



中国修复重建外科杂志

Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery

ISSN 1002-1892, CN 51-1372/R

《中国修复重建外科杂志》网络首发论文

题目： I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识（2021 版）
作者： 王智超，李青峰
收稿日期： 2021-08-11
网络首发日期： 2021-10-07
引用格式： 王智超，李青峰. I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识（2021 版）[J/OL]. 中国修复重建外科杂志.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1372.R.20210930.1438.006.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识（2021 版）



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



李青峰，上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科主任、副院长，著名整复外科专家；国家教育部“长江学者”特聘教授、国家“杰出青年”科学基金获得者。先后主持“国家中长期科技计划”、“国家自然科学基金重点项目”等 20 余个项目的研究工作。在严重创伤修复、体表器官再造、再生医学等治疗上，提出了多项有影响的创新思想和治疗方法。在 *Lancet*、*Ann.Surg.*、*Biomaterial* 等杂志发表论文 200 余篇。其团队先后获得国际实验显微外科学会（ISEM）Z.Robert Award 奖、美国整形外科学会（ASAPS）年度 BJA-IAward 奖，以及国家科技进步二等奖、国家教育部科技进步一等奖等。先后担任中国医师协会整形外科分会会长、中华医学会整形外科分会副主委、中国整形美容协会整形与重建外科分会会长；是美国整形外科学会（AAPS）外籍 Fellow，担任英文版中国整形重建外科杂志 *Chinese Journal of Plastic&Reconstructive Surgery* 主编等。

【摘要】 I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1) 是 NF1 基因突变引起的常染色体显性遗传性肿瘤性疾病，是目前医学诊疗的重点和难点疾病之一。患者病变以神经纤维瘤为特征性表型，其中皮肤型神经纤维瘤数量大，丛状神经纤维瘤累及主干神经，恶变后的恶性外周神经鞘瘤生存期极短。同时 NF1 患者伴有多系统累及，疾病致畸、致残率高，手术难以完整切除，治疗难度大。目前中国尚缺乏对于 NF1 的诊疗共识，不同学科对 NF1 的疾病认识不同，诊疗存在差异。多学科系统评估、合作诊疗是提高 NF1 患者治疗水平、生存质量及改善疾病预后等的关键所在。2020 年由上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科牵头成立了中国首个神经纤维瘤病多中心治疗协作组，并进一步联合国内知名肿瘤外科、肿瘤内科、皮肤科、生殖医学科等专家，共同撰写了《I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识（2021 版）》，旨在推进覆盖 NF1 患者全生命周期的规范化、同质化诊疗，提高中国 NF1 患者的诊疗水平和治疗效果。

【关键词】 I 型神经纤维瘤病；专家共识；临床诊疗；中国 I 型神经纤维瘤多中心治疗协作组

Expert consensus on diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 (2021 edition)

National multi-center treatment collaboration group for neurofibromatosis type 1, National multi-center research platform for plastic and reconstructive surgery

Corresponding author: LI Qingfeng, Email: dr.liqingfeng@shsmu.edu.cn

【Abstract】 Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant neoplastic disease caused by mutations in the NF1 gene and is among the most challenging diseases to treat. Patients have a characteristic phenotype with neurofibromas as the main features in different forms, including numerous cutaneous neurofibromas, plexiform neurofibromas involving the primary nerves, or malignant peripheral nerve sheath tumors with a very short survival period after malignant transformation. Patients with NF1 also suffer from multi-system involvement, with a high rate of deformity and disability, making complete surgical resection more difficult. Currently, there is no consensus on the treatment of NF1 in China, and different disciplines have different understandings of NF1 treatment. Multidisciplinary systematic evaluations and cooperative treatments are the keys to improve the treatment, quality of life, and prognosis of NF1 patients. In 2020, the Department of Plastic Surgery of the Ninth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine led the establishment of the first multicenter collaborative group for the treatment of neurofibromatosis in China. Furthermore, the group has worked with renowned experts from the various departments

including surgical oncology, medical oncology, dermatology, reproductive medicine, *et al.* in China to formulate the “Expert consensus on diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 (2021 edition)”, aiming to promote standardized and homogeneous treatment covering the whole life cycle of NF1 patients and improve the treatment level and outcome of NF1 patients in China.

