

· 标准与规范 ·

丛状神经纤维瘤的全病程管理专家共识 (2025 版)

中华医学会整形外科分会神经纤维瘤病学组

通信作者: 李青峰, 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, 上海 200011, Email: dr.liqingfeng@shsmu.edu.cn; 倪鑫, 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100045, Email: nixin@bch.com.cn; 刘丕楠, 首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤外科, 北京 100070, Email: pinanliu@ccmu.edu.cn

【摘要】 1 型神经纤维瘤病(NF1)是由 NF1 基因突变引起的常染色体显性遗传病, 全世界新生儿发病率约 1/3 000。丛状神经纤维瘤(PNF)是 NF1 的常见临床表现之一。PNF 可引发一系列临床症状, 致残、致畸率较高, 同时存在恶变风险, 严重危害患者生命健康。目前, 关于 PNF 的定义、诊断、评估、监测及治疗策略尚未达成一致。为进一步规范 PNF 的临床诊疗, 由中华医学会整形外科分会神经纤维瘤病学组发起, 组织国内来自不同学科的 NF1 领域的专家学者, 基于现有的循证医学证据, 围绕 NF1 相关 PNF 的诊断、筛查、手术治疗、药物治疗、疾病监测以及患者教育和心理支持等方面, 最终提出 18 条推荐意见, 旨在为 PNF 的临床规范诊治提供参考。

【关键词】 神经纤维瘤病 1 型; 丛状神经纤维瘤; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金(82472579、82172228、82202470)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN084)

Expert consensus for full course management of plexiform neurofibroma (2025 edition)

Group of Neurofibromatosis, Plastic and Reconstructive Surgery Society of Chinese Medical Association

Corresponding authors: Li Qingfeng, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China, Email: dr.liqingfeng@shsmu.edu.cn; Ni Xin, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China, Email: nixin@bch.com.cn; Liu Pinan, Department of NeuroOncology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: pinanliu@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in the NF1 gene, affecting approximately 1 in 3 000 newborns worldwide. Plexiform neurofibroma (PNF) is one of the common clinical manifestations of NF1. PNF can lead to a range of clinical symptoms, with a high rate of disability and teratogenesis; furthermore, there is a risk for malignant transformation that poses significant threats to the life and health of patients. Currently, there is no unified standard regarding the definition, diagnosis, evaluation, monitoring, or treatment strategies for PNF. In order to further standardize the clinical diagnosis and treatment of PNF, initiated by the Group of Neurofibromatosis, Plastic and Reconstructive Surgery Society of Chinese Medical Association, the experts and scholars from various disciplines within the NF1 field across China were organized. Finally, based on existing evidence-based medicine evidence, a total of 18 recommendations have been proposed for the diagnosis, screening, surgical treatment, pharmacological treatment, disease monitoring, as well as patient education and psychological support related to PNF, aiming to serve as a reference for the standardized clinical diagnosis and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240809-01824

收稿日期 2024-08-09 本文编辑 朱冬冬

引用本文: 中华医学会整形外科分会神经纤维瘤病学组. 丛状神经纤维瘤的全病程管理专家共识 (2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(5): 331-345. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240809-01824.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



treatment of PNF.

【Key words】 Neurofibromatosis 1; Plexiform neurofibroma; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82472579, 82172228, 82202470)

Guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN084)

1 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1) 是由于 NF1 基因突变引起的常染色体显性遗传病, 全世界新生儿发病率约为 1/3 000^[1]。NF1 患者可出现咖啡牛奶斑、神经纤维瘤、胶质瘤等一系列复杂的临床表现, 且可伴有多系统多器官损害^[2]。其中, 30%~60% 的 NF1 患者出现丛状神经纤维瘤 (plexiform neurofibroma, PNF)^[3-6]。NF1-PNF 通常在患儿出生时或出生后不久即可出现, 儿童期及青春早期生长最快, 瘤体可广泛生长, 并浸润周围组织, 造成严重的容貌畸形及功能障碍, 致残、致畸率高^[7]。尽管为良性肿瘤, 但仍有 8%~13% 的 NF1 患者的 PNF 有发展成恶性周围神经鞘膜瘤 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) 的风险, 这将严重危害患者生命健康^[8-9]。长期控制、改善症状、缩小瘤体是 NF1-PNF 的治疗目标, 然而过去 NF1-PNF 的治疗选择十分有限, 仅限于手术^[10]。近期, 丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitor, MEKi) 司美替尼已在中国获批, 用于治疗 3 岁及 3 岁以上伴有症状且无法手术的 NF1 相关 PNF 儿童患者, 改变了过去 NF1-PNF 的诊疗模式^[11]。

由于 PNF 的罕见性以及临床症状的多样性, 目前各学科对该疾病的认知存在差异, 关于 PNF 的定义、诊断评估、监测及治疗策略等方面, 仍有待形成统一的共识。为了建立系统的 PNF 诊疗规范, 由中华医学会整形外科分会神经纤维瘤病学组组织国内来自整复外科、神经外科、耳鼻咽喉头颈外科、皮肤性病科等学科 NF1 领域的专家, 本着科学化、规范化、透明化和制度化的原则, 遵循国际专家共识编写标准, 撰写修订本共识, 以期促进开展 NF1-PNF 患者全生命周期诊疗及随访的规范化、标准化, 进而全面提高中国 NF1-PNF 的诊疗质量。

一、专家共识制订的方法及流程

(一) 遵循原则

中华医学会整形外科分会神经纤维瘤病学组牵头并组建多学科编写团队, 始终坚持以研究对象、干预措施、对照措施、结局和研究类型为导向, 兼顾证据级别和推荐的平衡, 且与临床应用价值并重, 并完成注册 (注册网址: [http://www.](http://www.guidelines-registry.org/)

[guidelines-registry.org/](http://www.guidelines-registry.org/))。

(二) 检索策略

1. 文献纳入时间: 2000 年 1 月至 2024 年 7 月发表的文献 (少数经典文献除外)。

2. 数据库: 使用 Cochrane Library 为二级数据库; PubMed、EMBASE、中国知网和万方医学作为一级数据库进行检索。

3. 检索词: (1) 英文检索词: “neurofibromatosis type 1” “plexiform neurofibroma” “peripheral nerve sheath tumor” “radiology” “pathology” “treatment” “surgery” “management” “NF1-PNF”; (2) 中文检索词: “丛状神经纤维瘤” “基因突变” “治疗方案” “影像监测” “规范化管理”等。

4. 证据等级: 本专家共识根据循证医学证据等级, 参照证据推荐意见分级评价、制定与评估 (grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE) 系统对循证医学证据质量和推荐强度进行分级, GRADE 系统证据质量等级见表 1^[12]。专家共识采用“证据简述、推荐意见 (证据级别、推荐强度)”的框架对 NF1-PNF 患者全病程规范化、标准化的诊疗随访问题进行总结。本专家共识首先经过编写团队和专家团队的集体讨论和文献筛选后使用系统评价的方式对相关文献进行综合分析, 最终形成推荐意见及其证据。针对证据不足的情况, 专家团队也提出了专家意见, 并通过“德尔菲法则”达成共识。最后, 邀请了国内相关领域的专家对推荐意见进行投票, 采用“强烈同意”“同意”“不同意”“强烈不同意”4 个选项, 将超过 80% 的专家投票表示“强烈同意”或“同意”的推荐意见纳入专家共识并公开发布。

专家共识编写过程中, 全程保证了独立性和透明度, 所有参与专家声明未接受任何相关利益方的资助或持有相关专利。

二、PNF 的定义与诊断

(一) PNF 的定义

PNF 是一种起源于施万细胞的良性周围神经肿瘤, 多发生于主干神经及其分支, 可沿任何一种周围神经分布。根据其分布位置不同, PNF 可引起不同器官系统、不同严重程度的临床表现^[13-14]。目前对于 PNF 的明确定义尚未达成一致, 对于 PNF 的



表 1 推荐意见分级评价、制定与评估(GRADE)系统
证据质量等级

证据级别	定义
证据质量	
高(A)	非常确信真实的效应值接近效应估计
中(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在两者大不相同的可能性
低(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	
强推荐(1)	支持或反对某项干预措施的强推荐,利大于弊
弱推荐(2)	支持或反对某项干预措施的弱推荐,利弊不确定

诊断,需要结合临床、影像学和组织病理学特征综合分析。

(二)PNF的临床诊断

PNF的临床表现因其位置、大小、累及的神经和患者的年龄而异。部分患者自出生起,PNF即开始生长,并表现出相关症状;部分患者直至青春期因受激素水平影响,瘤体增长加快,才出现瘤体相关症状^[15]。PNF可分布于全身各部位,症状可从无到有,至非常明显。当NF1患者出现下列临床表现时,应考虑其体表或体内有PNF:

1. 皮肤体征:皮肤增厚、色素沉着、毛发增多增粗、皮下条索状肿物等,可能提示相应部位皮下PNF,生长深度不定。

2. 疼痛:疼痛症状提示相应部位的神经可能受PNF瘤体压迫^[16-17]。

3. 畸形:PNF可导致面部畸形,尤其当瘤体体积较大时,可引起其相应部位畸形。

4. 功能障碍:PNF浸润可导致相应部位的功能障碍。例如,肿瘤浸润眼眶可导致患者眼球移位及视力丧失;椎旁PNF可导致脊髓受压,从而引起麻痹或瘫痪,或进一步侵蚀骨骼,导致椎体破坏,从而引起脊柱不稳定和继发性脊柱侧弯;纵隔PNF可压迫气管或大血管,导致危及生命的心、肺功能损害^[18];此外,位于四肢的PNF可能浸润周围肌肉组织,引起静脉淤滞而导致严重的功能障碍^[19]。

