbedürftig sind und welche beobachtet werden können oder sollten.

In operativer Hinsicht wird eine Indikation gezielt für den progredient symptomatischen Prozess gestellt mit dem Ziel einer weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten [76, 100, 101].



Das klinische Bild bei multiplen Nerventumoren

Bei oberflächlichen Tumoren wird von den Patienten eine Schwellung und allmähliche Größenzunahme bemerkt; zu neurologischer Symptomatik kommt es spät, zunächst bei Druck oder Berührung. Die Initial-Symptomatik bei multiplen Nerventumoren beginnt häufig mit intermittierenden Missempfindungen wie Kribbeln, elektrisierendem Gefühl, Überempfindlichkeitsgefühl oder Schmerzen [76, 191, 192]. Ebenfalls können eine Schwäche bei Alltagstätigkeiten wie Schreiben, Tasse halten etc. auffallen. In den Serien zur peripheren Nerventumoren nehmen jene bei genetischer 10 bis 20% der Fälle ein.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung werden Sensibilität, Schmerzmerkmale, Temperatur-Empfindung, motorische Kraftentfaltung und Koordination erhoben und ein Reiz-Syndrom geprüft mittels Kompressions- und Dehnungsmanövern sowie Hoffmann-Tinel-Zeichen. Die Palpation erlaubt eine Beurteilung hinsichtlich der Tumor-Abgrenzung zur Umgebung, der Verschieblichkeit und der Konsistenz des Tumors.

Wenn die multiple Situation mit Nerventumoren bestätigt ist, folgt die zusätzliche klinische Prüfung auf eine mögliche Neurofibromatose Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 (→ Kapitel 3). Wird dabei der V.a. auf das Vorliegen einer Neurofibromatose erhärtet, so werden eine Basis-Diagnostik für Neurofibromatose, eine genetische Beratung und eventuell genetische Diagnostik angeraten.

Strategie bei multiplen Nerventumoren

Bei asymptomatischen oder symptomarmen Tumoren ohne Zeichen einer aktuellen Vergrößerung kommt eine Beobachtung durch klinisch neurologische und bildgebende Verlaufskontrollen in Betracht.

Bei symptomatischen Tumoren mit wiederholt längeren symptomfreien Intervallen kann ebenfalls eine Beobachtung erwogen werden.

Bei neu diagnostizierten Tumoren, für die mit dem Patienten und den Kollegen eine Beobachtung vereinbart wird, sind regelmäßige Kontrollen, anfänglich in 3 bis 6 Monatsabständen, langfristig bei nachgewiesener Stabilität in 1- bis 2-Jahres-Intervallen angezeigt. Führend sind dabei die klinische Befragung und neurologische Untersuchung. Ebenfalls können Neurosonografie und Neurophysiologie kontrolliert und so eine latent zunehmende Kompression der Nervenstrukturen eventuell relativ frühzeitig und vor Eintreten manifester Ausfälle identifiziert werden (→ Kapitel 4).

Besondere Kontrolle ist speziell für NF-Patientinnen während einer Schwangerschaft erforderlich, da hierunter raschere Progression vorbestehender Nerventumoren beobachtet wurde [193].

Änderung der Therapiestrategie

Bei symptomatischen Tumoren mit klinischer Progression im Sinne anhaltender, wiederkehrender oder zunehmender Reizsymptome und insbesondere bei Schmerzen mit zunehmendem Charakter soll keine Beobachtung geplant bzw. diese abgebrochen und eine operative Behandlung, zumindest eine operative Exploration und histologische Diagnosesicherung vorbereitet werden. Hintergrund sind die Zielsetzungen eines möglichst langfristigen Funktionserhalt sowie rechtzeitigen Identifizierung einer Änderung der biologischen Tumordignität. Bei klinischem V.a. eine Funktions-relevante Beeinträchtigung des Tumor-tragenden Nerven sind Neurosonografie und Neurophysiologie sinnvolle Untersuchungsmaßnahmen, die als Basis- und Verlaufsdagnostik dienen können (→ Kapitel 4).

Für einen Wechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie sprechen folgende Merkmale:

- eine beobachtete Vergrößerung, da eine Funktion-schonende Resektion im kleineren Tumorstadium eine günstigere Prognose hat;
- eine Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen wie Kribbeln, Schmerz, zeitweilige Schwäche (Fallenlassen von Gegenständen), da eine Funktionserholung bei Tumorresektion im frühen Stadium eine günstigere Prognose hat;
- neue und starke Schmerzen, die Zeichen einer Malignisierung sein können;
- eine Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (Amplitudenabnahme der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit, Latenzzunahme der NLG im betroffenen Nervenabschnitt, Denervierungszeichen im EMG → Kapitel 4.1.2.2), die am ehesten im frühen Tumorstadium rückbildungsfähig sind;
- eine Verschlechterung der motorischen Funktion, die am ehesten im frühen Stadium rückbildungsfähig ist und Zeichen einer Malignisierung/ eines malignen peripheren Nervenscheidentumors MPNST (→ Kap. 8) sein kann,
- eine ungenügende Compliance des Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen.



5.2. Operative Therapie multifokaler Nerventumoren

Empfehlung 5.2.1	Neu -Stand 2022
Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren sollte eine weitgehende mikrochirurgische Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 5.2.2	Neu -Stand 2022
Die nervenchirurgischen Strategien bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen sollen gemäß Tabelle 5 erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Tabelle 5: Nervenchirurgische Strategie und Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen (Antoniadis, Harhaus, Assmus 2020):

- Longitudinale Hautschnitte, ggf. in Abschnitten, mit weitgehender Berücksichtigung der Hautlinien und des Nervenverlaufs des Nervenhauptstamms,
- Exposition und Identifizierung des Tumor-tragenden Nerven proximal und distal des Tumors,
- Funktionelles Mapping durch Neurostimulation über der Tumorzirkumferenz mit Nachweis eines stummen Areals mit mikroskopischer Festlegung der Epineurotomie-Linie,
- Longitudinale Epineurotomie unter dem Mikroskop,
- Mikrochirurgische Tumorenukleation über schrittweise Verkleinerung und Aushöhlung,
- gegebenenfalls wiederholte elektrophysiologische Zwischenkontrolle.
- Bei Identifizierung mehrerer Faszikel als Tumorursprung können auch innerhalb des Tumors potentiell funktionelle, aber tumoröse Faszikel vorhanden sein (Übergang zu plexiformer Variante, → siehe Kapitel 7). Während die sog. Eukleation sonst ein sicheres Verfahren darstellt, kann diese hier das Risiko einer direkten Läsion funktioneller Faszikel bedeuten; dieses Risiko kann nur durch maximale mikroskopische Vergrößerung und wiederholte elektrophysiologische Kontrollen eingegrenzt werden. Hier muss anstelle einer Eukleation eine Biopsie oder erweiterte Biopsie zur Histologie-Sicherung und Entlastung gewählt werden (→ Kapitel 7 Plexiforme Tumoren).
- Die elektrophysiologisch stummen Regionen können reseziert werden, bis die durch das Tumolvolumen erzeugte Nerven-Spannung erheblich reduziert ist.
- Wenn eine Identifizierung der Grenze zwischen Epineurium und Tumoroberfläche gelingt, können die tumortragenden Faszikel proximal und distal identifiziert werden.
- Es folgt der elektrophysiologische Ausschluss essenzieller Funktion dieser Tumorfazzikel: Durch direkte Nervenstimulation werden die funktionstüchtigen Nervenfaszikel elektrophysiologisch identifiziert, mikrochirurgisch gezielt geschont und erhalten. Nur die elektrophysiologisch „stummen“ Tumor-tragenden Faszikel werden reseziert.
- Komplette Resektion: Wenn alle Tumor-tragenden Faszikel elektrophysiologisch stumm sind, werden diese jeweils mikrochirurgisch im Gesunden und damit der Tumor komplett reseziert.
- Partielle Resektion: Wenn Tumor-tragende Faszikel als elektrophysiologisch aktiv identifiziert werden, die partielle Resektion des Tumors und Erhaltung tumoröser, noch funktionell relevanter Faszikel.

5.2.1 Multiple Nerventumoren der Extremitäten

5.2.1.1 Resektion

5.2.1.2 Operative Zusatztechniken

Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren wird eine weitgehende Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel empfohlen.

Ziele der Operation sind

1. die mikrochirurgische funktionserhaltende Resektion des symptomatischen/progredienten oder suspekten Tumors/ der Tumoren und
2. die Materialgewinnung zur Diagnosesicherung.

Die nervenchirurgische Strategie und die wichtigsten operativen Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Konzeptionell ist bei der Wahl der Hautschnitte zu berücksichtigen, dass die betroffenen Patienten voraussichtlich weitere Operationen benötigen werden. Die Anwendung des Operationsmikroskops und des elektrophysiologischen Monitoring erlauben eine frühe Identifizierung der durch den Tumor verdrängten und veränderten Nerven Faszikel, sodass diese frühzeitig neurophysiologisch überprüft und umso besser geschont werden können. Beide Zusatz-techniken steigern die Sicherheit und die Perspektive für ein funktionell günstiges Ergebnis [76].

Multiple Nerventumoren im Verlauf eines einzelnen Nervens:

Multiple Nerventumoren bei genetischer Disposition treten gehäuft im Bereich von Plexus brachialis, Plexus lumbosacralis und an den Arm- und Beinerven auf. Bei multiplen Nerventumoren im Verlauf eines Nerven kann die Identifizierung des Symptom-auslösenden Tumors schwierig sein. Im Fall von nahe beieinander liegenden Tumoren kommt die subtotale Eukleation mehrerer Tumoren über einen Zugangsweg in Betracht, in der oben beschriebenen Technik, mit Stoppen der Resektion bei Amplitudenminderung in den elektrophysiologischen Tests.

Perlschnur-Formation:

Bei multiplen Nerventumoren im Verlauf eines Nerven in einer Perlschnur-Formation wird nach klinischer und radiologischer Einschätzung die Resektion des Haupttumors mit den deutlichsten Zeichen der Progression oder die partielle Eukleation mehrerer Tumor-„perlen“ geplant. Intraoperativ werden die betroffenen Nervenabschnitte exponiert und primär eine Dekompression unter Schonung der funktionellen, oft tumorösen Faszikel vorgenommen.

Empfehlungsgrad: Mehrere Literaturzitate belegen ein funktionell etwas schlechteres Outcome bei Operationen von Nerventumoren mit multiplem Vorkommen und genetischer Disposition [101]. Die schwierigere Resektabilität betrifft in erster Linie die Neurofibrome bei NF1 [76]. Um die Aussicht auf eine stabile oder gebesserte Nervenfunktion zu gewährleisten und das Risiko einer Funktionsverschlechterung so niedrig wie möglich zu halten, soll gegebenenfalls auf eine komplette Resektion verzichtet werden zugunsten einer subtotalen oder partiellen Resektion [76, 100].

5.2.1.2 Operative Zusatztechniken

Die Neurosonographie kann genutzt werden

- zur Planung des operativen Zugangs bei oberflächlichen Tumoren,
- zur Beurteilung der Tumorausdehnung bei tief-gelegenen Tumoren,
- zur Identifizierung des/ der betroffenen Nerven
- und zur Kontrolle der Resektion.

Markierungssubstanzen und Spezialfilter



- Die Visualisierung des Tumors und der Tumor-Nerven-Grenze kann mit Hilfe von Natrium-Fluorescein intravenös und durch Verwendung des YELLOW 560 nm Mikroskop-Filters verbessert werden [106, 194].

Intraoperative Neurophysiologie

- Neurophysiologische Techniken sind für alle Nerventumoren (mit Ausnahme rein sensibler subkutaner Nervenendasttumoren) anzuraten (→ Kapitel 4):
- die direkte Nervenstimulation mit Visualisierung der motorischen Antwort,
- die direkte Nervenstimulation mit Aufzeichnung des Muskelaktionspotentials MAP,
- die direkte Nervenstimulation mit Registrierung sensibel-evozierter Potenziale SEP oder eines sensiblen NAP und/ oder
- die trans-kranielle elektrische Stimulation mit Registrierung der motorisch evozierten Potentiale MEP.