【Key words】 Neurofibromatosis type 1; expert consensus; clinical treatment; National multi-center treatment collaboration group for neurofibromatosis type 1

I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1), 传统上称为 von Recklinghausen 病, 是一种由 NF1 基因突变引起的神经系统常染色体显性遗传疾病。其全球发病率约为 1/3 000, 约 50% 患者为家族性遗传突变, 其余为散发型突变。NF1 典型的临床症状包括咖啡牛奶斑、多发性神经纤维瘤、腋窝或腹股沟雀斑等, 其中神经纤维瘤是最为常见和具有特征性的症状之一。该疾病临床症状差异较大, 可造成外形损毁及功能障碍, 增加肿瘤恶变风险, 严重影响患者生活质量, 并带来沉重的心理和经济负担。2020 年由上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科牵头成立了中国首个神经纤维瘤病多中心治疗协作组, 并进一步联合国内知名肿瘤外科、肿瘤内科、皮肤科、生殖医学科等专家, 在系统总结协作组专家多年 NF1 诊疗经验基础上, 共同撰写修订《I 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识 (2021 版)》, 旨在推进覆盖 NF1 患者全生命周期的规范化、同质化诊疗, 提高中国 NF1 患者的诊疗水平和治疗效果。

1 诊断

1.1 临床诊断

一般情况下, NF1 可以通过体检和评估患者家族史来诊断。中国目前尚无明确诊断标准, 临床诊疗中 NF1 的诊断主要借鉴美国国立卫生研究院 (NIH) 于 1987 年共识会议上制定的临床标准^[1], 具体为: 6 个或以上咖啡牛奶斑 (cafe-au-lait macules, CALMs): 在青春期前直径 >5 mm 或在青春期后直径 >15 mm; 2 个或以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个丛状神经纤维瘤 (plexiform neurofibroma, pNF); 腋窝或腹股沟区雀斑; 视神经胶质瘤 (optic pathway glioma, OPG); 2 个或以上 Lisch 结节 (虹膜错构瘤); 特征性骨病变, 如蝶骨发育不良或长骨皮质增厚伴或不伴假关节; 有一级亲属 (父母、同胞或子女) 根据上述标准被诊断为 NF1。如患者情况符合以上 2 种或以上临床特征, 则可诊断为 NF1。

2021 年, 国际神经纤维瘤病诊断标准共识组

(I-NF-DC) 对 1987 年制定的 NF1 诊断标准提出了修正建议, 主要修正包括加入了基因学的诊断^[2], 具体为: 6 个或以上 CALMs: 在青春期前直径 >5 mm 或在青春期后直径 >15 mm; 2 个或以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个 pNF; 腋窝或腹股沟区雀斑; OPG; 裂隙灯检查到 2 个或以上 Lisch 结节, 或光学相干层析成像 (OCT) / 近红外 (NIR) 影像检查到 2 个或以上的脉络膜异常; 特征性骨病变, 如蝶骨发育不良、胫骨前外侧弯曲, 或长骨假关节生成; 在正常组织 (如白细胞) 中具有等位基因变体分数达 50% 的致病杂合子 NF1 变异体。对于无父母患病史者, 满足以上 2 条或以上临床特征可被诊断为 NF1; 有父母患病史者, 满足以上 1 条或以上临床特征可被诊断为 NF1; 如患者只有 CALMs 和腋窝或腹股沟区雀斑, 需同时考虑 Legius 综合征的可能性, 尤其是双侧色斑患者。

1.2 基因学诊断

NIH 的共识标准对成人 NF1 有高度的特异性和敏感性^[3], 而只有约一半 1 岁前发病且无家族史的儿童患者符合标准^[4]。因此, 美国儿科学会 (AAP) 总结了关于 NF1 儿童患者基因检测的几项建议^[5]: 基因检测可在临床诊断确认前 (或在第二个临床特征出现前) 先确认疑似诊断; 基因检测可鉴别 NF1 与 SPRED1 基因相关的 Legius 综合征; 基因检测可能有助于筛选出非典型特征的儿童患者, 如孤立性 pNF、OPG、胫骨发育不良。