推荐意见 1:PNF自出生起即可生长,部分患者青春期瘤体快速生长后出现相关症状。当患者出现皮肤增厚、色素沉着、疼痛、畸形、器官功能障碍

等症状时,可提示相应部位有PNF生长。(证据C,强推荐)

(三)PNF的影像学诊断

影像学检查在诊断和评估PNF时起着至关重要的作用,不仅可以明确诊断出现临床症状的PNF,也可对无症状的PNF进行筛查和监测。

目前,MRI同时具有良好的空间分辨率和组织分辨率,是诊断和评估PNF首选的影像学检查。常规检查序列包括平扫T1WI、T2WI、弥散加权序列(diffusion weighted imaging, DWI)和增强T1WI序列。与肌肉信号相比,PNF在T1WI序列上呈等或稍低信号;在T2WI序列上呈高信号,且信号多不均匀,脂肪抑制技术的运用能够更好地显示PNF的边界。部分PNF可呈现“靶征”^[19],其在T2WI序列上表现为边缘高信号、中央稍低信号。但需要特别注意的是,“靶征”并不是PNF特有的,神经鞘瘤等良性病变在T2WI序列上也可能呈“靶征”表现。PNF在增强T1WI上多呈不均匀强化,其强化区域提示肿瘤血供丰富。

基于PNF的MRI形态学特点,可将其分为丛状-结节型、明显结节型、弥漫型^[4]:

1. 丛状-结节型:丛状(成簇、串状排列)或结节状(圆形或椭圆形、边界清晰),或二者兼有的病灶;

2. 明显结节型:圆形或椭圆形、边界清晰、呈包被状、直径 ≥ 3 cm、通常缺乏典型的“靶征”特征的病灶,可位于其他形态类型PNF内部,或独立存在;

3. 弥漫型:无可定义的几何形状、无明确边界的病灶。

基于肿瘤浸润深度,临床将PNF分为浅表型、深层型^[4]:浅表型PNF指局限于肌筋膜浅层的病灶,皮肤/皮下受累的肿瘤;深层型PNF指浸润至肌筋膜深层的病灶。

综合应用上述分类,对PNF进行全面评估,可以帮助临床医师更好地确定针对NF1患者体内PNF病灶的诊疗计划。

当患者有MRI检查禁忌证时,如体内有心脏起搏器等,或瘤体疑似浸润骨骼结构时,可通过CT检查来进行PNF的诊断和评估。PNF的CT表现为低或中等密度病灶,也可表现出结节型、弥漫型等形态特征。此外,CT对于骨性结构的显示具有优势,通过三维重建技术能够直接观察到骨性结构畸形或存在破坏性病变情况。同时,PNF不同分部位导致的特征表现不同,因此临床医师可据此来辅助诊断。例如,胸部PNF常表现为边界较清、光滑、圆形



或椭圆形的肿块;椎旁区域的病变常沿迷走神经、膈神经、喉返神经或肋间神经分布,表现为结节状或串珠状^[20]。

当患者因无法配合、有检查禁忌证、经济困难等各种原因不能进行上述检查时,可进行超声检查来辅助诊断。PNF 的超声图像表现为不均匀、低回声的异质病变^[21],根据 PNF 超声表现,可将其分为:多发结节型、丛状型和弥漫型 3 类^[22-23]。

1. 多发结节型:表现为皮下多发性低回声结节,境界清晰,呈圆形、卵圆形,彩色血流检查可见结节内少量血流信号。

2. 丛状型:一般累及较大范围神经干,超声图像表现为肿胀增生的神经纤维扭曲变形,呈“串珠样”排列的低回声结节,中间有神经干相连,彩色血流检查显示结节内血流信号丰富。

3. 弥漫型:表现为病变区皮肤及皮下脂肪层明显增厚,回声弥漫性增高,典型表现为高低回声相间的“栅栏征”,彩色血流检查可见丰富血流信号。

根据其浸润深度,将其分为浅表 PNF 和深部 PNF,其中浅表 PNF 包括丛状和弥漫型 PNF;深部 PNF 包括筋膜下 PNF、椎旁 PNF 和腹腔内 PNF^[24]。综合考虑其形态和浸润深度,可制定 NF1 患者 PNF 的个性化治疗方案。

推荐意见 2:PNF 首选 MRI 检查;若瘤体浸润骨骼结构,可选择 CT 检查评估;超声检查也可作为辅助诊断工具。(证据 B, 强推荐)

(四)PNF 的组织病理学诊断

组织病理学诊断目前仍是诊断 PNF 的金标准。但由于其有创性及深部肿瘤病理活检操作复杂等局限,若依据临床及影像表现即可明确诊断 PNF,则可推迟病理活检;若患者通过临床及影像表现无法明确诊断 PNF,需与皮肤型神经纤维瘤、神经鞘膜瘤等其他类型周围神经肿瘤进行鉴别时,应进行病理活检明确诊断。

PNF 的组织病理特征主要表现为:低倍镜下呈特征性丛状或多结节状,结节中央常见残留神经束。高倍镜下,肿瘤由排列疏松的短梭形细胞组成,胞质较少,核深染,呈卵圆形、弯曲状、逗号状或蝌蚪样;瘤细胞之间可见胶原纤维,间质常伴有黏液样变性。免疫组化标记显示,瘤细胞表达 S100 钙结合蛋白(S100 calcium binding protein, S100)和 SRY 盒转录因子 10(SRY-box transcription factor 10, SOX10),结节周边神经束膜细胞表达上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)。基

于 MRI 影像形态分类的丛状-结节型 PNF 和弥漫型 PNF 对应具体组织病理特征如表 2 所示^[19, 25]。

此外,当影像学功能成像提示 PNF 有恶性转变可能时应进行活检,以确定 PNF 的组织病理学诊断,该方法是鉴别 PNF 良、恶性的金标准。为了区分恶性潜能不确定的 PNF,生物学潜能不确定的非典型神经纤维瘤性肿瘤(atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biologic potential, ANNBP)这一概念被引入临床^[26-27]。ANNBP 是 PNF 和 MPNST 的一种中间状态,是一种至少具有以下 4 项特征中 2 项的施万细胞肿瘤:(1)细胞异型性;(2)失去神经纤维瘤结构;(3)细胞丰富(低倍镜下呈“蓝色”,高倍镜下有核重叠);(4)有丝分裂指数 <3 个/10 高倍镜视野(high power fields, HPF)^[19, 27]。MPNST 的病理特征表现为:(1)肿瘤境界欠清,呈浸润性生长;(2)细胞密度较高,呈梭形,细胞稀疏区和细胞丰富区交替镶嵌分布形成大理石外观。高倍镜下肿瘤细胞核形不规则,呈卵圆形或锥形、子弹头样或细长波浪样;(3)肿瘤细胞核深染,有一定程度多形性,核分裂象活跃, ≥ 3 个/10 HPF,高级别肿瘤可伴有坏死;(4)S100 和 SOX10 局灶性表达或表达缺失,组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化(trimethylation of lysine 27 on histone H3, H3K27me3)表达缺失^[28-29]。针对不同的组织病理学结果,将采取对应的治疗措施。

推荐意见 3:PNF 在低倍镜下呈特征性丛状或多结节状,结节由排列疏松的短梭形细胞组成,核深染,弯曲状、逗号状或蝌蚪样;瘤细胞之间可见胶原纤维。免疫组化标记显示,瘤细胞表达 S100 和 SOX10,结节周边可见表达 EMA 的神经束膜细胞。对于怀疑恶变的病灶,在无禁忌证的情况下,应进行病理活检,明确诊断及进一步的治疗方案。(证据 A, 强推荐)

三、PNF 的筛查

(一)PNF 的临床筛查

PNF 的临床表现因其位置、大小、累及的神经和患者年龄的不同,具有较大的异质性,对 PNF 的临床筛查应进行细致的问诊、全面的体格检查、专科检查,以防漏诊、误诊。

1. 问诊:在常规问诊的基础上,应关注以下问题:(1)患者是否有疼痛等神经系统症状;(2)是否感到视力、听力等感觉功能减退;(3)是否有行走困难、抓握无力等功能减退或障碍。在患者的长期随访中,应注意询问:(1)与既往病史相比,上述症状