Während bei solitären Tumoren in der Regel die reine direkte Nervenstimulation oft ausreicht, ist bei multiplen Tumoren eine komplexere Überwachung häufig angezeigt, insbesondere bei multiplen Tumoren im Verlauf eines Nerven. Sämtliche dieser Methoden werden initial vor Resektionsbeginn angewendet, um eine sog. Baseline zu erstellen. Zur Kontrolle während der Tumorverkleinerung, vor der Resektion des Tumor-tragenden Faszikels sowie ebenfalls nach dessen Resektion und am Ende der Tumorsektion zur Überprüfung des Funktionserhalts werden diese wiederholt durchgeführt und mit der Baseline verglichen.

Empfehlungen und Evidenz aus der Literatur: Die erste große und systematische Serie zu Nerventumoren aus der Arbeitsgruppe von David Kline [101], dem Wegbereiter der peripheren Nerven Chirurgie in Nordamerika, berichtet über 397 Nerventumoren über eine Behandlungsperiode von 30 Jahren: Hier waren 91% der Tumoren gutartig und 9% waren maligne Nerventumoren (MPNST). Die Lokalisation war an der oberen Extremität bzw. am Plexus brachialis am häufigsten, dabei traten Neurofibrome häufiger als Schwannome auf. Unter 237 Neurofibromen waren 96 (41%) NF1-assoziiert. Die Resektion von NF-assoziierten Tumoren war deutlich schwieriger. Bei diesen gelang eine komplette Resektion in 76%, und 83% zeigten eine stabile oder gebesserte neurologische Funktion.

Eine besondere Herausforderung stellten plexiforme Neurofibrome dar, bei denen auch eine Teilresektion oft nicht möglich oder für neue Defizite verantwortlich war. Ebenfalls können diese in einer Konstellation auftreten, bei der zusätzlich multiple kleinere Tumoren den Hauptnerven begleiten, womit eine Resektion ohne funktionellen Ausfall nur geringe Aussicht hat. Dennoch konnte in Einzelfällen eine Teilresektion und Druckentlastung sinnvoll sein und eine Symptombesserung erreichen.

In seiner Serie von 442 symptomatischen und chirurgisch versorgten Nerventumoren beobachtete Desai 2017 ein deutlich jüngeres Alter zum Manifestationszeitpunkt bei NF1-assoziierten Tumoren (durchschnittlich 21,8 Jahre) im Gegensatz zu non-NF-Neurofibromen (33,3 Jahre), während Schwannom-Patienten hier durchschnittlich 42,7 Jahre alt waren [100].

In einer aktuellen Serie von über 201 Nerventumoren [76] waren 175 gutartig, darunter 49 NF1-assoziiert und 21 NF3-assoziiert, was einer überproportionalen NF-Beteiligung von 40% entspricht, vergleichbar der Serie von Kim et al. 2005. Unter 19 MPNST waren 16 NF-assoziiert. Diese sehr hohen Anteile von NF-assoziierten Tumoren bzw. Patienten zeigen den hohen Zustrom der NF-Patienten an Spezialzentren wie New Orleans [101] und Toronto [76] aufgrund der deutlich schwierigeren Behandlung und daher notwendigen besonderen Expertise.

Eine komplette Resektion (gross total resection GTR) gelang nur bei 45% der Neurofibrome gegenüber 77% der Schwannome. Bei Lokalisation im Bereich des Plexus brachialis,



thoracalis oder lumbosacralis gelang die Kompletresektion seltener als bei Extremitätentumoren. Hinsichtlich der Radikalität spielte die NF-Assoziation keine wesentliche Rolle.

Motorische Defizite waren am häufigsten bei den MPNST (37%) festzustellen, auch bei 31% der Neurofibrome, deutlich seltener, bei 13%, der Schwannome.

Im Falle bereits vorbestehender Defizite trat bei keinem dieser Patienten infolge der Operation eine Verschlechterung ein, mit Ausnahme zweier MPNST-Patienten.

Bei präoperativer Normalfunktion waren jedoch bei 12 Schwannom-Operationen und 4 Neurofibrom-Operationen neue Paresen zu beobachten, häufig auch permanent.

Ein weiteres wichtiges klinisches Symptom sind senso-algetische Störungen, die ebenfalls bei Neurofibromen häufiger sind (45%) im Vergleich zu Schwannomen (30 %). Wiederum waren Verschlechterungen bei vorbestehenden Defiziten selten und seltener als neue postoperative Defizite (12 bei Schwannomen).

Das häufigste präoperative Symptom war Schmerz von neuropathischem Charakter im Versorgungsbereich des betreffenden Nerven, bei 76% der Neurofibrome, 68 % der MPNST und 58% der Schwannome; dieser wurde durch die Operation nicht verschlimmert. Neue Schmerzen traten nur in Einzelfällen, bei insgesamt 6 Tumorresektionen, auf.

Die Rezidivrate dieser Kohorte betrug 5,3% für Schwannome im Verlauf von 49,6 Monaten und 8,2% für Neurofibrome im Verlauf von 41,2 Monaten, lag also unter 10% im Verlauf von 3 ein halb bis 4 Jahren. Bei NF-assoziierten Tumoren lag das Rezidiv-Risiko höher: bei Schwannomatose bei 14,3%, bei NF1 bei 15,4%, und die höchste Rezidivrate wiesen mit 21% die MPNST auf. Im Falle nur subtotaler Resektion war dies der stärkste Prädiktor für ein Rezidivwachstum.

Eine kleinere Studie [191] fokussiert auf Schwannome und Neurofibrome im Bereich des Plexus brachialis und stellt auch hier die guten Funktionsergebnisse heraus, die, ebenso wie in den Arbeiten von Kim et al. und Guha et al., wesentlich durch die gezielte Anwendung von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring erreicht werden. Ebenso plädieren Siqueira und Kollegen aufgrund ihrer Serie von 18 Plexus-Tumoren, darunter 11% mit NF, für Neuromonitoring und stellen zusätzlich den Nutzen in der Erfassung subklinischer Befunde in der präoperativen Diagnostik heraus [195].

Eine weitere große Serie berichten Montano et al. 2016 mit 173 Tumoren bei 150 Patienten. Sie erreichten überwiegend funktionelle Verbesserungen durch Tumorresektion und sahen durch komplette Resektion die beste Aussicht für neurologische Erholung und wenig Rezidiv-Risiko [196].

In einer Vergleichsstudie von 30 NF 2-assoziierten Schwannomen gegenüber 30 non-NF-Schwannomen beobachteten Bendon et al. 2014 für beide Gruppen eine hohe Inzidenz an präoperativem Schmerz, bei NF2-Assoziation jedoch in fast einem Drittel präoperative sensible und motorische Funktionsminderung, ähnlich wie in der Serie von Guha et al. 2018. Postoperativ traten häufiger neue Defizite bei den non-NF-Tumoren auf, die sich jedoch im frühen postoperativen Verlauf sämtlich auflösten, mit sehr guten, sogar leicht besseren Ergebnissen in der NF-Gruppe.

Diese aufgeführten Studien sehr erfahrener Zentren erlauben folgende **Schlussfolgerungen und Empfehlungen:**

- NF1-assoziierte Nerventumoren, Neurofibrome, treten durchschnittlich zwei Dekaden früher mit klinischer Symptomatik in Erscheinung als non-NF-Nerventumoren. Bei NF2-assoziierten Nerventumoren beträgt der Unterschied zur non-NF-Population nur eine Dekade [100].



- NF1-, NF2- und NF3-assoziierte Nerventumoren, Neurofibrome und Schwannome, verursachen Reizsymptome wie Schmerz und Parästhesie sowie neurologische Defizite.
- Eine komplette Resektion gelingt bei NF seltener (knapp 80% laut Kim et al. 2005 und Guha et al. 2018) als bei non-NF-Tumoren [76, 101].
- Bei Schwannomen besteht eine größere Aussicht auf komplette Resektion als bei Neurofibromen (unter 50% [76])
- Eine Teilresektion kann eine Stabilisierung oder Verbesserung der Symptome erreichen, jedoch auch eine anhaltende Verschlechterung auslösen.
- Die erfahrenen Zentren sprechen eine sehr klare Empfehlung für eine mikrochirurgische Operationstechnik und intra-operatives Neuromonitoring aus: Im Falle multipler Tumoren führt diese kombinierte Methode häufig zu subtotaler Resektion oder Dekompression durch Volumenreduktion [76, 191, 196], was der infiltrativen Tumorbilogie und der Zielsetzung der Funktionsschonung Rechnung trägt.

5.2.2 Kopf-Hals/ Stamm / Thorax / Retroperitoneum / Viszeralraum

Für orbito-faziale Tumoren, wie sie bereits im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ I auftreten, ist ein individualisiertes interdisziplinäres Konzept erforderlich/ zu fordern/ zu empfehlen, um sowohl ophthalmologische Funktion als auch kosmetische Aspekte und die Langzeitperspektive des Tumorgeschehens adäquat zu berücksichtigen.

Tumoren am Kieferwinkel können den Nervus facialis und weitere Hirnnerven durch Tumorwachstum in der Schädelbasis in deren Funktion bedrohen. Sie benötigen daher besondere Expertise von in der Schädelbasischirurgie ausgewiesenen Kollegen. Eine Vorstellung in einem anerkannten Schädelbasiszentrum kann angezeigt sein.

Nerventumoren der Spinalnerven mit primär paraspinal-extraforaminärem Wachstum können durch intraforaminäre Ausdehnung in den Spinalkanal eine Myelonkompression mit Paresen und Sphinkterstörungen auslösen. Bei progredienten, auch radikulär erscheinenden Defiziten ist die primäre Zielsetzung eine Dekompression des Myelons vor einer eventuell zusätzlichen Dekompression/Verkleinerung des extraspinalen Tumoranteils.

Multiple Nerventumoren des Plexus cervicalis und des Plexus brachialis können durch Vorwachsen in die Halsweichteile Kompression und Verlagerung von Trachea, Schilddrüse und Gefäßen bis hin zur Tracheomalazie oder Durchblutungsstörungen verursachen. Ebenfalls kann eine Ausdehnung nach kaudal in das Mediastinum zur Verlagerung der Gefäße des Aortenbogens Anlass geben oder bei mehr lateraler Ausdehnung die obere Thoraxapertur und pulmonale Strukturen beeinträchtigen. Diese komplexen Tumorkonstellationen benötigen eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluation der klinischen und radiologischen Befunde durch ein interdisziplinäres Team von HNO-Chirurgen, Thorax-Chirurgen und Neurochirurgen.

Die chirurgische Entfernung kutaner Tumoren mittels Laser-Photo-Koagulation, Elektrokauterisation oder chirurgische Exzision soll mit den Patienten sorgfältig erörtert werden, weil jede Entfernung, auch mit sogenannten minimalinvasiven Methoden, Narbengewebe mit verminderter Elastizität verursacht und unmittelbar daneben weitere Tumoren im Verlauf entstehen können.

Kutane Tumoren bei NF 1 sollen chirurgisch entfernt werden, wenn diese Symptome verursachen mechanischen Reizen ausgesetzt sind, Ulzerationen oder Blutungen aufweisen.

Sehr kleine Tumoren von weniger als 5 mm Größe sind für die Anwendung von Laser-Photo-Koagulations-Behandlungen oder monopolarer Diathermie (Elektrokauterisation) geeignet, weil hierbei eine Vielzahl von Tumoren in kurzer Zeit behandelbar ist, ohne dass in der Regel Hautnähte erforderlich werden.

Größere Tumoren, insbesondere über 10 oder bis mehrere Zentimeter betragend, sind überwiegend chirurgisch und unter Einsatz von Hautnähten oder Intrakutan-Nähten zu entfernen. Die durch die Tumoren verursachte erhebliche Haut-Ausdehnung und Ausdünnung wird durch eine Teilresektion der erkrankten Haut behandelt.

5.2.2.1 Konzept bei multiplen Tumoren der Kopf-Hals-Region

Tumor-Behandlungen in diesem Bereich bedürfen eines individuell erarbeiteten Konzepts, meist innerhalb eines interdisziplinären Teams.