迄今为止, 已发现鉴定了 1 000 多种不同的致病性 NF1 基因突变, 突变类型包括错义、无义、剪接、微缺失、微插入、大片段缺失和大片段插入等^[6]。

1.3 基因型-表型相关性分析

NF1 基因是 NF1 的致病因素已得到医学界公认, 但是 NF1 不同突变类型、不同突变位点与 NF1 患者临床表型之间的相关性, 一直是医学界研究热点。目前得到公认的 NF1 患者的基因型-表型相关性见表 1^[7-10]。

除这些基因型外, 外显子 10a-10c 和 37 也被认为是基因突变的富集区, 可能占典型 NF1 患者的基因突变约 30%^[11]。此外, 意大利学者 Assunto 等^[12]

表 1 NF1 患者基因型-表型相关性

Tab.1 Genotype-phenotype correlations in NF1 patients

基因型	疾病程度	表型
第 17 号外显子框内缺失突变 (c2970-2972 del AAT)	轻度	CALMs 及雀斑、无神经纤维瘤
影响 Arg1809 密码子的错义突变	轻度	色素沉着特征、无神经纤维瘤、Noonan 样特征 (肺动脉狭窄、身材矮小等)
NF1 基因微缺失	严重	大量神经纤维瘤、智力残疾、心血管畸形、恶性外周神经鞘瘤的风险增加
影响第 844 至 848 密码子的错义突变	严重	浅表 pNF、症状性脊髓神经纤维瘤、OPG、骨骼异常、恶变风险较高

的研究显示,在纳入的 138 例 NF1 患者中,NF1 mRNA 异质体 I 和异质体 II 水平显著低于年龄匹配后的 138 名健康人对照组,而且较低的 mRNA 异质体 I 水平与严重的 NF1 表型(可包括智力残疾、OPG、其他肿瘤、脑血管疾病以及认知障碍等)具有相关性。

因此,NF1 患者的分子遗传学检测建议采用包括分析基因组 DNA 和 RNA 以及检测全基因或外显子拷贝数变化的检测方案。一项队列研究通过全面的 NF1 突变筛查流程图,成功在 97%NF1 患者中筛查出 NF1 突变^[13-14]。本专家共识结合各中心诊疗经验进一步完善,提出更为全面的突变筛查流程,见图 1。

随着测序技术的发展,可以选择第二代测序技术(NGS)对全基因组 DNA 和 RNA 进行测序,从而获得包括 NF1 异常在内的所有信息。

1.4 特殊类型的 I 型神经瘤病

除了更常见的典型 NF1 外,若患者 NF1 相关的临床特征局限于身体某一区域,则称为镶嵌型或节段型 NF1 患者。其病理基础是由 NF1 基因致病变异的体细胞与正常体细胞镶嵌所致^[15],患病率估计为 1/40 000~1/36 000^[16]。即使表现为泛发性 NF1,涉及相同致病变种镶嵌型 NF1 的病程通常较非镶嵌型 NF1 温和。多项研究发现 NF1 基因微缺失患者的镶嵌体发生率较高,显示 NF1 基因的高突变率与镶嵌体发生频率之间存在直接联系^[15, 17]。

此外,I-NF-DC 专家们也对镶嵌型 NF1 提出了独立的诊断标准^[2],具体为:在正常组织如白细胞中具有等位基因变体分数<50%的致病杂合子 NF1 变异体,及 1 个 NF1 诊断标准(父母患病史除外);在 2 个解剖学上独立的受影响组织中具有相同致病杂合子 NF1 变异体(非受影响组织中不具有致病 NF1 变异体);边界清晰和节段性分布的 CALMs 或皮肤型神经纤维瘤,及符合其他任意 1 条 NF1 诊断标准(父母患病史除外)或患者儿女符合 NF1 诊断标准;只有以下 1 个 NF1 诊断标准:腋窝或腹股沟区雀斑、OPG、2 个或以上 Lisch 结节或脉络膜异常、NF1 特征性骨病变、2 个