表2 PNF、ANNUBP、MPNST的组织病理和免疫组化特征

疾病分类	组织病理特征	免疫组化特征
结节型 PNF	低至中等的细胞密度;细胞为卵圆形或短梭形,胞质淡染、嗜伊红色,核深染,呈波浪状或弯曲状;多发结节和迂曲神经样结构;丛状结节周围可见神经束膜围绕;大量的黏液水肿基质,胶原纤维粗大、排列随意	弥漫性表达 S100 和 SOX10;结节周边神经束膜细胞表达 EMA
弥漫型 PNF	除可见经典丛状神经纤维瘤的结节状结构外,肿瘤累及至神经束外,常包绕神经束,形态上类似弥漫性神经纤维瘤	同结节型丛状神经纤维瘤
ANNUBP	至少包含以下 4 项中的 2 项:细胞异型性;神经纤维瘤结构缺失;瘤细胞密度明显增加;核分裂象<3 个/10 HPF(<1.5 个/mm ²)	弥漫性表达 S100 和 SOX10;CD34 表达缺失
低级别 MPNST	形态上呈 ANNUBP;核分裂象 3~9 个/10 HPF(1.5~4.5 个/mm ²);无坏死	弥漫性表达 S100 和 SOX10;CD34 表达缺失;H3K27me3(+)
高级别 MPNST	核分裂象≥10 个/10 HPF(≥5 个/mm ²),或核分裂象 3~9 个/10 HPF(1.5~4.5 个/mm ²)伴坏死	S100 和 SOX10 局灶性表达或表达缺失;H3K27me3(-)(>75%)

注:PNF 为丛状神经纤维瘤;ANNUBP 为生物学潜能不确定的非典型神经纤维瘤性肿瘤;MPNST 为恶性周围神经鞘膜瘤;S100 为 S100 钙结合蛋白;SOX10 为 SRY 盒转录因子 10;EMA 为上皮膜抗原;HPF 为高倍镜视野;CD34 为白细胞分化抗原簇 34;H3K27me3 为组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化

的变化情况;(2)是否有新发的上述症状。

2.一般体格检查及专科检查:(1)视诊:关注有无皮肤增厚、色素沉着、毛发增粗等表现;还需关注可能提示潜在 PNF 的畸形、不对称或姿势改变、步态异常等表现^[30];(2)触诊:主要关注是否可触及皮下肿物、是否有触痛,同时检查皮肤柔软度或质地的变化;此外,若患者表现出其他系统症状,则应进行对应的检查,如触诊颈部 PNF 的患者气管是否居中,触诊椎旁 PNF 的患者是否存在脊柱侧弯、椎体压痛等;(3)听诊:听诊在 PNF 的筛查中不常应用,在部分患者中可有阳性体征。如伴有动脉或静脉畸形的瘤体可能听到血流杂音,在胸腔占位的患者体表可能听到异常呼吸音;(4)叩诊:叩诊在 PNF 的筛查中也不常应用,但若肿瘤对邻近器官系统有影响,可根据其涉及的专科内容进行对应的检查。综上,在进行一般体格检查及专科检查时,除了通过视诊、触诊、叩诊、听诊等关注肿瘤本身的症状和体征之外,还应根据肿瘤可能影响到的器官、系统,进行相应的详细专科检查。

在问诊及体格检查过程中,若患者自述或检查评估出现下述症状,应考虑患者 PNF 出现恶变:(1)原有 PNF 的体积短时间内迅速增大^[31];(2)原有 PNF 由质地柔软变成质硬^[31];(3)出现局部或放射性疼痛^[32];(4)皮肤感觉改变,包括肿瘤部位上方或邻近区域出现麻木或刺痛^[31];(5)原有 PNF 部位皮肤出现破溃^[33];(6)极少数情况下,若肿瘤浸润骨骼,出现病理性骨折^[33-34];(7)晚期患者可能出现不明原因的体重减轻、疲劳不适^[35]。

若临床筛查出 PNF 瘤体增大、新发 PNF 及 PNF 恶变等病情变化时,需进一步行影像学及病理学检

查等,以明确诊断。对于腹腔内 PNF 等部位较深的病变,临床筛查通常没有特征性及阳性的结果。

推荐意见 4:对 NF1 相关 PNF 的临床筛查,应进行细致的问诊和全面的体格检查及专科检查,重点关注是否有新发病变、瘤体是否有临床症状、增大及恶变。同时,对于可能影响到的器官系统,应进行与其相关的、详细具体的专科检查。(证据 C, 弱推荐)

(二)PNF 的影像学筛查

根据目前临床经验,当患者确诊 NF1 时,通常建议其进行一次全身 MRI (whole body MRI, WB-MRI) 检查,以全面筛查 PNF 病灶。若诊断时患者年龄<2 岁,则建议 2 岁以后再进行 WB-MRI 筛查,症状明显的患者可以根据需要提前进行筛查。而根据当前 NF1 诊疗专家共识,PNF 的筛查可采取 WB-MRI 或局部 MRI 扫描两种方式。WB-MRI 适用于:(1)全身多发 PNF 的 NF1 患者;(2)PNF 体积较大,跨越不同器官系统的 NF1 患者。局部 MRI 适用于:(1)需重点关注随访的 PNF,较为局限的 NF1 患者;(2)需要进行良、恶性鉴别,或术前评价的 NF1 患者。

肿瘤负荷往往会影 NF1 患者的生活质量和生存预后。在进行 PNF 影像学筛查时,应关注 NF1 患者全身肿瘤的负荷变化。同时,也应关注 PNF 是否有恶变风险。疑似恶变为 MPNST 的病灶的 MRI 表现包括:(1)肿瘤体积明显增大;(2)肿瘤周围水肿反应;(3)肿瘤边缘呈分叶状;(4)肿瘤内部出现坏死或出血;(5)DWI 呈弥散抑制状态^[21]。若患者疑似恶变,建议进行正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography,



PET)-MRI 或 PET-CT 检查^[36]。多篇研究显示, MPNST 病灶的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 高于良性 PNF^[37-39]。虽然鉴别 PNF 和 MPNST 的 SUV_{max} 阈值尚未有准确的数值,但多数研究认为 SUV_{max} 的鉴别阈值为 2.5~3.5,若病灶 SUV_{max} 高于此范围,可考虑其转变为 ANNBP 及 MPNST^[39],并进一步进行病理学检查以明确诊断。

对于有 MRI 检查禁忌证、无法承担 MRI 费用等原因无法进行 MRI 筛查的 NF1 患者,可以根据临床筛查的结果,针对性地对于重点部位进行超声检查,以进一步筛查。

此外,若患者体内的瘤体有影响周围器官、系统功能的可能,或患者已表现出相关的临床症状,可根据其涉及的部位进行功能性检查,以确定 PNF 肿瘤对患者生理功能、生命质量的影响。若 PNF 累及患者的四肢,可进行相应部位的肌电图检查;若 PNF 累及患者的心血管系统,可进行心电图、超声心动图等检查;若 PNF 压迫气道,可进行肺功能检查、呼吸睡眠监测;若 PNF 浸润眶周乃至视神经,则需进行视力检查、眼底检查等。

推荐意见 5: 建议患者(>2 岁)在首次确诊 NF1 时进行全身 MRI 筛查,以确定 PNF 瘤体的数量、大小和解剖结构,并针对性地进行随访,关注 PNF 生长状况,亦可根据临床具体情况而定。若有怀疑恶变的病灶,可进行 PET/MRI 或 PET/CT 检查以鉴别;若有肿瘤周围的器官、系统受累可能,应根据具体情况进行对应的专科辅助检查,以筛查肿瘤对患者躯体功能等的影响。(证据 B, 强推荐)

四、手术治疗

(一) 手术治疗的指征及时机

常见的 PNF 手术指征包括:(1)出现危及生命的瘤体出血;(2)瘤体出现压迫症状;(3)怀疑肿瘤恶变;(4)瘤体导致的毁容及畸形;(5)瘤体疼痛;(6)严重影响生活质量及相关功能^[19, 40-41]等。由于瘤体内部血供丰富,PNF 常常发生出血,当出血危及生命时,应尽快手术。一旦 PNF 出现迅速增大、质地变硬、疼痛等症状,以及 PET-CT 或 PET-MRI 检查发现瘤体的 SUV_{max} 异常升高,常预示着潜在恶变倾向,这类患者需要尽快行手术治疗以切除瘤体^[42]。其他常见的手术指征如:面部 PNF 导致的视力下降、容貌损毁、社交障碍;椎旁 PNF 导致的脊柱侧弯、神经缺损或瘫痪;颈部 PNF 导致的呼吸障碍以及心、肺功能损害;四肢 PNF 导致的活动受限、功

能异常等^[43-44]。同时,瘤灶体积过大、对患者的生活质量造成较大影响的 PNF 也应进行减瘤手术。

需要注意的是,由于 PNF 本质是良性肿瘤,手术治疗的选择要充分考虑患者的风险与收益,综合做出判断。例如:椎旁的 PNF 有可能会压迫脊髓,但暂时未出现神经系统症状者,无需手术治疗已经成为脊柱外科的普遍共识^[4]。

基于 PNF 自然病程中持续生长的特征,早发现、早诊断、早治疗是 PNF 治疗的总体原则。对于 PNF 手术时机的确定是临床难题,尚缺乏循证医学证据,实践中应综合考虑患者的临床表现和个人意愿,结合诊疗中心的实际情况而定^[19, 43]。对于 PNF 患者手术的风险和获益进行充分权衡,同时考虑药物治疗等其他手段之后,谨慎做出治疗选择。PNF 持续生长可能会出现并发症,如失明、脑膜脑膨出、进一步增加手术风险等情况,此时应及时进行手术干预,以防出现功能障碍,进而危及生命安全^[45-48]。同时,若 PNF 出现恶变也应尽早手术^[19, 43]。