Für orbito-faziale Tumoren, wie sie bereits im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ I auftreten, ist ein individualisiertes interdisziplinäres Konzept erforderlich, um sowohl ophthalmologische Funktion als auch kosmetische Aspekte und die Langzeitperspektive des Tumorgeschehens adäquat zu berücksichtigen [197-201]. Bei NF1 assoziierten Neurofibromen können erheblich deformierende Veränderungen überwiegend im oberen Gesichtsabschnitt und im Bereich der Orbitae entstehen. Da häufig die Haut, speziell die Lidhaut mit betroffen ist, kann meist nur eine Teilresektion vorgenommen werden. Wenn das infiltrative Tumorwachstum eine Lidptose mit Fehlstellung und Funktionsstörung des Augapfels verursacht, wünschen einige Patienten eine Enukleation und plastische Versorgung mit künstlichem Augapfel [198, 201]. Wichtigster Aspekt aus Sicht der Betroffenen ist, bei Erhaltung der Cornea-Bedeckung, die Erlangung einer funktionellen Lidöffnung [200].

Tumoren am Kieferwinkel benötigen besondere Expertise in der Schonung der Kapsel der Glandula parotis/ Glandula submandibularis oder Glandula sublingualis und werden daher überwiegend HNO-chirurgisch oder interdisziplinär HNO-chirurgisch und neurochirurgisch geplant und durchgeführt. Besonderes Augenmerk benötigt hierbei der Nervus facialis, der am Austritt aus dem Foramen stylomastoideum einen sehr oberflächlichen Verlauf in Richtung der Parotis nimmt. Insgesamt sind Nerventumoren in dieser Region selten; auch hier können Schwannome besser und vollständiger entfernt werden als Neurofibrome, welche wiederum meist mit genetischer Konstitution einer NF1 assoziiert sind [202] und vielfach eine Teilresektion benötigen.

Tumoren der Hals-Gefäß-Nerven-Loge benötigen Expertise in der Darstellung und Schonung sowohl der kaudalen Hirnnerven als auch der Arterien und Venen sowie gegebenenfalls die Notwendigkeit zu deren Rekonstruktion (→ Kap. 5).

5.2.2.2 Konzept bei multiplen Tumoren von Körperstamm und Thorax

Periphere Nerventumoren, insbesondere multiple und/oder plexiforme Neurofibrome mit einem Ursprung im Bereich der zervikalen Nervenwurzeln und/oder des Plexus brachialis verursachen neben der direkten Störung der betroffenen peripheren Nerven sekundäre Störungen durch Vorwachsen in angrenzende Geweberäume:

- Ein Vorwachsen paraspinaler/ intraforaminärer Tumoren in den Spinalkanal kann eine Myelonkompression mit Tetraparese und Sphinkterstörungen auslösen; die chirurgische Resektion ist daher indiziert; zugleich birgt diese bei NF ebenfalls größere Risiken für Morbidität und Mortalität [203-206].
- Ein Vorwachsen in die Halsweichteile verursacht Kompression und Verlagerung von Trachea, Schilddrüse und Gefäßen bis hin zur Tracheomalazie oder Durchblutungsstörungen.

- Eine Ausdehnung nach kaudal in das Mediastinum kann zur Verlagerung der Gefäße des Aortenbogens Anlass geben und andererseits bei mehr lateraler Ausdehnung die obere Thoraxapertur und pulmonale Strukturen beeinträchtigen.

Hier ist stets eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluation der klinischen und radiologischen Befunde mit den HNO-Chirurgen, Thorax-Chirurgen und Neurochirurgen erforderlich zur Prüfung folgender Aspekte:

- Beteiligung der lateralen oder dorsalen Wirbelsäulen-Abschnitte oder intraspinale Tumorwachstum.
- Tumor-Beziehung zu A. carotis communis und Vena jugularis, Differenzierung von komprimierendem und infiltrativem Wachstum.
- Prüfung potenzieller Optionen einer Gefäß-Rekonstruktion im Falle infiltrativen Wachstums.

Aspekte werden interdisziplinär sorgfältig geprüft und ggf. diagnostische Zusatzmaßnahmen (wie MR-Angiographie, digitale Subtraktionsangiographie, KM-Computertomographie) identifiziert, eine interdisziplinäre chirurgische Strategie erarbeitet und dem Patienten verständlich vorgeschlagen vor einer gemeinsamen Entscheidung. Folgende beiden Fragen sind maßgeblich für den interdisziplinären Austausch und die Entscheidungsfindung:

1. Mit welcher Maßnahme wird für den Patienten ein Gewinn in der Behandlung der Tumorerkrankung erreicht? Ist die erzielbare Minderung des Tumolvolumens relevant für den Krankheitsverlauf/ die Prognose?
2. Mit welcher Maßnahme kann eine Stabilisierung der Nervenfunktion erreicht werden?

5.2.2.3 Konzept bei multiplen Tumoren von Retroperitoneum und Viszeralraum

→ Kapitel 4

Für die Behandlung multipler Tumoren des Retroperitoneums und des Viszeralraums gelten dieselben Konzepte wie bei singulären Tumoren. Der einzige Unterschied besteht im Hinblick auf die Radikalität, die hier seltener angestrebt wird, während die Zielsetzung der Nervenschonung im Vordergrund steht.

5.2.3 Kutane Tumoren

3 treten bei einem erheblichen Teil der Patienten mit Neurofibromatose Typ I auf.

Kutane Tumoren bei NF 1 können chirurgisch entfernt werden, wenn diese Symptome verursachen oder mechanischen Reizen ausgesetzt sind.

Sehr kleine Tumoren von weniger als 5 mm Größe sind für die Anwendung von Laser-Photo-Koagulations-Behandlungen oder monopolarer Diathermie (Elektrokauterisation) geeignet, weil hierbei eine Vielzahl von Tumoren in kurzer Zeit behandelbar ist, ohne dass in der Regel Hautnähte erforderlich werden [207, 208]. Typischerweise hinterlassen diese Behandlungen jeweils eine pigmentarme bis weiße, etwas verhärtete, narbige Haut.

Größere Tumoren, insbesondere über 10 oder bis mehrere Zentimeter betragend sind überwiegend chirurgisch und unter Einsatz von Hautnähten oder Intrakutan-Nähten zu entfernen. Die durch die Tumoren verursachte erhebliche Haut-Ausdehnung und Ausdünnung wird durch eine Teilresektion der erkrankten Haut behandelt.

Wesentlich ist dabei die Erhaltung einer gesunden Subkutis, um eine adäquate Wundheilung zu gewährleisten.

Die chirurgische Entfernung kutaner Tumoren durch eine der drei oben genannten Maßnahmen (Laser-Photo-Koagulation, Elektrokauterisation oder chirurgische Exzision) ist mit den Patienten sorgfältig zu erörtern, weil jede Entfernung, auch mit sogenannten minimalinvasiven Methoden, Narbengewebe mit verminderter Elastizität verursacht und unmittelbar daneben weitere Tumoren im Verlauf entstehen können.

Typischerweise zeigen kutane Tumoren bei NF 1-Patienten während der Pubertät ein gesteigertes Auftreten und Wachstumsschübe; ebenfalls ist phasenweise vermehrtes Auftreten bis in das mittlere Lebensalter festzustellen.

Klinisch sind diese Tumoren überwiegend von sehr weicher Konsistenz, für einige Patienten mit erheblichem subjektivem Juckreiz verbunden. Einzelne Patienten berichten von spontanem und auf Manipulation sowie Druck auftretenden Schmerz. Ferner sind diese Tumoren durch mechanische Manipulation, beispielsweise durch Kleidungsstücke, Irritationen ausgesetzt, was zu Ulzerationen und Blutungen führen kann.

Bei Reizzuständen besteht daher grundsätzlich die Indikation zur Behandlung. Sämtliche zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen führen in der Regel zu einer subjektiven Beschwerdebesserung und Zufriedenheit der Patienten, bei den abladierenden Prozeduren jedoch erst nach einem längeren Intervall von mehreren Monaten.

Diese und alternative Methoden wurden in einer Literaturrecherche von Verma und Kollegen 2018 analysiert und bewertet.

Eine weitere Behandlungsmethode stellt die sogenannte photodynamische Therapie PH2-Studie dar, die bei oberflächlichen Hauttumoren am Körperstamm und den Extremitäten anwendbar ist.

Medikamentös wird ein Behandlungsversuch mit Ranibizumab analysiert, einem VEGF monoklonalen Antikörper, der Tumoren von 5-20 mm Größe betrifft. Diese Behandlung ist nicht anwendbar im Bereich von Gesicht, Kopfhaut und Axillen sowie Leisten. Studienergebnisse stehen noch aus.

Eine weitere Therapieoption besteht in der lokalen Anwendung von Rapamycin, wofür ebenfalls noch systematische Studienergebnisse abzuwarten sind.

Therapieversuche sind ferner unternommen worden mit dem Histamin-1-Rezeptor-Inhibitor Ketotifen; eine systematische Studie hierzu ist ausstehend.

6. Therapie plexiformer Nerventumoren

Dieses Kapitel behandelt die Therapie bei Auftreten von plexiformen Nerventumoren, welche immer für eine genetische Disposition suspekt sind und im Hinblick auf die Nervenfunktion überwiegend nur partiell oder sub-total reseziert werden können. Für die Entscheidung der individuell besten Therapiestrategie sind klinische Symptomatik und Dynamik, neurologische und neuroradiologische Befunde sowie die daraus resultierende nerven chirurgische Beurteilung wesentlich.

Empfehlungen:

Empfehlung 6.1	Neu -Stand 2022
Bei Nachweis eines komplexen plexiformen Nerventumors soll eine Vorstellung in einem NF-Zentrum/ Zentrum für seltene Erkrankung inklusive einer genetischen Beratung empfohlen werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 6.2	Neu -Stand 2022
Bei plexiformem Neurofibrom soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden:	



- bei progredienten neuropathischen Schmerzen und Funktionsminderung,
- bei Konsistenzänderung,
- bei Tumorwachstum von paraspinal extra-foraminär nach intraspinal mit Myelon-Kompression.
- Motorische Funktionsminderung und
- Schmerz mit zunehmender Intensität müssen als Zeichen einer möglichen Malignisierung gewertet werden, die umgehende Diagnostik und operative Sicherung erfordern (→ Kapitel 8).

Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0

Hintergrundtext:

Plexiforme Nerventumoren treten hauptsächlich in drei verschiedenen Formen auf:

- als solitäres plexiformes Neurofibrom bei NF1,
- als komplexes plexiformes Neurofibrom bei NF1, das sämtliche Gewebeschichten von der Cutis, über die Subcutis, die Faszie bis in die Muskulatur und Gefäßnervenstraße bis zu den Spinalnerven durchsetzt,
- und als plexiformes Schwannom bei NF2 und NF3.

Plexiforme Neurofibrome sind bei NF1 am häufigsten und können indirekt bereits vermutet werden aufgrund chronischer Schmerzen und langsam progredienter Verschlechterung der Funktion. Eine Polyneuropathie ist bei dieser Patientengruppe häufiger zu beobachten [209] und kann ebenso wie die plexiformen Neurofibrome ein Hinweis auf einen schwereren Verlauf der NF1 sein mit erhöhtem Risiko einer sekundären Malignisierung.

Solitäre plexiforme Neurofibrome bei NF 1 treten am häufigsten in den tiefen Gefäßnervenstraßen ausgehend von einem Nervenhauptstamm auf. Radiologisch liegt häufig ein zentraler mittelständig im Tumor verlaufender Nerv als Ausdruck polyfaszikulärer Beteiligung in der Tumorbildung vor. Bei polyfaszikulärer Beteiligung kann chirurgisch nur eine Dekompression erreicht werden, ohne eine weitere Verschlechterung der Nervenfunktion zu verursachen.

Klinisch verursachen die Tumoren eine lokale Auftreibung mit Druckempfindlichkeit und Spannungsgefühl der Extremität. Die klinisch neurologische Untersuchung kann weitere Zeichen einer Neurofibromatose Typ I ergeben oder auch den V.a. einen solitären Tumor. Das Hoffmann-Tinel-Zeichen ist proximal und über der Läsionsregion positiv mit unangenehmen, teils elektrisierenden Miss-Empfindungen in den Arm oder bis in die Finger. Sensible Funktionsminderung kann temporär oder zunehmend oder permanent präsent sein. Die motorische Kraftprüfung kann eine algophopb bedingte Innervationsminderung, eine latente oder manifeste Parese ergeben.