或以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个 pNF,及患者儿女符合 NF1 诊断标准。满足以上任一条特征均可诊断为镶嵌型 NF1。

2 自然史

2.1 NF1 的自然史

NF1 临床特征的出现时间与严重程度因个体而异^[18-19],但中国 NF1 患者仍缺乏系统、全面的队列研究评估,结合各专家临床诊疗经验提出了中国 NF1 患者的不同临床表型自然史(图 2),但仍需进一步研究证实。骨骼异常可包括脊柱侧弯及长骨发育不良,其中脊柱侧弯常出现在 6~10 岁或青春期早期。个人行为上的特征可包括认知障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)和自闭症谱系障碍(ASD),同样多发于儿童期。肿瘤可包括恶性周围神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)、视路胶质瘤和胶质瘤,前者在 30 岁左右最常见,但也可发生在任何年龄段。其他罕见特征包括幼年黄色肉芽肿、嗜铬细胞瘤和胃肠道间质瘤。

2.2 NF1 相关神经纤维瘤自然史

了解 pNF 的生长特征,才能最有效地指导临床护理及治疗。一项纵向研究利用 MRI 容积分析,在儿童和青年患者中评估 pNF 和明显结节性病变(distinct nodular lesions, DNLs)的生长模式,并评估肿瘤生长率与患者和肿瘤特征之间的关系^[20]。DNLs 被定义为边界清楚、具有包裹的、≥3 cm 的结节病变,且必须缺乏 pNF 的中心点特征,并可存在于 pNF 内部或外部^[20]。分析发现:pNF 在较年轻患者中增长最快,但 18 岁以上患者中则很少出现每年肿瘤增长率超过 20% 的情况;DNLs 与 pNF 相比具有不同的生长特征,其倾向于在生命后期发生,并表现出与年龄无关的生长特征;一些 pNF 和 DNL 表现出缓慢的自发性体积减小,尤其是从青年期开始。

此外,另一项研究表明^[21],大多数 pNF 伴随显著的临床症状,尤其是在早期易出现疼痛和运动功能障碍。肿瘤的迅速生长可伴随疼痛显著加重,而较大体积的肿瘤有更大可能导致运动功能障碍。