推荐意见 6: 若 PNF 出现影响患者生活质量及相关功能、疼痛、危及生命的出血、外观损毁、神经功能缺损等症状,或具有恶变的影像学证据、体积过大等,尽早手术干预。针对有症状的 PNF,在充分考量手术风险、手术获益以及药物治疗的可行性后,再制定相应的治疗决策。(证据 B, 强推荐)

(二) 手术方式

根据切除瘤体的比例,手术方式可分为完全/近全切除(>90%)、次全切除(50%~90%)和姑息性部分切除(<50%)^[19]。

对于浅表型 PNF,通常不涉及主干神经,供血血管较为浅表,如果可行,推荐完全或分次进行次全切除肿瘤以减少复发^[19, 49-51]。然而多数情况下,肿瘤由于弥漫性、浸润性生长、累及主干神经以及易出血等特性,通常难以完全切除或近全切除。此外该术式与术后神经功能缺损相关,因此仅推荐在确保手术不会导致神经功能障碍的情况下尝试全切除^[19, 43];次全切除是指手术过程中出于安全性考虑,避开颅腔或脊柱等高危部位的瘤体;而部分切除是由于瘤体巨大、严重影响外观而进行的减瘤手术^[52]。

对于侵袭型或体积巨大的 PNF,血供较丰富,且涉及多个神经束,浸润多层组织,手术策略应为切除部分肿瘤以缓解症状,同时尽量保留神经功能。推荐对该类型肿瘤进行分次的减瘤手术,并加之成形手术以恢复外观^[19]。



进行次全切除和部分切除的 PNF 可能仍有较大体积的瘤体残余,此时可根据患者的实际情况进一步考虑药物治疗。

对于 PNF 切除后的切口与残留创面,可根据具体情况直接缝合、皮肤移植、瘤体反取皮植皮、皮瓣移植等。

推荐意见 7: 若 PNF 位置浅表且界限清晰,可进行完全/近全切除;若 PNF 瘤体体积巨大、浸润生长,可进行次全切除或部分切除。(证据 B, 强推荐)

五、围手术期辅助技术的应用

对于瘤体体积较大、血供丰富、浸润位置较深以及位于特殊部位的 PNF,手术治疗面临一系列风险,包括术中出血和术后神经系统功能缺损。此时应积极应用相应的辅助技术,以达到较为理想的治疗效果。

建议术前对于潜在的出血情况进行预估,并积极备血。通过 MRI 和 CT 等影像学检查充分评估瘤体浸润范围、生长模式及周围组织受累情况。术前进行血管造影和(或)介入栓塞术能够尽可能降低术中出血及相关并发症的发生风险,特别适用于术前 MRI 显示“流空征”的瘤体^[53]。此外,术前进行神经传导检测和肌电图检查,有助于明确相关神经的功能情况,为手术方式的选择提供依据^[43, 54]。

建议术中严格控制出血,彻底止血。当肿瘤充分暴露后,通过显微外科技术以及术中实时电生理监测,不仅能够更好地识别和保留功能性神经纤维,还能尽可能完整地切除肿瘤^[55]。此外,荧光素引导结合术中神经生理监测,可提高手术安全性,减少术后神经功能缺损的发生^[56]。

建议术后应用外科引流、加压包扎等措施预防血肿的发生,提高自体组织移植物的存活率。持续恒定负压吸引装置(vacuum sealing drainage, VSD)可用于辅助 PNF 切除后植皮,促进大面积皮肤缺损创面愈合。术后早期进行营养支持治疗,特别是对于术中失血较多的患者,可以提高移植物的存活率,避免伤口愈合延迟^[57]。

推荐意见 8: 对瘤体巨大、浸润范围广、血供丰富、累及重要神经的 PNF,应施行围手术期辅助技术。(证据 B, 强推荐)

六、药物治疗

(一) NF1 相关 PNF 的药物治疗及适应证

既往国内外临床研究显示,MEKi 司美替尼对 NF1 相关的 PNF 儿童患者具有良好的治疗效果,是

目前唯一获批用于 NF1-PNF 的靶向药物。在司美替尼治疗中国儿童 PNF 的 I 期临床研究中,客观缓解率为 63%,患者疼痛与生活质量保持稳定或得到改善^[58]。在 I/II 期临床研究中,司美替尼长期治疗的中位无进展生存期为 6.7 年^[59]。目前,司美替尼获批用于 NF1-PNF 的适应证是:≥3 岁、伴有症状且无法手术的 PNF 的 NF1 儿童患者。

伴有症状的 PNF 重点包括但不限于以下几种: PNF 引起的容貌改变,疼痛以及功能障碍^[60]。无法手术的评价重点包括但不限于以下几种:(1) PNF 包裹或接近重要结构、血管密集,致手术风险极大,从而无法手术完全切除;(2) PNF 起源于重要的功能性神经,切除会导致重要神经功能受损;(3) 患者存在全身状况差、重要脏器功能不全、凝血功能严重障碍等其他手术禁忌证。

PNF 对 MEKi 的反应是渐进性的,治疗后 1 年内,开始出现最早的临床和(或)影像学反应。临床获益(如疼痛、气道或运动功能的改善)通常发生在影像学获益之前,与影像学获益无关^[11]。在考虑长期治疗时,应密切关注 MEKi 的用药安全性,需要仔细监测和管理不良反应^[41]。目前,MEKi 治疗 PNF 的理想治疗时间尚不明确。在停药的 PNF 患者中出现了 PNF 的再生长,停止治疗时的年龄越小,后续肿瘤生长的速度可能越快^[61]。

推荐意见 9: 对于 ≥3 岁、伴有症状且无法手术的 NF1-PNF 儿童患者,首选司美替尼进行靶向治疗。(证据 A, 强推荐)

(二) 司美替尼治疗 NF1 相关 PNF 的超适应证用药

司美替尼用于治疗处于以下几种情况及其他类似情况 PNF 患者时属于超适应证用药:

1. 无法手术且未来可能因瘤体体积快速增长造成继发性症状的 3~18 岁的无症状 NF1-PNF 患者^[62];
2. 年龄超过 18 岁,且伴有相关症状的 NF1-PNF 患者^[63];
3. 无法手术的节段型 NF1-PNF 患者^[64]。

尽管有临床试验或个案报道显示司美替尼的相关疗效,但仍有待临床研究进一步证实。

推荐意见 10: 关于司美替尼超适应证用药治疗 PNF 的疗效,目前尚无确切定论,需要临床研究进一步证实。(证据 C, 弱推荐)

(三) 其他药物对 NF1 相关 PNF 患者的治疗效果有证据表明,除司美替尼外,其他 MEKi, 包括



曲美替尼(临床试验编号:NCT02124772)、国产 MEKi FCN-159(临床试验编号:NCT04954001^[65])、米达替尼(临床试验编号:NCT02096471^[66]、NCT03962543)等,在儿童及成人 PNF 中也有潜在的临床应用价值。例如,比尼替尼治疗进展期或有临床症状的 PNF 的Ⅱ期研究显示,70%(14/20)的儿童和 65%(13/20)的成人参与者出现部分缓解(partial response, PR)(临床试验编号:NCT03231306)。此外,其他靶向药物对 PNF 也具有一定的疗效,如 KIT 原癌基因编码的受体酪氨酸激酶(KIT proto-oncogene-encoded receptor tyrosine kinase, KIT RTK)配体抑制剂伊马替尼、酪氨酸激酶抑制剂卡博替尼(临床试验编号:NCT02101736^[67])。然而,药物毒性、治疗效果及作用周期仍需进一步的临床研究进行评估。

七、司美替尼等 MEK 抑制剂用药的安全性评估及管理原则

为提高患者用药安全性及依从性,在给予药物治疗前,应与患者及家属充分沟通药物的疗效、不良反应和定期随诊方案。需告知患者用药后可能出现的不良反应,以及出现不良反应后需定期严格监测、及时就医或必要时停止治疗。及早识别潜在毒性并适当调整剂量,可能会降低长期不良反应所致的风险。此外,因药物的不良反应等导致的药物治疗中断,可能存在瘤体复发的风险^[11]。

长期使用司美替尼的安全性较高,目前根据适应证治疗儿童患者的不良反应多为 1~2 级,一般仅需对症治疗,而不需要进行剂量调整或停药。常见不良反应包括皮疹、甲沟炎、其他皮肤毒性反应^[68-69],以及腹泻、恶心、呕吐、心脏毒性等。根据发生不良反应的人群特征,儿童患者对司美替尼的治疗具有更好的耐受性,不良反应整体可控。成人患者皮肤和胃肠道毒性反应的发生率均较高^[11]。不良反应的严重程度根据常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0 进行分级。依据具体分级,进行相应处理或停药。例如,司美替尼治疗后腹痛、腹泻、恶心和体重增加的不良反应通常为 1~2 级^[70],一般不需要进行剂量调整,或根据医嘱对症治疗。表 3 总结了临床试验中患者服用司美替尼后的常见不良反应的发生率及监测管理策略。

推荐意见 11:使用司美替尼治疗儿童 NF1-PNF 后,需要密切监测和管理药物不良反应,根据具体分级,必要时暂缓用药、剂量调整或停止用药。(证

据 A,强推荐)

八、MEK 抑制剂相关的皮肤及心脏相关不良反应的管理

MEK 抑制剂用药后皮肤毒性相关不良反应发生率较高,心脏毒性相关不良反应虽罕见,但后果严重,均需积极地监测、预防与处理,具体的管理措施如下:

(一)皮肤毒性

皮肤毒性的监测及管理包括预防措施及对症治疗^[71]。预防措施应从患儿开始用药后立即进行,以保护皮肤屏障功能,并尽量减少感染风险。建议每天使用温柔的沐浴方式进行清洁,随后全身涂抹皮肤保湿霜,早晚各 1 次,建议在清洁后 5 min 内涂抹^[72-73]。应每天洗头,当头皮干燥、脱屑或瘙痒时,可在医师指导下每周使用含酮康唑、二硫化硒等洗发水洗发。注意避免使用添加香精的产品,如肥皂、洗衣粉和香薰等。同时注意紫外线会造成服用司美替尼的患者出现痤疮样皮疹和皮炎,因此用药期间应建议所有患者采取规范的防晒措施,包括物理防晒及化学防晒(户外时每 2~3 小时涂抹 1 次)^[70]。

推荐意见 12:使用司美替尼前需对患者进行皮肤毒性监测及预防的充分教育,包括规范清洁、防晒等措施。(证据 C,强推荐)

为了预防面部痤疮样皮疹,处于青春期及青春期后的患儿在开始使用司美替尼治疗后,可以早、晚预防性地将吡美莫司乳膏和克林霉素洗剂涂在痤疮易发区域(通常是面部的“T”区)。对于预防性治疗后仍出现痤疮样皮疹的患者,轻度症状患者可外用克林霉素、夫西地酸等抗菌药物;中度至重度的患者,建议口服抗生素治疗:≤8 岁的儿童可选择阿莫西林进行治疗,其他儿童则可使用多西环素或者米诺环素,至少使用 4 周;若使用 4 周后患儿仍有症状,建议复诊,经医师评定是否更换抗生素或其他方案^[70]。

湿疹性皮炎可局部使用他克莫司软膏、吡美莫司乳膏或弱效的外用类固醇药膏(如地奈德或氢化可的松)进行治疗。若皮疹仍出现进展,可更换为中强效的外用类固醇,如 0.1% 曲安奈德软膏,2 次/d,直至皮疹消退(疗程通常为 5~7 d)^[70]。

毛囊炎可局部涂抹克林霉素洗剂,每天洗澡时使用杀菌型皮肤清洁剂(如氯己定或洗必泰)。对于中至重度毛囊炎,建议按照痤疮样皮疹的方案进行口服抗生素治疗^[70]。

对于轻度甲沟炎的患者,建议使用保湿霜对指



表3 司美替尼治疗儿童1型神经纤维瘤病相关丛状神经纤维瘤(NF1-PNF)的主要不良反应及发生率(等级)和定期监测的建议^[56, 70]

不良反应	发生率	推荐监测频率	推荐管理
皮疹、甲沟炎、其他皮肤毒性	52%~58%(1~2级); 4%~10%(3级)	每次评估,通常1次/月	3级及以上反应,暂缓用药直至改善;重新用药时应降低一个剂量水平
腹泻	54%(1~2级);4%(3级)	每次评估,通常1次/月	口服洛哌丁胺;增加液体摄入量;当出现3级腹泻时,建议暂缓用药,当腹泻恢复至0~1级后,重新按原剂量用药;若3 d内症状未改善,则永久停药;4级腹泻,永久停药
恶心、呕吐	44%(1~2级)	每次评估,通常1次/月	增加液体摄入量;等级管理参照腹泻的推荐管理方案
心脏毒性[左室射血分数(LVEF)降低]	38%(1~2级);2%(3级)	确定用药前的状态作为基线; 复查频率:第1年1次/季度, 以后1次/半年	完善心电图、超声心动图检查 当无症状性LVEF降低≥10%,建议暂缓用药直至恢复;重新用药时应降低一个剂量水平;出现伴有症状的LVEF降低或3级及以上LVEF降低,建议永久停药并至心内科就诊
实验室指标[肌酸磷酸激酶(CPK)增高、代谢相关指标、肝功能指标、血细胞分析等]	视具体指标而定	确定用药前的基线状态; 复查频率:前半年1次/月,以后 1次/季度-半年	若CPK升高达4级,需暂停用药,直至症状改善至0~1级,重新用药时应降低一个剂量水平;若3 d内症状未改善,则永久停药;若CPK增高,需评估是否存在横纹肌溶解,若有,则永久停药
其他不良反应(例如眼压升高等)	视具体不良反应而定	根据不良反应的发生类型,就 诊于专科门诊后对症处理	不可耐受的2级及3~4级不良反应,可暂停用药,直至恢复0~1级;重新用药时应降低一个剂量水平;4级可根据医师的评估永久停药

甲进行护理,并使用氯己定进行消毒浸泡,10~15/min, 3~4次/d;对于中度甲沟炎,可在发炎的指甲周围涂抹莫匹罗星及强效外用类固醇,如0.05%醋酸氟轻松软膏,2次/d。在这些情况下,应对患者进行检查,以排除重复感染的可能,一旦发生感染,则需要口服抗生素;若发生脓肿,则需要切开引流^[70, 74-75]。

临床医师应与皮肤科医师针对以上药物不良反应进行密切合作,以管理中度至重度皮肤不良反应。尽管进行对症治疗,必要时仍可能需要暂缓治疗或减少剂量。若仍不能缓解或改善症状,则应考虑停止用药。

推荐意见 13: 根据不同皮肤毒性的症状及严重程度,可进行相应的对症处理。临床医师需与皮肤科医师密切合作,根据具体分级,必要时可暂缓用药、减少剂量或停止用药。(证据 C, 强推荐)

(二)心脏毒性

使用MEKi导致的心脏毒性是一种罕见但后果严重的不良反应。有心脏病史(如QTc延长、心律失常或高血压不受控制)的患者,更容易发生MEKi导致的心脏毒性相关的症状,但停止用药后一般症状可逆^[60, 70]。建议在接受司美替尼治疗时,常规进

行心脏功能监测;必要时需进行超声心动图检查,以评价患者基线水平,然后每3~6个月监测1次。对于使用MEKi治疗后导致的左心室射血分数较基线变化>10%时可暂缓用药,通常该指标下降不应持续超过4周,待恢复到基线水平后可重新予以较低剂量的药物服用。若左心室收缩功能4周内没有恢复,或者患者有持续的心脏症状,如外周水肿、心脏杂音和呼吸困难等,则应停止使用靶向药物治疗,必要时于心内科就诊^[70]。

推荐意见 14: 有心脏基础疾病的患者更易出现用药后心脏毒性,需常规进行心脏检测,超声心动图监测左心室射血分数,根据具体分级,可暂缓用药、减少剂量或停止用药。(证据 C, 强推荐)

九、监测

(一)临床监测

全面的临床检查是PNF患者临床监测的重要组成部分,应定期进行,以便及时发现疾病的进展或新问题。临床监测时,应关注既有瘤体的大小和形态,是否出现体积变化、肿瘤的形状和质地是否发生变化。应特别关注PNF可能压迫的区域,如颈部、脊柱或四肢,检查这些区域是否有肿胀或温度变化,这可能是PNF压迫血管或神经的迹象。同

时,肿瘤快速增长、质地变硬可能是瘤体恶性转化的迹象^[76-80]。对于接受药物治疗的患者,临床也应监测症状改善情况。

PNF 的监测需要对神经系统进行细致的评估和检查,包括肌力、感觉、反射和协调能力,特别注意肿瘤可能压迫的区域,如 PNF 的生长和行走路径,能够帮助判断 PNF 是否浸润周围神经结构。同时,注重询问和评估患者是否有疼痛症状,持续疼痛、疼痛加剧或新出现的疼痛,都可能与 PNF 增长、压迫等其他并发症相关,需尽快就诊。必要时可以进行神经传导和肌电图检查,辅以神经功能缺损评分,以全面评估神经系统受损的程度和范围。

PNF 患者日常生活中的神经系统功能很大程度上决定了患者的生存质量,每次随访时评估患者因 PNF 引起的任何相关的功能障碍,如行走困难、手部精细动作受限、言语不清、自理能力受限等,有助于了解 PNF 对患者日常生活的影响。

推荐意见 15: PNF 患者应每年定期随访,检查其瘤体、临床症状、神经系统功能等方面的变化。(证据 C, 弱推荐)

(二)影像学监测

对于已知 PNF 的监测,局部 MRI 较 WB-MRI 更为常用,旨在监测目标肿瘤的复发或进展。对于 MRI 的监测间隔时间,目前尚未达成共识,需要考虑多种因素,包括患者年龄、肿瘤位置、相关症状以及治疗前 PNF 的生长情况等^[4]。临床或影像学上长期稳定的 PNF 患者,影像学随访问隔时间可以延长至 2 年;若影像学上 PNF 发生变化,或患者出现新的症状,则随访问隔可能需缩短至 3 个月^[4]。对于接受药物治疗的患者,治疗前后的 MRI 检查可评估药物对瘤体的疗效。

对于可能发生恶性转化的 PNF,如进展为 ANNBP 以及 MPNST,应及时进行手术活检,进行病理学确诊,一旦发生恶性转化,则需尽快对肿瘤进行手术切除^[4]。