An den oberen Extremitäten kann auch bei tiefsitzenden Tumoren mit Neurosonografie oft ein Nachweis für einen spindelförmigen Tumor typischerweise in der Gefäß-Nerven-Straße erbracht werden, mit etwas unregelmäßiger Begrenzung und ebenso unregelmäßigem Binnenmuster.

Elektrophysiologisch kann im Fall vermuteter latenter Paresen eine chronische Denervierung sowie Leitungsverzögerung gefunden werden (siehe Kapitel 4).

Die bildgebende Diagnostik mittels MRT und MR-Neurografie zeigt ebenfalls ein unregelmäßiges Binnenmuster, zipfelige Tumoraußengrenzen und eine schlechte Differenzierung zwischen Nervenfaszikeln und Tumor. In der Neurografie kann anstelle der Verlagerung des betroffenen Nerven dessen zentrale Lage innerhalb der Tumorspindel auffallen.



Während die operative Behandlung von Neurofibromen im Vergleich zu Schwannomen generell als schwieriger gilt, gelingt eine komplette Resektion bei plexiformen Neurofibromen noch deutlich seltener [76, 101].

Das komplexe plexiforme Neurofibrom bei NF 1 erfasst und durchsetzt mehrere Gewebeschichten von den Spinalnerven bis zur Haut. Häufig sind erste Symptome anhand einer Asymmetrie, beispielsweise am Hals, bereits in frühester Kindheit erkennbar. Dabei kann eine Pigmentierungsstörung und eine teigige Veränderung der Haut vorliegen oder aber diese normal erscheinen oder erst später sichtbar betroffen werden. Das Tumorwachstum ist chronisch progredient, durchsetzt zunehmend alle Gewebeschichten und führt zu einer erheblichen Gewebeaufreibung und dem Verlust der Differenzierung durch tumoröse Umwandlung. Zugleich zeigen die primär betroffenen Spinalnerven eine chronische Funktionsminderung. Der Prozess kann sowohl schmerzhaft als auch schmerzlos sein. Neuropathische Störungen treten variabel auf, teils mit Juckreiz, Dysästhesien und Druckschmerzhaftigkeit, phasenweisen oder Dauerschmerzen.

Die häufigsten Lokalisationen sind

- Gesichtsschädel, speziell Keilbeinflügel und Orbita,
- Zervikalregion und
- Fuß, speziell die Fersenregion.

Das plexiforme Neurofibrom des Gesichtsschädels ist im frühen Kindesalter, teilweise bereits bei Geburt erkennbar durch eine Gewebevermehrung besonders des Oberlides und eine Lid-Ptoxis [197, 201]. Zugleich kann eine Keilbeinflügelagenese bestehen, die zu einem pulsierenden Exophthalmus führt. Eine plastische Rekonstruktion des fehlenden Keilbeinflügels verbessert die Position des Augapfels und reduziert oder bringt die Pulsationen zum Verschwinden. Das plexiforme Neurofibrom dieser Region durchsetzt typischerweise nicht die Haut, sondern überwiegend die Subcutis, teilweise auch Muskulatur und Faszie. Resektionen sind ausschließlich partiell durchzuführen und müssen die Erhaltung des Lidschlusses berücksichtigen [200].

Das plexiforme Neurofibrom der Zervikalregion kann extraspinal im Bereich der Spinalnerven beginnen und bereits früh viele Gewebeschichten bis außerhalb der Faszie tumorös umwandeln. In seltenen Fällen kann das Wirbelsäulen-nahe Tumorwachstum nach intraspinal übergreifen und zu erheblicher Myelon-Kompression führen. Ebenfalls ist die Entwicklung der knöchernen HWS-Abschnitte beeinträchtigt; die erheblichen Foramen-Aufweitungen können ebenfalls die Gelenkfortsätze arrodieren und zu funktioneller Instabilität führen. In diesen Fällen haben Priorität erstens die Dekompression des Myelons und zweitens ein Konzept der langfristigen HWS-Stabilität.

Das plexiforme Neurofibrom des Fußes tritt entweder im Bereich des Mittelfußes und Fußrückens auf oder überwiegend im Bereich der Ferse. Hier ist bereits die Subcutis komplett tumorös umgewandelt und findet ebenfalls eine tumoröse Durchwanderung immer tieferer Gewebeschichten statt. Operative Maßnahmen sind wenig aussichtsreich bis gefährlich. Bei Versuchen der Teilresektion können erhebliche Wundheilungsstörungen der tumorinfiltrierten Hautgrenzen entstehen mit dem Risiko sekundärer Nekrosen bis hin zur Gefahr des Verlustes des Fußes.

Für sämtliche dieser komplexen Tumoren besteht Bedarf medikamentöser systemischer Therapie.

Sekundäre Malignisierung bei solitären plexiformen Neurofibromen oder komplex plexiformen Neurofibromen. Plexiforme Neurofibrome weisen ein erhöhtes Risiko einer sekundären Malignisierung, auch nach Jahrzehnten im benignen Tumorstadium, auf. Eine rasche Größenzunahme, starke Schmerzen und neurologische Defizite, teilweise auch B-Symptomatik, sind hochverdächtige Indikatoren und müssen die eilige Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum zur Diagnostik und Therapie bewirken (s. Kap. 8).

Das plexiforme Schwannom bei NF 2 oder NF 3 kann typischerweise zusätzlich, neben den regulären, nicht plexiformen Schwannomen auftreten. Die Diagnose wird nicht klinisch oder radiologisch gestellt, sondern mikroskopisch und elektrophysiologisch im Rahmen der Operation: Dabei wird ein polyfaszikuläres Tumorwachstum entdeckt, mit funktionstüchtigen, auf elektrische Stimulation hin aktivierbaren Nervenfaszikeln, die in den Tumor und durch diesen hindurch ziehen. In der klinischen Symptomatik unterscheiden sich die plexiformen Schwannome nicht von den regulären Schwannomen. In chirurgischer Hinsicht gelten dieselben Prinzipien wie in den Kapiteln 5 und 6 dargestellt.

7. Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST

Dieses Kapitel behandelt Besonderheiten in der Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST. Die grundsätzlichen Therapieprinzipien sind in der S3-Leitlinie Adulte Weichteilsarkome dargelegt [210]. Die MPNST werden als seltener Subtyp der Weichteilsarkome (Anteil ca. 1,8%), mit am häufigsten pathologisch fehldiagnostiziert [211] woraus weitreichende therapeutische Konsequenzen für die Patienten entstehen können.

7.1. Therapiestrategien

Statements und Empfehlungen

Statement 7.1.1	Neu -Stand 2022
<p>Folgende klinische und bildgebende Kriterien weisen den Patienten als besonders gefährdet für die Entwicklung eines MPNST aus:</p> <p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropathische Schmerzen (Ruheschmerz), • Funktionsausfälle, insbesondere Lähmungen, • tastbare Größenzunahme, • fehlende Verschieblichkeit, • Konsistenzänderung. <p>Bildgebend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größenzunahme um mehr als 20% in der Volumetrie bei syndromaler Situation, • inhomogene Gewebetextur, • noduläre Läsionen innerhalb plexiformer Tumoren, • tiefsitzende Prozesse bei syndromaler Situation. 	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.2	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST soll die prätherapeutische Planung von Diagnostik und Therapie im interdisziplinären Tumorboard erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.3	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST sollen prätherapeutische Staging-Untersuchungen erfolgen, idealerweise mit FDG-PET.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.4	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST soll eine repräsentative Gewebeentnahme (Keilbiopsie/ Inzisionsbiopsie) ggfs. unter Berücksichtigung stoffwechselaktiver Tumorareale (FDG-PET) durchgeführt werden. Nadel- und Stanzbiopsien sollen auf Grund der hohen diagnostischen Unschärfe und des Risikos iatrogenen Nervenschäden vermieden werden (Kapitel 3.6.). Eine Ausnahme können retroperitoneale Tumoren darstellen (s. Empfehlung 4.3.4.2)	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.5	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST und unsicherer histopathologischer Zuordnung in der Biopsie oder Resektion soll eine histopathologische Zweitmeinung in einem spezialisierten Referenzzentrum eingeholt werden (Kapitel 4.1.6.).	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

7.2. Operative Therapie bei MPNST

Empfehlung 7.2.1	Neu -Stand 2022
Bei gesichertem MPNST der Extremitäten soll primär ein Extremitäten-erhaltendes Vorgehen angestrebt werden, auch wenn mit der Resektion funktionelle Einbußen verbunden sind. Die Extremitäten-Amputation ist Einzelfällen, insbesondere im Kontext einer NF-1 mit ausgedehnten malignisierten Extremitäten-Tumoren vorbehalten.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

7.2. Operative Therapie bei MPNST

Die operative Therapie histologisch gesicherter MPNST setzt die umfassende Aufklärung der Patienten über das Ausmaß der Resektion und die damit verbundene funktionelle Einschränkung, beispielsweise bei Resektion funktionsrelevanter Nerven voraus. Die Resektabilität und das Ausmaß der Resektion gelten analog zu den Weichteilsarkomen als unstrittige Prognosefaktoren der operativen Therapie der MPNST. Ihre Seltenheit bedingt aber wohl, dass die vorherrschende Evidenz zum Stellenwert einer chirurgischen R0 Resektion, unabhängig von der anatomischen Tumorlokalisation nicht zweifelsfrei ist [220, 221].

9. Nicht-chirurgische Therapiekonzepte

Dieses Kapitel behandelt die Therapieoptionen als Zusatztherapie oder als Alternative zur Operation bei benignen und malignen Nerventumoren.

9.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren

Empfehlung 9.1.1	Neu -Stand 2022
<p>Bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit inoperablen plexiformen Neurofibromen, • starken Schmerzen • und/ oder neurologischen Defiziten • und/ oder vitalem Risiko <p>kann ein Therapieversuch mit Selumetinib unternommen werden. Dieser soll in Abstimmung mit dem pädiatrisch-onkologischen Zentrum und unter engmaschiger Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller Kontrolle vorzugsweise in einem NF- Zentrum oder einem Zentrum für seltene Erkrankungen erfolgen.</p>	
<p>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</p>	
Empfehlung 9.1.2	Neu -Stand 2022
<p>Bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit inoperablen plexiformen Neurofibromen, • starken Schmerzen • und/ oder neurologischen Defiziten • und/oder vitalem Risiko <p>sollte ein Therapieversuch mit MEK-Inhibitoren (z.B. Selumetinib) und/oder mTOR-Inhibitoren vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.</p>	
<p>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</p>	
Empfehlung 9.1.3	Neu -Stand 2022
<p>Bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 2 oder Typ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit inoperablen Schwannomen • oder Rezidiv-Schwannomen • und/ oder neurologischen Defiziten • und/ oder neuropathischen Schmerzen • und/ oder vitalem Risiko <p>kann eine Therapie im Rahmen eines Heilversuchs mit dem VEGFR Inhibitor Bevacizumab oder einem MEK-1-2-Inhibitor unternommen werden.</p>	
<p>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</p>	



Hintergrundtext

10.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren

Für Patienten mit benignen multifokalen oder plexiformen Nerventumoren wird grundsätzlich eine systemische Therapiemöglichkeit gesucht, sowohl um zu häufige Operationen zu vermeiden als auch zur Behandlung von Resttumoren bzw. Rezidivtumoren. Benigne multifokale und/ oder plexiforme Nerventumoren werden überwiegend inkomplett reseziert (siehe Kapitel 6 und 7), um die zwar tumorös veränderten, aber noch funktionstüchtigen Nervenfaszikel zu schonen. Daher ist die Frage einer medikamentösen Zusatztherapie zu stellen.

Für Erwachsene sind bisher keine medikamentösen oder physikalischen Therapiemaßnahmen für gutartige Nerventumoren offiziell zugelassen, da keine hinreichenden Erkenntnisse aus kontrollierten, doppelblinden Studien vorliegen. Medikamentöse Therapieversuche wurden bisher bei Patienten mit genetischer Neurofibromatose-Konstitution und Vorliegen multipler Nerventumoren unternommen.