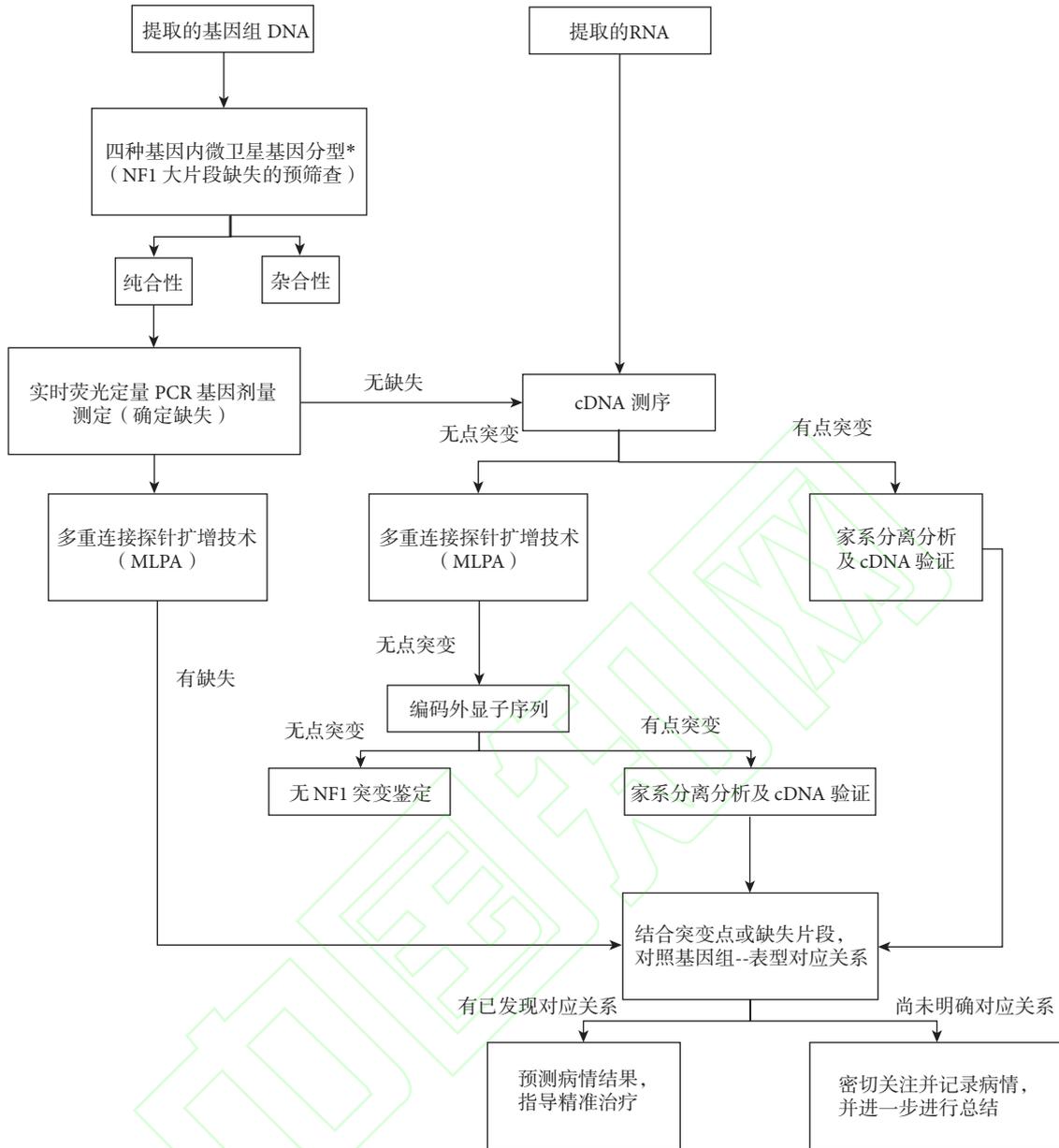


图 1 NF1 突变筛查流程

Fig.1 The screening of NF1 mutation

2.3 NF1 儿童及成人患者健康筛查

初级医疗保健对于追踪和观察 NF1 儿童患者的疾病发展情况尤为重要。对于 NF1 儿童患者, 成长的各个阶段都应定期接受各类健康检查及观察, 以评估疾病对其健康、个人成长以及行为的影响^[5] (表 2)。

此外, 成人 NF1 患者每年的健康筛查也建议包括以下项目: 乳腺癌: 从 30 岁开始每年 1 次乳腺 X 线钼靶摄影检查, 并建议在 30~50 岁期间行乳腺磁共振增强扫描^[22]; 嗜铬细胞瘤: 对无症状患者不推荐进行嗜铬细胞瘤生化或影像学筛查, 但相关研究支持 NF1 患者在手术、妊娠、临产和分娩前筛

查嗜铬细胞瘤, 因为这些因素可能诱发心血管危象^[23-25]; 脊柱侧弯: 每年行脊柱检查, 透过 Adam 向前弯曲测试对背部进行临床评估^[22]。

3 鉴别诊断

评估患者情况时, 需鉴别 NF1 与其他相似疾病, 包括 Legius 综合征、McCune-Albright 综合征、II 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 2, NF2)、Noonan 综合征及 CMMR-D 综合征等 (表 3)。基因检测可鉴别 NF1 与其他综合征。