推荐意见 16: 对于长期随访之后一直稳定的 PNF,局部 MRI 定期随访问隔时间可以延长至 2 年;对于生长迅速、变化明显、进行药物治疗或手术切除之后的 PNF, MRI 随访时间可根据需要缩短至每 3~6 个月进行 1 次;若出现恶性转化倾向,则根据情况尽快进行手术切除。(证据 B, 强推荐)

(三)患者教育和心理支持

医师对于患者的情绪状况的评价,包括患者对

自身疾病的理解和对治疗建议的反应,以及在全程中与患者的沟通教育是疾病诊疗过程中的重要组成部分。推荐使用 NF1 生活质量问卷(impact of NF1 on quality of life, INF1-QoL)评估患者的心理状态^[81]。在诊疗过程中,医师应向患者和家属提供关于疾病的信息,包括疾病的特征、发展过程、潜在风险以及可能的并发症;并与患者讨论治疗计划,解释治疗方案、预期效果以及可能的不良反应,确保患者和家属充分理解并参与治疗决策;提供日常生活中需要注意的事项,如饮食、运动、护理等,以帮助患者更好地适应疾病对生活的影响;教育患者和家属如何识别病情变化可能出现的表现,如瘤体增大、疼痛加剧、出血等,并告知应对措施。这对于提高患者的生活质量、治疗效果及建立医患信任至关重要。

推荐意见 17: 每年随访时,应对患者及家属进行教育及心理支持。(证据 B, 强推荐)

十、NF1 相关 PNF 诊疗流程

由于 NF1-PNF 患者的临床表现、发病年龄各异,导致病情严重程度差异巨大。仔细检查、评估 PNF 的生长情况及瘤体特征,对于选择合适的治疗方案从而使患者获益最大非常重要。应重点考虑以下几种因素:患者的年龄、瘤体是否引起继发性症状以及瘤体是否进行性生长。

(一)患者的年龄

学龄前以及青春期 PNF 患者瘤体的生长速率高于其他年龄段^[8,82]。确诊为 NF1 后,需及时进行针对 PNF 的病情评估,分析其生长情况及瘤体特征。由于 PNF 通常在出生后或在幼儿期即有临床表现^[82-83],且年龄不同治疗决策也不一样,年幼的儿童 PNF 的发生风险更高,因此必要时需尽早对患儿进行积极的干预治疗^[82]。

(二)瘤体是否引起继发性症状

治疗方案的选择,也取决于 PNF 所致继发性症状的严重程度。超过 60% 的有症状的 PNF 患儿,其瘤体位于头颈部^[14, 76, 84];而对于成人而言,累及腹部、盆腔、臂丛神经和腰骶丛的 PNF,出现继发性症状的风险更高^[85]。

(三)瘤体是否进行性生长

根据瘤体生长特征,当瘤体进行性生长时,继发性症状的发生风险更高^[13, 86],需通过进一步复查影像学相关检查,以评估是否需要积极干预治疗。当 PNF 进入快速生长期(较前 1 年体积增加超过 20%),可以积极进行干预;而当肿瘤大小缓慢增加

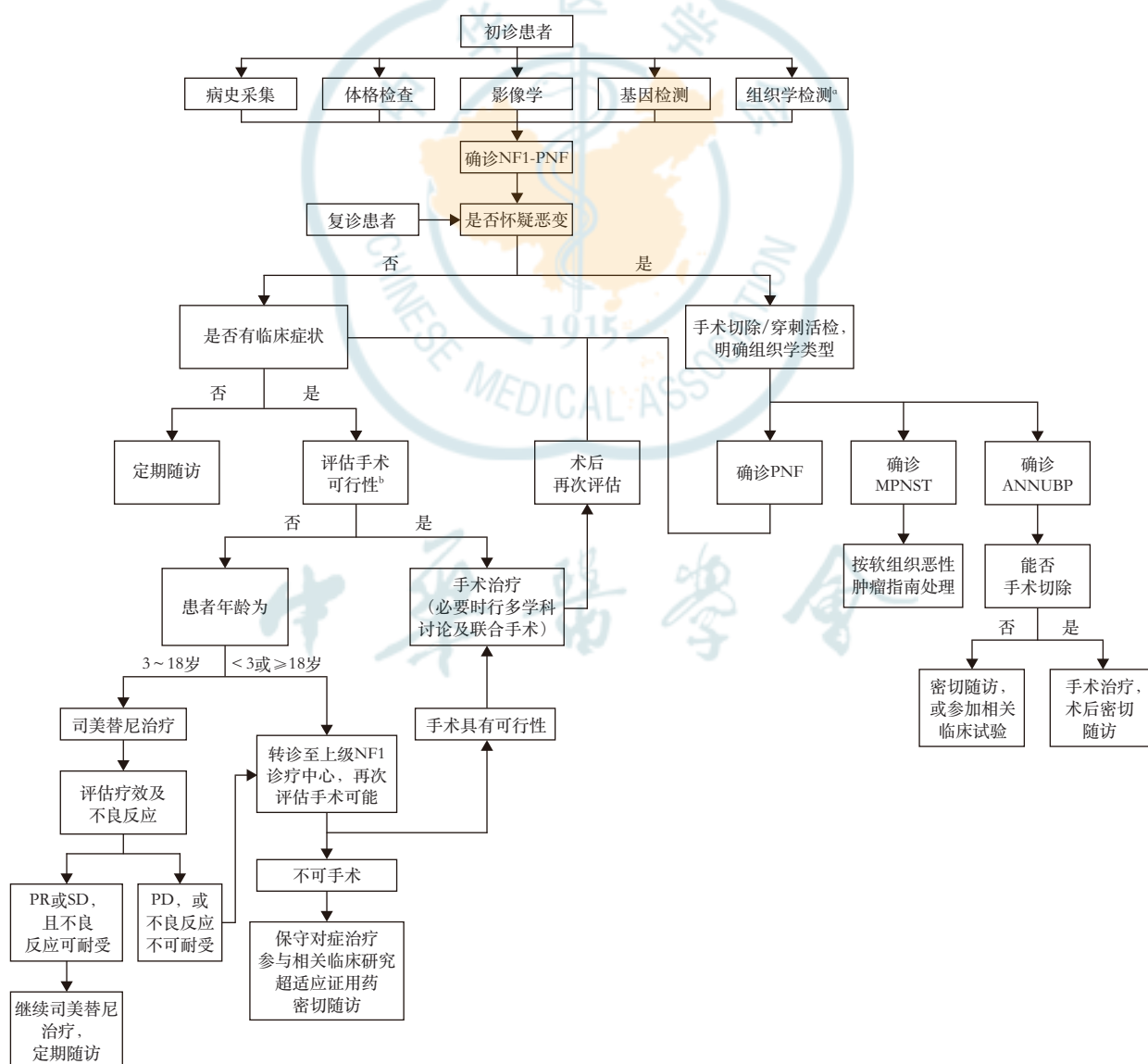


(如每年不超过 5%)或无明显变化,可认为瘤体处于稳定期,无实际进展^[4]。

专家共识建议的 NF1-PNF 的诊疗具体流程见图 1。如需治疗,应根据多学科团队的意见来评估选择手术还是药物治疗,包括整形外科、神经外科、眼科、骨科、普通外科、肿瘤内科、神经内科、内分泌科、影像科、病理科等共同参与。如果可以完整切除 PNF,且没有明显的手术所致的继发病状,则手术是最佳的选择^[50]。而肿瘤无法完全切除的患者,若仅接受部分或次全切除的手术方案,术后复发率较高,且可能出现不可逆的手术并发症(如面瘫等神经系统功能障碍)。可以通过多次手术的方式实现瘤体切除改善症状或药物治疗,制定方案前需要

评估对于该瘤体的处理是否存在时间紧迫性以及患者身体的耐受性,进而选择合适的治疗方案,以获得最佳风险/获益比^[4]。例如,目前批准或用于临床试验中的靶向药物,其相应的治疗方式均无法达到快速缩小瘤体的目的;因此,针对瘤体快速增长所致的脊髓压迫症状,药物治疗可能并非最佳的解决方案,而是需要手术减压以预防永久性神经功能障碍。对于有特定既往病史的患者,也需要充分评估药物所致的心脏毒性及肾毒性^[4]。对于无法进行手术治疗且出现继发病状的患儿,长期的司美替尼治疗是目前为数不多的药物治疗方案之一。

随访时间需要根据患者病情及治疗方案确定,通常每半年到 1 年根据病变部位复查相应的 MRI。



注: NF1 为 1 型神经纤维瘤病; PNF 为丛状神经纤维瘤; MPNST 为恶性周围神经鞘膜瘤; ANNBP 为生物学潜能不确定的非典型神经纤维瘤性肿瘤; PR 为部分缓解; SD 为疾病稳定; PD 为疾病进展; * 为非必要检查项目; ^b 为非必要检查项目, 需评估手术可行性

图 1 1 型神经纤维瘤病相关丛状神经纤维瘤(NF1-PNF)患者的诊疗流程图

建议 NF1 患者在备孕时进行产前遗传咨询,及早干预。而对于 40 岁以上的 PNF 患者,需要明确 PNF 是否发生瘤体恶变、身体是否存在新发恶性肿瘤;若有,则进行恶性肿瘤相应的诊疗;若没有,则推荐按照 NF1-PNF 的诊疗流程进行处理,但需要增加后续门诊随访的频率,密切关注病情变化。