Für Kinder und Jugendliche wurden zwei kleine Interventionsstudien mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib sowie einzelne kleine Fallserien an Erwachsenen zu dem VEGFR-Inhibitor Bevacizumab [28, 307, 308] vorgenommen.

In vitro konnte zunächst mit Selumetinib eine Wirksamkeit auf Schwannome nachgewiesen werden [309], später auch in Kombination mit Nilotinib [310]. Daraufhin initiierten Dombi et al. 2016 sowie Gross et al. 2020 zwei klinische Studien bei Kindern mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bei NF1 und führten diese erfolgreich durch mit einem Ansprechen von etwa 70% der Test-Personen und einer Tumorverkleinerung um bis zu 20%; ebenfalls kam es zu Funktionsverbesserungen und Rückgang der neuropathischen Schmerzen [311, 312].

Für Kinder und Jugendliche ist das Medikament seit Sommer 2021 in Europa zugelassen, für Erwachsene noch nicht. Hierzu wurde 2021 die internationale KOMET-Studie für Erwachsene mit nicht-operablen plexiformen NF1-Neurofibromen initiiert und an einigen NF-Zentren gestartet (NCT04924608), die doppelblind und Placebo-kontrolliert über 1 Jahr mit anschließendem Wechsel in einen Therapiearm vorgenommen wird.

Für Schwannome wurden neben Selumetinib (AZD 6244) mehrere Substanzen wie Imatinib und Bevacizumab zunächst in vitro erprobt und dann, ohne primäre Medikamentenstudie, in selektiven Einzel-Heilversuchen und kleinen Fallserien zur systemischen Anwendung eingesetzt, wobei gegenüber dem Einsatz bei malignen Tumoren die Dosis halbiert wird auf 5mg/kg KG und anfangs im 2-Wochen-Rhythmus und, nach 3 bis 6 Monaten, im 3- oder 4-Wochen-Rhythmus angewendet wird. Bei zwei Drittel der Patienten wird nach 3 bis 6 Monaten eine radiologisch fassbare Wirkung mit Wachstumsstopp oder auch Verkleinerung erreicht. In kleinen Fallserien hält dieser Effekt über ca. 1 bis 3 Jahre an [313]; auch hier kann neben dem

Effekt auf sichtbares Tumorwachstum häufig eine Verbesserung neurologischer Störungen verzeichnet werden. Eine Studie mit der normal üblichen Dosis wie bei malignen Tumoren von 10 mg/kg KG erbrachte kein besseres Ansprechen, jedoch erheblich mehr Nebenwirkungen [307]. Mit der reduzierten Dosis sind Nebenwirkungen gering und selten; am häufigsten werden Hautausschlag, Haarausfall sowie Müdigkeit berichtet; schwerere Nebenwirkungen sind Blutdruckerhöhung, Einblutungen und Thrombosen sowie Wundheilungsstörungen. Überwiegend bleiben diese Nebenwirkungen jedoch milde genug, um ein Absetzen des Medikaments vermeiden zu können.

Bei Medikamenten-Pause kann ein Rebound-Phänomen mit rascher Volumenzunahme des Tumors entstehen. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass unter der Therapie Wundheilungsstörungen aufgetreten können; Operationen sollten daher frühestens 4-6 Wochen nach Medikamentenpause durchgeführt werden. Ebenfalls wird der Heilversuch gestoppt, wenn kein sichtbarer Effekt in den klinischen und radiologischen Kontrollen mehr nachweisbar ist.

Insgesamt bietet dieser Heilversuch für Patienten mit multiplen Nerventumoren die Option eines verlängerten Operations-freien Intervalls, der Vermeidung oder Verzögerung weiterer kritischer Nervendefizite und so häufig eine Chance, eine akute vitale Bedrohung abzuwenden. Ein dauerhafter Stopp der Tumorprogression ist nicht zu erreichen. In Einzelfällen kann nach dem Heilversuch, bei reduziertem Tumolvolumen, eventuell unter besseren Ausgangsbedingungen die Nerventumor-Operation durchgeführt werden.

9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nerventumoren

Empfehlung 9.2.1	Neu -Stand 2022
<p>Bei Patienten mit malignen peripheren Nervenscheidentumoren MPNST und Resektionsstadium R1 soll eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie, Radiotherapie oder kombinierten Radiochemotherapie abhängig vom Tumorgrad angeboten werden. Dabei sollen deren Aussichten und Risiken auch im Hinblick auf sekundäre Entwicklung von Weichgewebesarkomen erläutert werden.</p>	
<p>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</p>	

Empfehlung 9.2.2	Neu -Stand 2022
<p>Bei Kindern und Jugendlichen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, soll, unter engmaschigem Monitoring in 3-Monatsintervallen,</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Falle einer drei-malig nachgewiesenen Progression • und einer Zunahme belastender Symptome (Schmerzen, neurologische Defizite) • und/ oder vitalem Risiko <p>eine operative Resektion vermieden und primär eine systemische Therapie, aus Vinblastin und Methotrexat, appliziert werden, da dieses Vorgehen in dieser Population deutlich überlegen ist im Vergleich zur Kombination aus Operation und Systemtherapie.</p>	
<p>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</p>	



Empfehlung 9.2.3	Neu -Stand 2022
Bei Kindern und Jugendlichen mit Agressiver Fibromatose sollte bei Indikationsstellung für eine systemische Therapie ein Therapieversuch mit weiteren Substanzen (z.B. Tyrosinkinase-Inhibitoren) vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.2.4	Neu -Stand 2022
Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose ohne neurologische Defizite/ belastende Symptome kann eine Beobachtung erfolgen unter <ul style="list-style-type: none">engmaschigem Monitoring in 3-Monatsintervallen.	
Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, und neurologischen Symptomen oder vitalem Risiko <ul style="list-style-type: none">soll eine mikrochirurgische Teilresektion zur Dekompression der betroffenen Nervenstrukturen (Plexus) erfolgen unddie weitere Therapie (Radiotherapie, systemische Therapie aus Vinblastin und Methotrexat) soll in einem Tumorboard festgelegt werden.	
Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, und neurologischen Symptomen und fehlender Operabilität bzw. bei Rezidiven <ul style="list-style-type: none">soll die weitere Therapie (Radiotherapie, systemische Therapie aus Vinblastin und Methotrexat in einem Tumorboard festgelegt werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Hintergrundtext

9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nervenscheidentumoren

9.2.1 Die adjuvante Therapie bei MPNST

Die adjuvante Therapie bei MPNST kann medikamentös, radiotherapeutisch oder in Kombination erfolgen.

Die medikamentöse Therapie bei MPNST ist in der AWMF-S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome im Detail dargelegt. Verschiedene Kombinationsstudien aus jüngerer Zeit konnten keine anhaltende Überlegenheit im Rezidiv-freien und im Langzeitüberleben zeigen. So waren u.a. die Kombination von Epirubicin 120 mg/m² und Ifosfamid 9 g/m² nicht überlegen im Vergleich zum Verzicht auf eine Chemotherapie [314]. Eine neuere Metaanalyse zu weiteren Kombinationen mit 18 verschiedenen Studien [315] ergab für die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des lokalrezidivfreien und metastasenfrenen Überlebens, speziell für jene, „die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid erhalten hatten mit einem absoluten Vorteil von 11 % und einer „number needed to treat“ von 17, um einen Todesfall zu verhindern.“ Jedoch besteht noch Unsicherheit hinsichtlich der optimalen Dosis und wird die „adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten Weichgewebe-sarkoms nicht als Standard“ angesehen.

Unabhängig von der Frage, ob der MPNST primär vorliegt oder sich auf Grundlage eines Neurofibroms sekundär entwickelt hat, wird Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid als die wirksamste medikamentöse Therapie gesehen, welche das progressionsfreie und das Gesamtüberleben deutlich verbessern können [316].



Alternative Ansätze von mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) in Kombination mit Ganetespib (SARC023), das am endoplasmatischen Retikulum angreift, waren bisher leider nicht erfolgreich [317]. Zahlreiche Studien zu Medikamentenkombinationen sind noch aktiv. In einer Phase-II-Studie wird die Kombination von Cedazuridine und Decitabine (ASTX 7279) angewendet bei Patienten, deren MPNST eine PCR2-Mutation aufweisen.

Eine weitere Phase-II-Studie untersucht die Wirksamkeit des MEK-Inhibitors Selumetinib in Kombination mit dem m-TOR-Inhibitor Sirolimus (Siehe NIH: SARC031; NCT03433183).

Die postoperative adjuvante Strahlentherapie kann eine Reduktion der lokalen Rückfallrate maligner Weichteiltumoren erreichen [318, 319], diese um bis auf die Hälfte senken. Dennoch weisen randomisierte Studien keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil auf. Ebenfalls bleibt das Gesamtüberleben um den Faktor 2 bis 3 schlechter im Fall einer R1-Resektion und adjuvanter Strahlentherapie im Vergleich zu einer R-0-Resektion. Daher wird im Fall einer R1-Resektion sorgfältig die chirurgische Morbidität durch Nachresektion diskutiert.

Besonders herausfordernd ist die Strahlentherapie von abdominellen, speziell retroperitonealen Tumoren, da hier die angestrebte Zieldosis oft nicht erreicht werden kann.

Problematisch ist bei allen Studien die unterschiedliche Histopathologie und die kleine Fallzahl homogener Patientengruppen.

Der empfohlene Zeitpunkt für die postoperative Strahlentherapie wird mit 3 - 6 Wochen nach der Operation angesetzt oder aber nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie.

Im Rahmen der Patientenaufklärung muss das erhöhte Risiko für das sekundäre Auftreten von Weichgewebe-Sarkomen im Strahlenfeld mit den Patienten besprochen werden, insbesondere mit jüngeren Patienten. Ein erhöhtes Risiko wird grundsätzlich bei Strahlentherapie vor dem 55. Lebensjahr gesehen (Virtanen et al. 2006), und im Kindesalter liegt die Risikoerhöhung sogar um bis zu 38-fach höher [320]. Ferner erkranken Patienten mit Keimbahn-Mutationen, also mit syndromaler Konstitution für multiple Nerventumoren, wesentlich häufiger an Sekundärmalignomen [321].

Die adjuvante Radiochemotherapie wird für Patienten mit MPNST und hohem Rezidivrisiko (Grad 3, tief sitzend, >5 cm) und bei retroperitonealen Sarkomen indiziert, bei denen aufgrund eingeschränkter Möglichkeiten der Nachbestrahlung mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden muss“, wobei eine anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie zur Anwendung kommen soll (→ AWMF Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome).

Xu AL et al., 2023 [5].

Consensus-Based Best Practice Guidelines for the Management of Spinal Deformity and Associated Tumors in Pediatric Neurofibromatosis Type 1: Screening and Surveillance, Surgical Intervention, and Medical Therapy.

Zielsetzung/Fragestellung

Consensus-based best practice guidelines (BPGs) for spinal screening and surveillance, surgical intervention, and medical therapy in pediatric patients with NF1.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der NF-Typ 1 bei Kindern, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Pat. beteiligung
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: teilweise
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche. Kein Suchzeitraum und Datenbanken angegeben.