众多鉴别诊断中, 尤以 Legius 综合征的临床表现最为接近。I-NF-DC 的专家们为此提出了一套

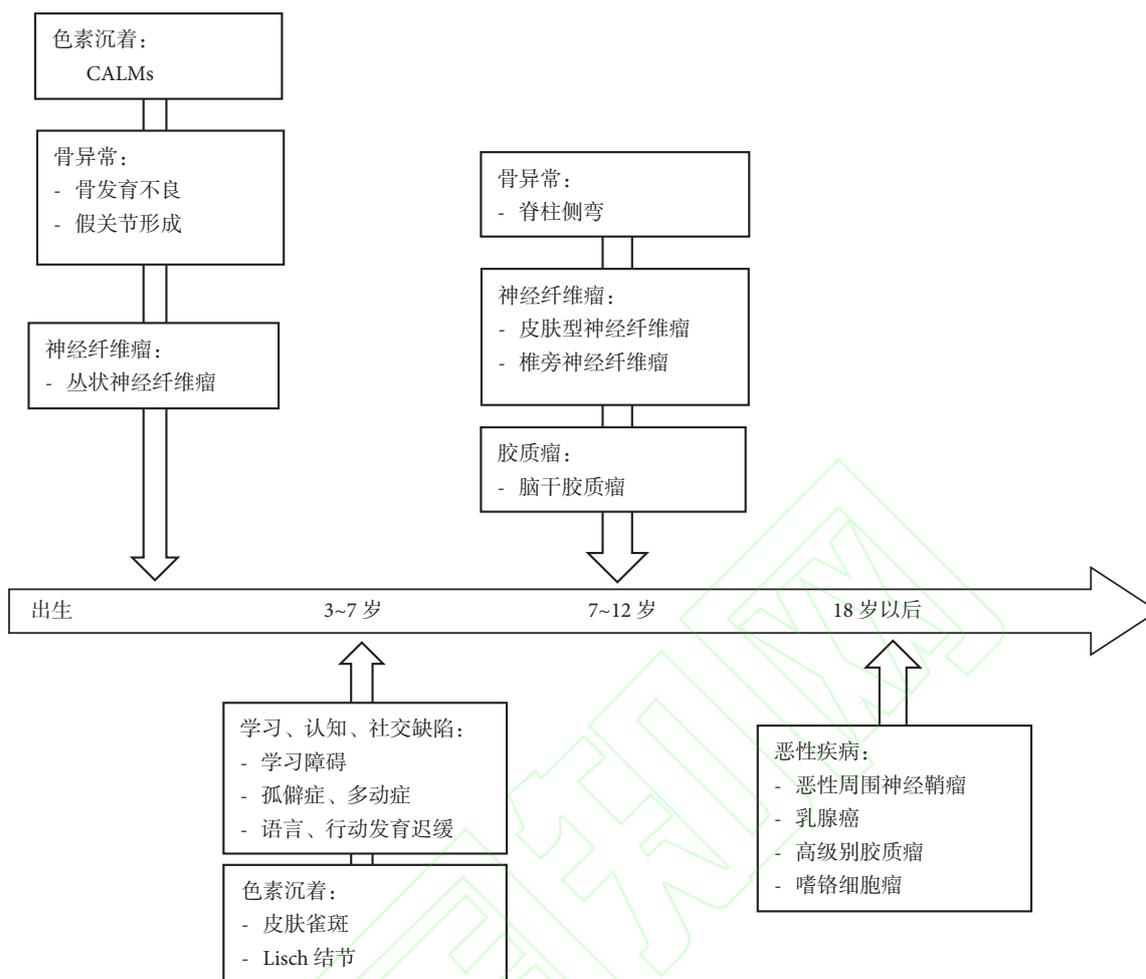


图 2 NF1 的自然史流程图

Fig.2 Natural history of NF1

Legius 综合征的临床标准^[2]，具体为：6 个或以上双侧分布的 CALMs，以及除腋窝或腹股沟区雀斑外无其他 NF1 相关的诊断标准；在正常组织如白细胞中具有等位基因变体分数达 50% 的致病杂合子 SPRED1 变异体。无父母患病史者具有上述 2 个特征则诊断为 Legius 综合征。若父母符合上述诊断标准，其子女符合 1 个以上 Legius 综合征特征者，即可诊断为 Legius 综合征。

4 NF1 的治疗原则

证据等级根据循证医学中心 (CEBM) 2011 年版本评定。NF1 患者的临床表现及其治疗原则见表 4。

4.1 CALMs

应向患者解释 CALMs 和雀斑均无潜在恶性，也不会导致任何功能障碍^[31] (level 5)；对于引致美容困扰的斑点，患者可选择皮肤遮瑕相关技术及产品^[32] (level 5)；如出现非典型 CALMs，应考虑其他