推荐意见 18: 对于 NF1-PNF 患者,应根据年龄、瘤体所致的继发症状、瘤体生长速度等,选择治疗方案及随访频率,进而对患者进行更好的分级管理及瘤体监测。(证据 C, 强推荐)

本专家共识制订专家委员会名单:

执笔专家: 王智超(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);王薇(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);顾熠辉(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科)

编写组长: 李青峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科)

编写副组长: 倪鑫(首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科);刘丕楠(首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤外科);高兴华(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科);王智超(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序): 陈敏亮(解放军总医院第四医学中心烧伤整形医学部);陈森敏(深圳市儿童医院血液肿瘤科);冯逢(北京协和医院放射科);高兴华(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科);顾建英(复旦大学附属中山医院整形外科);韩岩(解放军总医院第一医学中心整形修复科);胡晓洁(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);胡志奇(南方医科大学南方医院整形外科);霍然(山东省立医院烧伤整形外科);吉毅(四川大学华西医院小儿外科);李明(复旦大学附属儿科医院皮肤科);李青峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);廖明德(广西医科大学第一附属医院医疗美容科);林志森(南方医科大学皮肤病医院);刘菲(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);刘丽(广州市妇女儿童医疗中心遗传内分泌科);刘丕楠(首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤外科);龙满美(上海交通大学医学院附属第九人民医院病理科);罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科);倪鑫(首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科);彭镜(中南大学湘雅医院儿科);乔军(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科);邱勇(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科);宋保强(西京医院整形外科);孙家明(华中科技大学同济医学院附属协和医院整形外科);陶晓峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院影像科);唐为卿(上海交通大学医学院附属第九人民医院影像科);王达辉(复旦大学附属儿科医院骨科);王广宇(山东大学附属儿童

医院神经外科);王国栋(山东省立医院神经外科);王焕民(首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科);王坚(复旦大学附属肿瘤医院病理科);王金湖(浙江大学医学院附属儿童医院肿瘤外科);王珊(重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科);王生才(首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科);吴浩(首都医科大学宣武医院神经外科);吴丽文(中南大学湘雅医学院附属儿童医院神经内科);吴南(北京协和医院骨科);吴玮炜(上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科);徐学刚(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科);许学文(四川大学华西医院整形外科/烧伤科);严望军(复旦大学附属肿瘤医院骨软组织外科);杨博(天津医科大学肿瘤医院病理科);杨吉龙(天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科);杨军(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);杨喆(中国医学科学院整形外科医院会阴整形与性别重塑科);余墨声(武汉大学人民医院整形美容外科);袁晓军(上海交通大学医学院附属新华医院小儿血液肿瘤科);张金明(中山大学孙逸仙纪念医院整形外科);张文川(上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科);郑胜武(福建省立医院整形烧伤科);周建大(中南大学湘雅三医院烧伤整形外科);朱以诚(北京协和医院神经科)

工作秘书: 魏澄江(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);朱倍瑶(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科);刘珺(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lee TJ, Chopra M, Kim RH, et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 292. DOI: 10.1186/s13023-023-02911-2.
- [2] Zhu B, Zheng T, Wang W, et al. Genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study from a large Chinese cohort[J]. J Neurol, 2024, 271(4): 1893-1900. DOI: 10.1007/s00415-023-12127-w.
- [3] Ly KI, Merker VL, Cai W, et al. Ten-year follow-up of internal neurofibroma growth behavior in adult patients with neurofibromatosis type 1 using whole-body MRI[J]. Neurology, 2023, 100(7): e661-e670. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201535.
- [4] Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(11):1827-1844. DOI: 10.1093/neuonc/noac146.
- [5] Chen Y, Fu Y, Koczkowska M, et al. Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type 1: evidence for a mild phenotype associated with splicing variants leading to in-frame skipping of NF1 exon 24 [19a] [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(13): 2406. DOI: 10.3390/cancers16132406.



- [6] 郑婷婷, 朱倍瑶, 王智超, 等. 1 型神经纤维瘤病的基因治疗策略与前景[J]. 中国修复重建外科杂志, 2024, 38(1): 1-8. DOI: 10.7507/1002-1892.202309071.
- [7] Schmalhofer ML, Farschtschi S, Kluwe L, et al. Whole-body MRI-based long-term evaluation of pediatric NF1 patients without initial tumor burden with evidence of newly developed peripheral nerve sheath tumors[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 412. DOI: 10.1186/s13023-024-03420-6.
- [8] 王薇, 顾熠辉, 朱倍瑶, 等. 121 例头颈部丛状神经纤维瘤手术治疗患者的回顾性研究[J]. 中华整形外科杂志, 2024, 40(2): 169-178. DOI: 10.3760/cma.j.cn114453-20231104-00185.
- [9] Choi E, Lee J, Kim H, et al. TGF- β superfamily-induced transcriptional activation pathways establish the RAD52-dependent ALT machinery during malignant transformation of MPNSTs[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26475. DOI: 10.1038/s41598-024-76732-z.
- [10] 朱倍瑶, 魏澄江, 王薇, 等. 皮肤型神经纤维瘤的治疗方案及研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36(9): 1064-1071. DOI: 10.7507/1002-1892.202205072.
- [11] Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15): 1430-1442. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
- [12] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [13] Gross AM, Singh G, Akshintala S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(12): 1643-1651. DOI: 10.1093/neuonc/noy067.
- [14] Borgia P, Piccolo G, Santangelo A, et al. Dermatologic effects of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: clinical challenges and therapeutic management[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(6): 1792. DOI: 10.3390/jcm13061792.
- [15] 中国 I 型神经纤维瘤病多中心治疗协作组, 全国整形外科多中心研究平台. I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识(2021 版)[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(11): 1384-1395. DOI: 10.7507/1002-1892.202108065.
- [16] Monroe CL, Dahiya S, Gutmann DH. Dissecting clinical heterogeneity in neurofibromatosis type 1[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 53-74. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100228.
- [17] Carton C, Evans DG, Blanco I, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1[J]. *EClinical Medicine*, 2023, 56: 101818. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101818.
- [18] Vittay O, Christopher J, Mehta SG, et al. Genetic basis and imaging findings of neurofibromatosis 1 and other somatic overgrowth disorders[J]. *Skeletal Radiol*, 2024. DOI: 10.1007/s00256-024-04772-7.
- [19] 中国罕见病联盟 I 型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组. I 型神经纤维瘤病多学科诊疗指南(2023 版)[J]. 罕见病研究, 2023, 2(2): 210-230. DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.02.009.
- [20] Droubi S, Taja K, Culler A. A rare and unusual presentation of neurofibromatosis type 1: using available tools to distinguish neurofibromas from mimicking pathologies on CT scan and MRI[J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e39013. DOI: 10.7759/cureus.39013.
- [21] Liu J, Huang JN, Wang MH, et al. Image-based differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 898971. DOI: 10.3389/fonc.2022.898971.
- [22] 周青, 陈琴, 岳林先. 神经纤维瘤病超声表现 1 例[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(7): 671-672. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2011.07.038.
- [23] 黄景宣, 王智超. 厘定 1 型神经纤维瘤病相关术语与定义[J]. 中国修复重建外科杂志, 2024, 38(10): 1161-1165. DOI: 10.7507/1002-1892.202406088.
- [24] García-Martínez FJ, Alfageme F, Duat-Rodríguez A, et al. Clinical and sonographic classification of neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1-a cluster analysis[J]. *Ultraschall Med*, 2023, 44(2): e118-e125. DOI: 10.1055/a-1640-9621.
- [25] 袁雅生, 韩东一, 高志强, 等. 面神经瘤诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(44): 3517-3525. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230904-00382.
- [26] Higham CS, Dombi E, Rogiers A, et al. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(6): 818-825. DOI: 10.1093/neuonc/noy013.
- [27] Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher C, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview[J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 1-10. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.05.010.
- [28] Longo JF, Weber SM, Turner-Ivey BP, et al. Recent advances in the diagnosis and pathogenesis of neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated peripheral nervous system neoplasms[J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(5): 353-368. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000197.
- [29] 彭伟, 贡其星, 范钦和, 等. 恶性外周神经鞘膜瘤临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(9): 924-930. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230109-00015.
- [30] Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 834-843. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
- [31] Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(5): 1573-1577.
- [32] Martin E, Acem I, Grünhagen DJ, et al. Prognostic significance of immunohistochemical markers and genetic alterations in malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 594069. DOI: 10.3389/fonc.2020.594069.
- [33] Zehou O, Bularca S, Bastuji-Garin S, et al. Neurofibromatosis 1 phenotype associated to malignant peripheral nerve sheath tumours: a case-control study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(8): 1044-1047. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04485.x.
- [34] Takei D, Tagami K. Management of cancer pain due to bone metastasis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2023, 41(3): 327-336. DOI: 10.1007/s00774-022-01382-y.
- [35] Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk



- factors, and treatments[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(10):597-609. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
- [36] 张龙江, 卢光明. 积极推进 PET/MRI 在肿瘤学中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(33):2543-2545. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221214-02643.
- [37] Chirindel A, Chaudhry M, Blakeley JO, et al. 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative evaluation in neurofibromatosis type 1 patients for detection of malignant transformation: comparison of early to delayed imaging with and without liver activity normalization[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(3): 379-385. DOI: 10.2967/jnumed.114.142372.
- [38] Ahlawat S, Blakeley JO, Rodriguez FJ, et al. Imaging biomarkers for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1[J]. *Neurology*, 2019, 93(11): e1076-e1084. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008092.
- [39] Reinert CP, Schuhmann MU, Bender B, et al. Comprehensive anatomical and functional imaging in patients with type 1 neurofibromatosis using simultaneous FDG-PET/MRI[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 776-787. DOI: 10.1007/s00259-018-4227-5.
- [40] Garozzo D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1: an overview on management and indications for surgical treatment in our experience[J]. *Neurol India*, 2019, 67(Supplement):S38-S44. DOI: 10.4103/0028-3886.250697.
- [41] Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, et al. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 553. DOI: 10.1186/s12885-023-10996-y.
- [42] Friedrich RE, Tuzcu CT. Surgery for peripheral nerve sheath tumours of the buttocks, legs and feet in 90 patients with neurofibromatosis type 1[J]. *In Vivo*, 2021, 35(2):889-905. DOI: 10.21873/invivo.12329.
- [43] 朱倍瑶, 顾熠辉, 王薇, 等. 丛状神经纤维瘤的手术原则及策略[J]. *中华整形外科杂志*, 2023, 39(11): 1244-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn114453-20220911-00282.
- [44] Gui C, Canthiya L, Zadeh G, et al. Current state of spinal nerve sheath tumor management and future advances[J]. *Neurooncol Adv*, 2024, 6(Suppl 3): iii83-iii93. DOI: 10.1093/noajnl/vdae067.
- [45] Ransom ER, Yoon C, Manolidis S. Single stage near total resection of massive pediatric head and neck plexiform neurofibromas[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, 70(6):1055-1061. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.10.025.
- [46] Ndiaye L, Ndiaye AI, Foba ML, et al. Management of cervico-cephalic plexiform neurofibromas: about 35 cases [J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2020, 65(4): 306-312. DOI: 10.1016/j.anplas.2020.03.002.
- [47] Buchholzer S, Verdeja R, Lombardi T. Type 1 neurofibromatosis: case report and review of the literature focused on oral and cutaneous lesions[J]. *Dermatopathology (Basel)*, 2021, 8(1): 17-24. DOI: 10.3390/dermatopathology8010003.
- [48] Mohd Ramli SS, See GB, Zaki FM, et al. A rare tumor in the neck of a child: plexiform neurofibroma[J]. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 59(4): 297-301. DOI: 10.4274/tao.2021.2021-3-10.
- [49] Friedrich RE, Schmeltzle R, Hartmann M, et al. Subtotal and total resection of superficial plexiform neurofibromas of face and neck: four case reports[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2005, 33(1):55-60. DOI: 10.1016/j.jcms.2004.08.004.
- [50] 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]. *J Pediatr*, 1997, 131(5): 678-682. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70092-1.
- [51] Kraniak JM, Chalasani A, Wallace MR, et al. Development of 3D culture models of plexiform neurofibroma and initial application for phenotypic characterization and drug screening[J]. *Exp Neurol*, 2018, 299(Pt B): 289-298. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.012.
- [52] Liu F, Din F, Gu C, et al. Treatment strategy for radical resection of giant neurofibroma[J]. *Ann Plast Surg*, 2020, 85(4):413-418. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002250.
- [53] Michimoto K, Ashida H, Higuchi T, et al. Hemorrhagic complication in surgical resection for massive plexiform neurofibroma in body trunk: the flow-void sign as a predictor and preoperative embolization as prevention[J]. *World J Surg*, 2021, 45(12): 3603-3608. DOI: 10.1007/s00268-021-06299-7.
- [54] Ball JR, Biggs MT. Operative steps in management of benign nerve sheath tumors[J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 22(6):E7. DOI: 10.3171/foc.2007.22.6.8.
- [55] Nelson CN, Dombi E, Rosenblum JS, et al. Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1[J]. *J Neurosurg*, 2020, 133(5): 1516-1526. DOI: 10.3171/2019.7.JNS191353.
- [56] Vetrano IG, Saletti V, Nazzi V. Fluorescein-guided resection of plexiform neurofibromas: how I do it[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(10): 2141-2145. DOI: 10.1007/s00701-019-04038-5.
- [57] 中华医学会神经外科分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者营养治疗专家共识(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(29): 2236-2255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220621-01362.
- [58] Wang Z, Zhang X, Li C, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of selumetinib in Chinese adult and paediatric patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: the primary analysis of a phase 1 open-label study[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(3): e1589. DOI: 10.1002/ctm2.1589.
- [59] Gross AM, Dombi E, Wolters PL, 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[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(10): 1883-1894. DOI: 10.1093/neuonc/noad086.
- [60] Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2550-2560. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943.
- [61] de Blank P, Gross AM, Akshintala S, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: clinical evidence and consensus[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11): 1845-1856. DOI: 10.1093/neuonc/noac165.
- [62] Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity[J]. *Neuro Oncol*,



- 2022, 24(11):1978-1988. DOI: 10.1093/neuonc/noac109.
- [63] Jackson S, Baker EH, Gross AM, et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdaa095. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa095.
- [64] Veres K, Bene J, Hadzsiev K, et al. Superimposed mosaicism in the form of extremely extended segmental plexiform neurofibroma caused by a novel pathogenic variant in the NF1 gene[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12154. DOI: 10.3390/ijms241512154.
- [65] Hu X, Li W, Zeng K, et al. Phase 1 dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and anti-tumor activity of FCN-159 in adults with neurofibromatosis type 1-related unresectable plexiform neurofibromas[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 230. DOI: 10.1186/s12916-023-02927-2.
- [66] Weiss BD, Wolters PL, Plotkin SR, et al. NF106: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II trial of the mek inhibitor mirdametinib (PD-0325901) in adolescents and adults with NF1-related plexiform neurofibromas[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):797-806. DOI: 10.1200/JCO.20.02220.
- [67] Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 165-173. DOI: 10.1038/s41591-020-01193-6.
- [68] Song H, Zhong CS, Kieran MW, et al. Cutaneous reactions to targeted therapies in children with CNS tumors: a cross-sectional study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(6):e27682. DOI: 10.1002/pbc.27682.
- [69] Fisher M, Meyer A, Brown A, et al. Evidence-Based Recommendations for Education Provided to Patients and Families Regarding the Adverse Events of ALK and MEK inhibitors: a systematic review from the Children's Oncology Group[J]. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs*, 2024, 41(2):114-128. DOI: 10.1177/27527530231206101.
- [70] Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, et al. The use of MEK inhibitors in neurofibromatosis type 1-associated tumors and management of toxicities[J]. *Oncologist*, 2020, 25(7): e1109-e1116. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0069.
- [71] Saito Y, Uchiyama K, Takekuma Y, et al. Risk factor analysis for anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody-induced problematic skin toxicities in patients with liver metastatic colorectal cancer[J]. *In Vivo*, 2024, 38(5): 2390-2398. DOI: 10.21873/invivo.13706.
- [72] Maarouf M, Shi VY. Bleach for atopic dermatitis[J]. *Dermatitis*, 2018, 29(3): 120-126. DOI: 10.1097/DER.0000000000000358.
- [73] O'Connor C, McCarthy S, Murphy M. Pooling the evidence: a review of swimming and atopic dermatitis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2023, 40(3):407-412. DOI: 10.1111/pde.15325.
- [74] Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, et al. Periungual and subungual pyogenic granuloma[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(5):941-953. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09906.x.
- [75] Cascardo CA, Mansour MR, Mervak JE. Efficacy of available treatments for periungual and subungual pyogenic granulomas: a systematic review[J]. *JAAD Int*, 2023, 12:142-146. DOI: 10.1016/j.jdin.2023.05.003.
- [76] Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4):652-655.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008.
- [77] Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 75. DOI: 10.1186/1750-1172-7-75.
- [78] Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery[J]. *Genet Med*, 2013, 15(9):691-697. DOI: 10.1038/gim.2013.30.
- [79] Gaunt T, Humphries PD. Whole-body MRI in children: state of the art[J]. *BJR Open*, 2022, 4(1):20210087. DOI: 10.1259/bjro.20210087.
- [80] White EE, Rhodes SD. The NF1+/-immune microenvironment: dueling roles in neurofibroma development and malignant transformation[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 994. DOI: 10.3390/cancers16050994.
- [81] Ferner RE, Thomas M, Mercer G, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the impact of NF1 on quality of life (INF1-QOL) questionnaire[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15(1): 34. DOI: 10.1186/s12955-017-0607-y.
- [82] 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[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(9): 1368-1378. DOI: 10.1093/neuonc/noaa053.
- [83] Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(5): 624-638. DOI: 10.1093/neuonc/nov200.
- [84] Niu J, Wang J, Wang D, et al. Clinical, radiological features and surgical strategies for 23 NF1 patients with intraorbital meningoencephalocele[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(6):1217-1225. DOI: 10.1007/s10072-019-03826-2.
- [85] Omar W, Ahmedou AB, Youssef O, et al. Intermittent dysphagia revealing a lateropharyngeal neurofibroma in a child: case report: a case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 67:102438. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102438.
- [86] Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, et al. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1[J]. *Am J Med Genet*, 2000, 92(2):132-135.