LoE/GoR

- Konsensusprozess: modified Delphi method

Recommendations

Final Best Practice Guidelines: Consensus Recommendations on Screening and Surveillance, Surgical Intervention, and Medical Therapy for Spinal Deformity and Tumors in Pediatric NF1

Recommendation	Consensus (%)	
	Yes	No
<i>Guidelines on Deformity Correction and Tumor Resection</i>		
MCGRs can severely limit detection or monitoring of spinal tumors (intraspinal > paraspinal).	95	5
MCGRs are not recommended for patients with high spinal tumor burden (intraspinal > paraspinal).	90	10
Contraindications for MCGRs:		
Suspicion for spinal tumor malignant transformation	95	5
Identified intraspinal tumors	77	23
Excessive kyphosis	77	23
Need for MRI surveillance	89	11
Combined anterior-posterior fusion is the recommended approach for cervical deformity correction to achieve optimal stability and limit revision surgeries.	100	0
Cervical deformity correction is recommended for kyphosis:		
50 degrees	93	7
30–49 degrees	86	14
Spinal tumors can be safely resected in the same procedure as thoracolumbar or cervical deformity correction.	86	14
Indications for surgical consideration both intra- and paraspinal tumor resection:		
Suspicion for spinal tumor malignant transformation	100	0
Neurological symptoms	82	18
Worsening thoracolumbar or cervical deformity	71	29
Chest crowding	73	27
Detriment to spinal cord health	94	6
Impaired spine access for surgery	82	18
<i>Guidelines on Medical Therapy</i>		
MEK inhibitors can effectively reduce tumor size, slow tumor growth, and relieve cord compression.	100	0
MEK inhibitors can be used for 2 years duration safely and with continued clinical benefit.	100	0
When on medical therapy for tumor burden, appropriate MRI surveillance should be conducted at Q3–6 month intervals.	100	0

NF1, neurofibromatosis type 1; TL, thoracolumbar; MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; MCGR, magnetically controlled growing rods

Items Not Reaching Consensus for Inclusion in Best Practice Guidelines on Screening and Surveillance, Surgical Intervention, and Medical Therapy for Spinal Deformity and Tumors in Pediatric NF1

Recommendation	Consensus (%)	
	Yes	No
<i>Guidelines on Deformity Correction and Tumor Resection</i>		
Contraindications for MCGRs:		
Identified extra- or paraspinal tumors	65	35
Small stature	56	44
High degree of spinal deformity	50	50
<i>Guidelines on Medical Therapy</i>		
Carboplatin/vincristine ± surgery can used as an alternative for intraspinal tumors.	50	50
Denosumab and Sirolimus can effectively reduce tumor size, slow tumor growth, and relieve cord compression.	33	67

NF1, neurofibromatosis type 1; MCGRs, magnetically controlled growing rods

Carton C et al., 2023 [1].

European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)

ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1.

Zielsetzung/Fragestellung

The guideline reflects the current care for NF1 in Europe.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der NF-Typ 1, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Suche März 2020
- Secondary to this systemic literature search, authors identified additional records for “summary of evidence” (n = 150) based on their own expertise or snowballing of reference lists of publications.

LoE/GoR

- Konsensusprozess: Delphi

- Grade of recommendation: (i) strong: expert consensus AND consistent evidence; (ii) moderate: expert consensus WITH inconsistent evidence AND/OR new evidence likely to support the recommendation, and (iii) weak: expert majority decision WITHOUT consistent evidence

Recommendations

General approach		
No	Recommendations	Strength
1	Based on the risk of occurrence of tumour complications in NF1, systematic clinical assessment by NF1 experts at regular intervals is advised: <ul style="list-style-type: none"> - with a minimum of annually in children up to 10 years - with a minimum of once every two years in children older than 10 years - with a minimum of once every 3 years in adults During transition from adolescence to adulthood more frequent systematic clinical assessment (than the above mentioned) may be warranted.	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 2: Guideline Recommendations for general approach.

Optic pathway glioma		
No	Recommendations	Strength
1	Clinical assessment for OPG should begin immediately after diagnosis or suspicion of NF1 in childhood. Baseline ophthalmology assessment should be done at presentation whatever the age.	strong
2	Clinical assessment for OPG should take the form of examination by trained paediatric ophthalmologists or neuro-ophthalmologists or equivalent with experience in the assessment of NF1 related visual changes.	strong
3	Clinical assessment for OPG should include age-appropriate assessment of visual acuity, visual fields, pupillary testing, eye movements, and optic disc appearance.	strong
4	Assessment of retinal nerve fibre layer and retinal ganglion cell layer by optic coherence tomography is helpful and should be conducted whenever feasible.	moderate
5	For children until the age of 8 years without known OPG, ophthalmological assessment (see recommendation 1-3) should be repeated at least every year (every six months if feasible).	moderate
6	In children >8 years without known OPG formal annual visual screening is advised until adulthood. Diagnostic evaluation by an ophthalmologist is also indicated in those with new visual symptoms.	moderate
7	Imaging for OPG with MRI should be performed in people where ophthalmological examination is suggestive for OPG and in children older than 2 years with repeated inconclusive or unreliable ophthalmological exam, e.g. due to age or attention deficit. Abnormal, inconclusive or unreliable ophthalmological exam should be repeated within a short timeframe.	strong
8	Any patient with NF1 diagnosed with an asymptomatic OPG should receive a referral to a unit with expertise (e.g. paediatric, ophthalmology, and/or neuro-oncology) in the monitoring and management of NF1-OPG.	moderate
9	Any patient with NF1 diagnosed with a symptomatic OPG should receive an urgent referral to a unit with expertise (e.g. paediatric, ophthalmology, and/or neuro-oncology) in the management of NF1-OPG.	strong

Note. OPG = optic pathway glioma; NF1 = Neurofibromatosis type 1; MRI = magnetic resonance imaging.

Table 3: Guideline recommendations for optic pathway glioma.

Non-optic pathway glioma in children		
No	Recommendations	Strength
1	Families with children with NF1 should be educated about possible symptoms and signs of brain tumours.	moderate
2	Clinical assessment should take the form of patient history taking and examination for signs of brain tumours (amongst others new onset or change in seizures, unusual or concerning headache, endocrine problems related to hypothalamic dysfunction, focal neurological deficits, neuropsychological deficits) and should be repeated at every clinical visit from diagnosis.	moderate
3	Routine diagnostic imaging screening for non-OPG, in children who are well (see previous recommendation), is not indicated. However, in a child with clinical concern for a brain tumour, e.g. in the presence of symptoms or endocrine dysfunction, then investigative imaging should be recommended.	moderate
4	Symptomatic non-OPG in children with NF1 should be treated by the same care pathway as sporadic non-OPG in children without NF1. A multidisciplinary team should guide on appropriate therapeutic agents in the setting of NF1. Radiotherapy should be avoided, if at all possible, and is not indicated in low-grade glioma, whilst recognising that it may be required as an important treatment option in the setting of high-grade glioma.	moderate

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1; OPG = optic pathway glioma.

Table 4: Guideline Recommendations for non-optic pathway glioma (non-OPG: low- or high-grade brain or spine glioma) in children.

Cutaneous neurofibroma		
No	Recommendations	Strength
1	Clinical assessment consisting of visual inspection and palpation should begin when NF1 is diagnosed and should be repeated at every clinical visit.	strong
2	Discomfort for the patient should be the primary indication for treatment. With regard to aesthetic considerations the impacts are unique to each individual and each health system has its own criteria and thresholds for intervention, so this should be considered on a case-by-case with discussion between the treating team and person with NF1.	weak
3	Removal should be by laser, surgery, electrodesiccation or radiofrequency ablation. If multiple tumours are removed, histological assessment of all clinically obvious small cutaneous neurofibroma is not necessary.	moderate
4	Given the burden of the visible manifestations in NF1 with cutaneous neurofibroma, patients with cutaneous neurofibroma should be offered psychological support (please see recommendations in the psychosocial needs, Table 15).	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 6: Guideline Recommendations for cutaneous neurofibroma.

Plexiform neurofibroma		
No	Recommendations	Strength
1	Clinical assessment should be by observation, palpation and neurological examination and should be performed by clinicians with NF1 expertise. Photography or video of the plexiform neurofibroma can be useful adjuncts.	moderate
2	Clinical assessment for plexiform neurofibroma should start at diagnosis or birth and should be carried out at every clinical visit.	moderate
3	Imaging by whole body MRI (WB-MRI) to monitor for plexiform neurofibromas should be performed at least at transition from childhood to adulthood to evaluate internal tumour burden as a predictor for the development of malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) risk. WB-MRI assessment at higher frequency may be considered for patients at high risk for MPNST.	weak
4	The frequency of repeat imaging should be determined on an individual basis guided by the multidisciplinary team assessment of the level of risk for the individual. Increased assessment may be considered for patients with high risk for MPNST. In absence of internal neurofibromas at WB-MRI at transition age to adulthood clinical assessment only is required.	moderate
5	Clinical monitoring of plexiform neurofibromas should start when first detected and repeated during each visit.	moderate
6	Symptomatic plexiform neurofibromas require increased monitoring at shorter intervals for ANNUBP/MPNST. With careful judgement, it is appropriate to use ¹⁸ F-DG PET MRI (preferred) or ¹⁸ F-DG PET CT (if ¹⁸ F-DG PET MRI is not available) combined with clinical assessment and MRI in the diagnostic process, prior to discussing the need for biopsy.	moderate
7	For symptomatic plexiform neurofibroma ^a , surgery is the only treatment that can potentially cure the tumour. Plexiform neurofibroma surgery should be considered.	moderate
8	If part of standard national care, MEK-inhibitors may be considered as treatment option for symptomatic plexiform neurofibroma ^a , and inoperable symptomatic plexiform neurofibromas.	moderate
9	Management of plexiform neurofibroma should be decided upon and performed by a multidisciplinary team with expertise in NF1.	weak
10	Given the burden of having a potential risk of malignancy and visible manifestation in patients with NF1 with plexiform neurofibroma, people with plexiform neurofibromas should be offered psychological support in decisions of management (please see recommendations in the psychosocial needs, Table 15).	weak

NF1 = Neurofibromatosis type 1; WB-MRI = whole-body magnetic resonance imaging; MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumour; ANNUBP = Atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential; ¹⁸F-DG PET MRI = 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging; ¹⁸F-DG PET CT = 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; MEK = mitogen-activated protein kinase. ^asymptomatic plexiform neurofibromas are: persistent pain not responsive to treatment in regional pain centre, disfigurement, functional deficit or potential deficit including neurological deficit, bladder, bowel, respiratory or swallowing problems or haemorrhage.

Table 7: Guideline Recommendations for plexiform neurofibroma.

Orbital and periorbital plexiform neurofibroma		
No	Recommendations	Strength
1	The clinical assessment of patients with NF1 suspected of having an orbital and periorbital plexiform neurofibroma, should be physical examination looking for blepharoptosis, proptosis, eyelid oedema, orbital dysplasia and/or dystopia, distortion of the (peri)orbital skeleton, pulsation of the eye, and strabismus. Clinical testing of vision and refractive error, visual field, ocular motility and alignment, and evaluation of the optic disc to exclude glaucoma or optic neuropathy should be basic steps in the examination of patients with NF1 who are suspected of having an orbital and periorbital plexiform neurofibroma.	strong
2	MRI of the brain and orbits should be performed in all children with a suspected orbital and periorbital plexiform neurofibroma. High-resolution MRI sequences with and without contrast should be acquired through the orbit, face, and cavernous sinus. Whenever possible the radiation exposure from CT scans should be avoided in all children with NF1.	strong
3	Symptomatic clinical progression, of known orbital and periorbital plexiform neurofibromas, and new findings should be the primary indication for imaging assessment and follow-up, and this should be by MRI.	strong
4	Given the burden of visible manifestation in patients with NF1 with orbital and periorbital plexiform neurofibroma, people with orbital and periorbital plexiform neurofibroma should be offered psychological support in decisions of management (please see recommendations in the psychosocial needs, Table 15).	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography.

Table 8: Guideline Recommendations for orbital and periorbital plexiform neurofibroma.



Malignant peripheral nerve sheath tumour and atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential		
No	Recommendations	Strength
1	The following groups of people with NF1 should be considered at high risk of MPNST: <ul style="list-style-type: none"> NF1 microdeletion affecting SUZ12 missense variants affecting codons 844-848 previous atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential (ANNUBP) high internal tumour load on WB-MRI or large or multiple plexiform neurofibroma in absence of WB-MRI neurofibromatous neuropathy previous radiotherapy a relative with NF1 and MPNST 	strong
2	Clinical assessment for MPNST should consist of assessing the following: <ul style="list-style-type: none"> Tumour growth: a rapid increase in the size or a change in growth rate or of an existing plexiform neurofibroma. Pain: new and persistent, nocturnal, substantial pain/pain that is difficult to control. New motor deficit, sensory deficit associated with any neurofibroma or peripheral nerve. This includes bladder function, bowel disturbance, swallowing problems and breathing difficulty. Tumour consistency: development of hard nodule in a previously soft plexiform neurofibroma. People with NF1 and any of the above should be investigated for MPNST.	strong
3	When clinical signs and symptoms point towards malignancy (suspicious tumours), investigation should begin with regional MRI. Prior to surgery, MRI should be carried out and ¹⁸ F-DG PET MRI (preferred) or ¹⁸ F-DG PET CT (if ¹⁸ F-DG PET MRI is not available) undertaken, using visual assessment and semiquantitative assessments with a cut-off standardized uptake value.	moderate
4	In case of a suspected ANNUBP or MPNST, primary resection is recommended if it is safe and feasible. Otherwise, radiologically (preferably ¹⁸ F-DG PET MRI) guided diagnostic biopsy should be performed. This biopsy should be taken at the discretion of a (sarcoma) multidisciplinary team, as tumours can be heterogeneous, with the potential for a false negative result by missing malignant parts of the tumour.	strong
5	There is no place for watchful waiting in MPNST and urgent surgical resection should be the mainstay for treatment (if possible), with post-operative assessment for recurrence.	strong
6	Treatment decisions, on initial surgery and/or (neo)adjuvant chemo- or radiotherapy should be guided by an experienced multidisciplinary team.	moderate
7	If a diagnosis of ANNUBP is proven by biopsy then surgery should be the primary treatment option, if this is possible with acceptable morbidity.	strong
8	If an ANNUBP cannot be resected with acceptable morbidity, initial screening with MRI should be conducted at least every 6 months. In case of tumour growth or increase in symptoms, screening should include ¹⁸ F-DG PET MRI (preferred) or ¹⁸ F-DG PET CT (if ¹⁸ F-DG PET MRI is not available). After an initial clinical assessment, the follow-up interval should be determined by the characteristics of the tumour.	moderate

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1; MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumour; ANNUBP = Atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential; WB-MRI = whole-body magnetic resonance imaging; ¹⁸F-DG PET MRI = ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging; ¹⁸F-DG PET CT = ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging.

Table 9: Guideline Recommendations for malignant peripheral nerve sheath tumour and atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential.

Pheochromocytoma and paraganglioma		
No	Recommendations	Strength
1	Routine biochemical screening for pheochromocytoma and paraganglioma is not recommended in people with NF1 except for all women with NF1 who are contemplating pregnancy or are already pregnant.	moderate
2	Biochemical testing for pheochromocytoma and paraganglioma should be conducted in any person with NF1 who has raised blood pressure unexplained by other medical reason.	moderate
3	Biochemical testing for pheochromocytoma and paraganglioma might be considered prior to any elective surgical procedures requiring general anaesthesia in adult patients with NF1.	weak
4	As in any pheochromocytoma and paraganglioma predisposition syndrome surgery should be considered for symptomatic or biochemically active lesions.	strong
5	A cortical-sparing adrenalectomy should be the preferred approach due to the risk of metachronous contralateral adrenal tumour.	moderate

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 12: Guideline Recommendations for pheochromocytoma and paraganglioma.

Glomus tumours of the digits		
No	Recommendations	Strength
1	Glomus tumours of the digits are easily missed and therefore clinical suspicion is essential to make a diagnosis of glomus tumours of the digits. Clinical diagnosis should be based on patient reported typical symptoms (see recommendation 2) and on visual examination of the nail beds and palpation.	moderate
2	The majority of people will have at least two of the following symptoms: localised tenderness, severe paroxysmal (lancinating, similar to being hit on the nailbed) pain and sensitivity to cold. Visual inspection may show purplish discolouring of the nailbed.	moderate
3	Glomus tumours of the digits occur mostly in adulthood, but should also be considered in children/adolescents with typical symptoms.	weak
4	Surgical excision should be considered for painful glomus tumours of the digits.	moderate

Table 13: Guideline Recommendations for glomus tumours of the digits.

Gastrointestinal stromal tumours		
No	Recommendations	Strength
1	Investigation for GIST should only be conducted if there is clinical suspicion.	moderate
2	Clinical suspicion should be raised in the presence of gastrointestinal discomfort, weight loss, anaemia, gastrointestinal bleeding, abdominal pain, palpable abdominal mass, or intestinal obstruction.	moderate
3	Resection should be considered for at least large (>2 cm) or symptomatic tumours as there is a risk for bleeding and rupture and risk for malignancy with metastasis.	strong
4	People with an incidentally detected GIST that is asymptomatic AND <2 cm diameter should be monitored at least once a year with abdominal MRI (or CT abdomen if an MRI not possible), for at least 5 years, and thereafter to be performed every 2 years.	moderate

Note. GIST = gastrointestinal stromal tumour; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography.

Table 14: Guideline Recommendations for gastrointestinal stromal tumours.

Psychosocial needs		
No	Recommendations	Strength
1	NF1 has a significant effect on psychosocial and neuropsychological functioning and impacts on quality of life. It is strongly advised to have a psychologist as a member of the multidisciplinary team, to support patients and families when making decisions about diagnosis, management and treatment.	weak
2	Psychosocial wellbeing and neuropsychological functioning should be addressed at each clinic visit. These may include assessing e.g. anxiety and depression, coping mechanisms and patient reported outcomes.	weak
3	The information and guidance for patients with NF1 and family members should be age-appropriate and tailored to the needs of the individual, potential interventions to reduce the impact of NF1 on psychosocial functioning and quality of life should be included.	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 15: Guideline Recommendations for psychosocial needs.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2025) am 18.11.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatoses] this term only
2	[mh "neurofibromatosis 1"]
3	[mh "neurofibroma, plexiform"]
4	(neurofibromatos* NEXT (I OR 1 OR "type I" OR "type 1")):ti,ab,kw
5	((peripheral NEXT neurofibromatos*) OR NF1):ti,ab,kw
6	(cafe-au-lait OR recklinghausen* OR watson*):ti,ab,kw
7	((plexiform AND (neurofibrom* OR neuroma*)) OR pachydermatocele OR (elephantias* NEXT neuromatos*)):ti,ab,kw
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 18.11.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Neurofibromatoses[mh:noexp]
2	Neurofibromatosis 1[mh]
3	Neurofibroma, Plexiform[mh]
4	"neurofibromatosis I"[tiab] OR "neurofibromatoses I"[tiab] OR "neurofibromatosis 1"[tiab] OR "neurofibromatoses 1"[tiab] OR (neurofibromatos*[tiab] AND ("type I"[tiab] OR "type 1"[tiab])) OR peripheral neurofibromatos*[tiab] OR NF1[tiab]
5	cafe-au-lait[tiab] OR recklinghausen*[tiab] OR Watson*[tiab]
6	(plexiform[tiab] AND (neurofibrom*[tiab] OR neuroma*[tiab])) OR pachydermatocele[tiab] OR (elephantias*[tiab] AND neuromatos*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
12	(#11) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	(#12) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	(#15) NOT (#10)
17	(#16) AND ("2023/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	#16 NOT #17

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.11.2025, überprüft am 27.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al.** ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC).** Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 008-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024I_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC).** Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 008-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024m_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Central nervous system cancers; version 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 27.11.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
5. **Xu AL, Suresh KV, Gomez JA, Emans JB, Larson AN, Cahill PJ, et al.** Consensus-based best practice guidelines for the management of spinal deformity and associated tumors in pediatric neurofibromatosis type 1: screening and surveillance, surgical intervention, and medical therapy. *J Pediatr Orthop* 2023;43(7):e531-e537.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-331-z

Name der Institution	
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	22. Dezember 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine genetisch bedingte, in ihrem individuellen Verlauf nicht vorhersehbare und bislang nicht heilbare Multisystemerkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1:3000 ohne regionale oder ethnische Unterschiede^{1,2,3,4}. Bei ca. 30-50% der NF1-Patienten treten plexiforme Neurofibrome auf als charakteristischer Befund der Erkrankung auf⁵. Auch wenn es sich im biologischen Sinne um gutartige Tumoren handelt, so können plexiforme Neurofibrome durch ihre enorme Größenausdehnung und die Verdrängung anderer anatomischer Strukturen zu funktioneller Beeinträchtigung und nicht zuletzt zu massiver Entstellung führen^{6,7}. Die individuelle Krankheitslast („burden of disease“) von NF1-Patienten wird in ganz entscheidendem Maße von plexiformen Neurofibromen bestimmt. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass plexiforme Neurofibrome ein lebenslanges malignes Entartungsrisiko von ca. 10-15% aufweisen⁸. Die dann entstehenden malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) haben quoad vitam eine extrem schlechte Prognose.</p> <p>Plexiforme Neurofibrome sind kongenitale Tumoren, der Entstehung bei Neurofibromatose Typ 1 auf eine second hit Mutation des NF1-Gens in embryonalen Schwannzell-Vorstufen zurückgeführt werden kann^{9,10}. Diese Tumoren können bereits in den ersten Lebenstagen z.B. durch Hemihypertrophien von Extremitäten oder des Gesichts erkennbar sein, werden oft aber erst später diagnostiziert, wenn sie eine gewisse Größe erreicht haben oder durch funktionelle Beeinträchtigungen auffallen¹¹. Untersuchungen des natürlichen Wachstumsverhaltens plexiformer Neurofibrome haben gezeigt, dass diese ihre größte Wachstumsrate in den ersten 8 Lebensjahren zeigen und sich ihre Wachstumsgeschwindigkeit im weiteren Verlauf meist langsam verringert¹². Gelegentlich kommt es auch bei adoleszenten Patienten oder Erwachsenen zu substantziellen Volumenzunahmen.</p> <p>Für plexiforme Neurofibrome standen lange nur zwei Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: Entweder Abzuwarten und keine aktive Therapie einzuleiten („watch and wait“) oder eine operative Tumorentfernung bzw. -verkleinerung. Die Operation stellt nach wie vor die einzige kurative Therapieoption für plexiforme Neurofibrome dar und hat darüber hinaus den Vorteil eines</p>

unmittelbaren Therapieerfolgs. Allerdings führen die Größe plexiformer Neurofibrome, ihr intrafaszikuläres Wachstum inmitten großer Nervenstämme und ihre starke Durchblutung in den meisten Fällen dazu, dass eine vollständige Entfernung nicht oder nur unter Inkaufnahme einer erheblichen postoperativen Morbidität (z.B. Lähmungen, Beeinträchtigung von Organfunktionen, verstümmelnder Eingriff u.a.) möglich ist^{13,14}. Die sorgfältige und fachkompetente Abwägung zwischen dem angestrebten Operationsziel und den zu erwartenden Risiken des Eingriffs führt in mindestens 50% der Fälle zur Einschätzung des plexiformen Neurofibroms als „inoperabel“¹⁴.

Für diese Patientengruppe mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen steht in Deutschland seit 2020 eine medikamentöse Therapieoption mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib zur Verfügung. Selumetinib reduziert die durch die NF1-Mutation bedingte RAS-Hyperaktivität und stellt somit eine kausale Therapie dar, die genau an dem molekularen Defekt ansetzt, der letztendlich die Ursache der Neurofibrom-Entstehung ist. Selumetinib führt bei 74 % der Patienten zu einer signifikanten und dauerhaften Tumolvolumenreduktion von mindestens 20% und zu einer Verbesserung der individuellen klinischen Beschwerden (z.B. Schmerzreduktion, Wiederherstellung zuvor beeinträchtigter Körperfunktionen etc.), die oft schon vor einer messbaren Tumorverkleinerung feststellbar ist^{15,16,17,18,19}.

Die Selumetinib-Therapie ist in Deutschland derzeit nur für NF1-Patienten ab dem 3. Geburtstag zugelassen. Im August 2025 wurde ein zweiter MEK-Inhibitor – Mirdametinib – mit ähnlichem Wirkungsprofil für NF1-Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen ab dem 2. Geburtstag zugelassen²⁰. Somit steht eine medikamentöse Therapieoption für NF1-Patienten für die hier im Fokus stehende Altersgruppe von 1 Jahr bis unter 3 Jahren nur für das letzte Jahr (ab dem 2. Geburtstag) zur Verfügung, nicht aber für jüngere Kinder (1 Jahr bis zum 2. Geburtstag).

Dennoch können plexiforme Neurofibrome auch in diesem jungen Alter bereits zu einer erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigung führen, wie sich am Beispiel plexiformer Neurofibrome des Gesichts darstellen lässt. Diese Tumoren gehen oft mit begleitenden knöchernen Dysplasien einher (z.B. Keilbeinflügeldysplasien, Dysplasien der Kieferknochen u.a.) und führen zu einer anfangs nur diskreten, im Laufe des Kindesalters aber rasch zunehmenden Gesichtasymmetrie mit Hemihypertrophie einer Gesichtshälfte, Exophthalmus, Zahnstellungsanomalien und vielen anderen Beeinträchtigungen¹¹. Aufgrund des infiltrativen Wachstums in einer von zahlreichen Nerven und Gefäßen durchzogenen anatomischen Region werden diese Tumoren in aller Regel als inoperabel beurteilt. Für diese Patientengruppe stellt eine möglichst frühzeitige, medikamentöse Reduktion des Tumorwachstums daher die einzige Möglichkeit dar, funktionelle Beeinträchtigungen und eine Entstellung zu verbessern bzw. zu verhindern. Dass die Anwendung von MEK-Inhibitoren auch in dieser jungen Altersgruppe wirksam und sinnvoll sein kann, ist durch publizierte Einzelfallbeschreibungen dokumentiert²². Darüber hinaus lassen sowohl die Selumetinib- und Mirdametinib-Zulassungsstudien als auch die publizierten Langzeiterfahrungen mit MEK-Inhibitoren bei NF1-Patienten den Schluss zu, dass die Therapie von jungen Kindern meist besser vertragen wird und schwere Nebenwirkungen eher bei Jugendlichen und Erwachsenen auftreten^{15,16,17,18,19}.

In Deutschland gibt es aktuell nur wenige hochspezialisierte Behandlungszentren, die die gesamte Bandbreite der NF-Manifestationen diagnostisch und therapeutisch abdecken und die gerade für die genannten junge Altersgruppe multidisziplinäre Therapieentscheidungen im Rahmen von Boards treffen können. Insbesondere gilt es die Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Behandlung auszuloten und zu diskutieren. Eine einfache Indikationsstellung für eine MEK-Inhibitortherapie aus einer Disziplin heraus ist nicht möglich. Es wurde jüngst eine Checkliste zur Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit NF1 herausgegeben²³, um für Zentren, die nicht regelmäßig in die medizinische Betreuung von NF1-Patienten involviert sind, eine Orientierungshilfe anzubieten.

Für die hier im Fokus stehende Altersgruppe (Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren) sollten in die therapeutischen Entscheidungen nicht nur Schweregrad und weitere Manifestationen der Erkrankung einfließen, sondern es muss auch berücksichtigt werden, dass im Falle einer medikamentösen Therapie regelmäßige und u.U. langfristige Kontrolluntersuchungen erforderlich sind (Blutabnahmen, MRTs, Echokardiographien, augenärztliche Untersuchungen u.a.), die einerseits eine Belastung für das Kind und dessen Familie darstellen, andererseits aber notwendig sind, um den Therapieerfolg zu beurteilen und das Therapiekonzept ggf. anzupassen. Mit Blick auf die in diesem Alter noch nicht abgeschlossene körperliche und geistige Entwicklung muss auch berücksichtigt werden, welche potentiellen Auswirkungen eine Behandlung, aber auch ein Behandlungsverzicht auf die weitere Kindesentwicklung sowie die Sozialisation und Teilhabe haben könnte.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Prinzipiell geht es in der o.g. Indikation immer um die Frage, ob ein beobachtendes Abwarten („watch and wait“), ein operativer Eingriff oder eine medikamentöse Therapie in der aktuellen Situation das adäquate Vorgehen darstellen. Diese Entscheidung sollte in einem interdisziplinären Setting unter Berücksichtigung von Lokalisation, Ausdehnung und Symptomatik des plexiformen Neurofibroms getroffen werden^{23,24,25}. Dabei hängt die Entscheidung für oder gegen einen operativen Eingriff von der chirurgischen Expertise im behandelnden Zentrum und den jeweils zur Verfügung stehenden Fachdisziplinen ab^{24,25}. Es kann auch notwendig sein, zentrumsübergreifend Stellungnahmen zur chirurgischen Behandlung einzuholen.

Wird in einem solchen interdisziplinären Entscheidungsprozess die Schlussfolgerung gezogen, dass primär chirurgische Maßnahmen nicht möglich oder nicht ausreichend sind, um die Symptomatik zu behandeln, sollten Systemtherapien im interdisziplinären Setting diskutiert werden. Aktuell stehen ab einem Alter von 3 Jahren zwei zugelassene Therapieoptionen für die Systemtherapie zur Verfügung (Selumetinib und Mirdametinib). Beide Medikamente verlangen in Abhängigkeit vom Patientenalter eine mehrmonatige Therapiedauer, bis das Ansprechen auf die Therapie zuverlässig beurteilt werden kann (Selumetinib: „median time to first response“ 8 Monate bei Kindern / 3,7 Monate bei Erwachsenen)^{15,26}. Aktuell gibt es national und international keinen Konsens zur Dauer einer Systemtherapie. Unstrittig ist lediglich, dass die Therapie bei nicht beherrschbaren Nebenwirkungen oder bei weiterem Progress des plexiformen Neurofibroms beendet werden sollte^{15,16}. In Anbetracht vom konkreten Therapieansprechen sollten im multidisziplinären Setting und unter Hinzuziehung chirurgischer Expertise fortlaufend Re-Evaluationen zu Therapieoptionen erfolgen. Dabei geht es auch um die Frage, ob Systemtherapien neoadjuvant bzw. adjuvant in Kombination mit chirurgischen Eingriffen angewendet werden können^{24,27}.

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen der Systemtherapien sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, für die im Rahmen eines europäischen Delphi-Prozesses Konsensus-Empfehlungen veröffentlicht wurden²⁸. Bei Nichtansprechen auf die gewählte Medikation und/oder höhergradigen Nebenwirkungen ist zumindest in der Altersgruppe ab 3 Jahren ein Wechsel der Medikation möglich, auch wenn direkten Vergleiche der Wirksamkeit oder des Nebenwirkungsrisikos (head-to-head-Studien) fehlen.

In der hier im Fokus stehenden Altersgruppe von 1 Jahr bis unter 3 Jahren ist eine medikamentöse Therapie plexiformer Neurofibrome derzeit erst ab dem 2. Geburtstag zugelassen²¹. In diesem Alter ist es von Bedeutung, dass die Systemtherapien auch in Form einer Suspension zur Verfügung stehen, da die Verabreichung als Kapsel oft nicht toleriert wird. Die Entscheidung für oder gegen ein

bestimmtes Präparat wird daher in dieser Altersgruppe in entscheidendem Maße von der zur Verfügung stehenden Darreichungsform beeinflusst. Kinder jünger als 2 Jahre können derzeit nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach vorheriger Genehmigung durch die Kostenträger medikamentös behandelt werden. Aufgrund der höheren spontanen Wachstumsrate plexiformer Neurofibrome im jungen Kindesalter¹² besteht aber gerade bei jungen Kindern ein erhebliches Risiko, dass plexiforme Neurofibrome zu enormer Größe anwachsen. Eine frühzeitige Behandlung kann das weitere Größenwachstum plexiformer Neurofibrome verhindern, funktionelle Beeinträchtigungen und die Lebensqualität verbessern und die weitere Entwicklung der Kinder nachhaltig unterstützen^{22,29}. Ein weiteres Argument für die medikamentöse Therapie gerade in diesem jungen Alter ist die Beobachtung vieler Arbeitsgruppen, dass die MEK-Inhibitortherapie von Kindern insgesamt besser vertragen wird als z.B. von Erwachsenen, obwohl auch bei Kindern regelhaft Nebenwirkungen auftreten^{15,16,17,18,19,20,21,22,26}.

Referenzliste:

1. Farschtschi, S. Mautner, V.-F. & McLean, A. C. L. *et al.* The Neurofibromatoses, *Deutsches Ärzteblatt International* **117**, 354–360 (2020).
2. Huson SM, Compston DA, Clark P et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south East Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989; 26(11): 704-11
3. Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000; 37: 632-6
4. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005; 141(1): 71-4
5. Uusitalo, E. Rantanen, M. & Kallionpää, R. A. *et al.* Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, *Journal of Clinical Oncology* **34**, 1978–1986 (2016).
6. Gross AM, Singh G, Akshintala S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018 Nov 12; 20(12):1643-1651
7. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011 Oct;159(4):652-655.e2.
8. Evans, D. G. R. Baser, M. E. & McGaughan, J. *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1, *Journal of medical genetics* **39**, 311–314 (2002).
9. Genetics and Pathway in Neurofibromatosis Type 1. In: Denayer E, Legius E, Brems H, eds. *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1*. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2020:5-14
10. Serra, E.; Rosenbaum, T.; Winner, U.; Aledo, R., Ars, E., Estivill, X.; Lenard, H.-G.; Làzaro, C. (2000) Schwann cells are the NF1 (-/-) cells in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum Mol Genet*, 9(20),3055-3064.
11. Overdiek, A.; Feifel, H.; Schaper, J.; Mayatepek, E.; Rosenbaum, T. (2006) Diagnostic delay in hemifacial hypertrophy due to plexiform neurofibromas. *Brain Dev*, 28(5):275-280.

12. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020 Sep;22(9):1368-1378
13. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997 Nov;131(5):678-682
14. Canavese F, Krajchich JI. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop* 2011 Apr-May;31(3):303-311
15. Dombi E, Baldwin A, Leigh JM et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type-1 related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2550-2560
16. Gross AM, Wolters PL, Dombi E et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas *N Engl J Med* 2020 Apr 9; 382(15): 1430-1442
17. Gross, A. M. Dombi, E. & Wolters, P. L. *et al.* Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas, *Neuro-oncology* **25**, 1883–1894 (2023).
18. Gross, A. M. O'Sullivan Coyne, G. & Dombi, E. *et al.* Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial, *Nature medicine* **31**, 105–115 (2025).
19. Gross, A. M. Wolters, P. L. & Dombi, E. *et al.* Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas, *The New England journal of medicine* **382**, 1430–1442 (2020).
20. Blank, P. M. K. de, Gross, A. M. & Akshintala, S. *et al.* MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus, *Neuro-oncology* **24**, 1845–1856 (2022).
21. Moertel, C. L. Hirbe, A. C. & Shuhaiber, H. H. *et al.* ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametininib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma, *Journal of Clinical Oncology* **43**, 716–729 (2025).
22. Vaassen P, Dürr NR, Rosenbaum T. Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibition Results in Rapid and Dramatic Shrinkage of a Facial Plexiform Neurofibroma in a 6-Month-Old Infant. *Pediatr Neurol* 173: 173-175 (2025)
23. Farschtschi S, Vaassen P, Kluwe L, Hartung T, Salamon J, Rosenbaum, T. Age-adapted diagnostic evaluation and treatment of patients with type I neurofibromatosis in Germany. *Dtsch Arztebl Int*; 122: 71-6. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0257 (2025)
24. Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, Willing R, Rosenbaum T. Trametinib induces neurofibroma shrinkage and enables surgery. *Neuropediatrics*; 50(5):300-303 (2019)

25. Vaassen P, Feldkamp A, Scholz M, Blau T, Dürr NR, Rosenbaum T. A chance to cut is a chance to cure: complete resection of an atypical neurofibroma prevents further progression to malignancy. *Childs Nerv Syst.* 39(11):3301-3304 (2023)
26. Chen AP, O'Sullivan Coyne G, Wolters PL et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study *Lancet*; 405: 2217–30 (2025)
27. Hartung, T. I. Kluwe, L. & Brembach, F. *et al.* Case Report: Surgical Decompression With Subsequent Selumetinib Treatment Leads to Drastic Clinical Improvement in a Patient With a Large Spinal Plexiform Neurofibroma, *Anticancer research* 44, 5585–5590 (2024).
28. Azizi AA, Hargrave D, Passos J, Wolkenstein P, Rosenbaum T, Santoro C, Rosenmayr V, Pletschko T, Ascierio PA, Hernández HS. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract* ;11(5):515-531. (2024)
29. Lafay-Cousin L, Perreault S, Singh D et al. A National Modified Delphi Consensus on the Referral and Management of NF1 Plexiform Neurofibroma. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/cjn.2025.10409> (2025)