病理状况，可咨询相关专科如皮肤科或神经科专家以确立诊断^[5] (level 5)。

4.2 皮肤型神经纤维瘤

皮肤型神经纤维瘤的治疗仅建议用于严重的临床患者^[31] (level 5)；一线治疗，包括外科手术切除^[31] (level 5)、二氧化碳激光消融 (对体积较小的瘤体尤其有效)^[33] (level 4)；电流干燥术，可一次性治疗数以百计的神经纤维瘤^[34] (level 4)；其他方法，包括激光光凝术^[35] (level 4)、射频消融术^[22] (level 5)。

4.3 pNF

pNF 的一线治疗以手术切除为主，建议在病程早期行手术切除肿瘤，以限制其对功能上和外形上的影响，并降低手术风险^[36] (level 4)。治疗前应先以全身磁共振 (whole body-magnetic resonance imaging, WB-MRI) 检测识别 NF1 患者身上的 pNF，并评估肿瘤局部侵袭范围及全身的肿瘤负担程度。对于结节性神经纤维瘤，建议行更密切的监测和系列性磁共振检查。巨大纤维瘤 (瘤体面积>

表 2 AAP 儿童 NF1 患者健康检查指南

Tab.2 AAP Health monitoring guidelines for children with NF1

发育时期	婴儿期 (28 d~12 个月)	儿童早期 (1~5 岁)	儿童晚期 (5 岁至青春期)	青春期和成年早期
不同年龄阶段首诊患者均需进行遗传咨询				
遗传病因评估	期间或诊断时执行	—		期间至少 1 次
基因检测	根据患者需要			
未来生殖规划	期间或诊断时执行	—	期间至少 1 次	转介成人专科前
医学评估和治疗				
生长率监测	期间执行	期间每年 1 次		
头围测量	期间执行			—
血压检测	—	期间每年 1 次		
心脏检查	期间执行	—		
皮肤检查	期间执行	期间每年 1 次		
骨骼检查	期间至少 1 次	期间每年 1 次		
神经检查	期间执行	期间每年 1 次		
眼科检查	期间每年 1 次			根据患者需要
性早熟监测	—	期间每年 1 次		—
肿瘤评估	根据患者需要, 对有瘤体患者建议期间至少每年一次			根据患者需要
诊断性影像检查	根据患者需要			
发育和心理评估	期间执行			
家庭支持评估	期间执行			
支持小组评估	期间执行			
接受教育评估	学前教育评估		期间执行	根据患者需要
长期计划评估	期间执行		期间至少 1 次	
生殖问题评估	—		期间至少 1 次	

表 3 NF1 的鉴别诊断

Tab.3 Differential diagnosis of NF1

诊断	临床特征	发病机制
Legius 综合征	典型的 NF1 样 CALMs; 轻度雀斑; 无神经纤维瘤或 OPG; 类似于 NF1 的认知障碍	15 号染色体 SPRED1 双等位基因失活 ^[26] , 导致类似于 NF1 的 Ras-MAPK 信号通路上调
McCune-Albright 综合征	锯齿状 CALMs; 多发性骨纤维性发育不良; 内分泌亢进导致性早熟; 无神经纤维瘤	由 GNAS 基因的体细胞突变引起, 尤其是 cAMP 调节蛋白 Gsa 的突变 ^[27]
NF2	CALMs 偶尔出现; 无 Lisch 结节; 双侧前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤	22 号染色体的 NF2 双等位基因失活 ^[28] 可发生在散发性神经鞘瘤 (>90%)、脑膜瘤 (50%) 和室管膜瘤 (5%)
Noonan 综合征	典型的 CALMs, 但数量较少; 肺动脉瓣狭窄, 身材矮小, 面部特征明显, 颈蹼	Ras 信号通路中若干基因发生胚系突变所致, 尤其是 PTPN11 基因 ^[29] ; 约 50% 患者发生 PTPN11 基因突变
结构性错配修复缺陷综合征	可有典型或非典型的 CALMs; 高恶性风险, 如血液癌症、恶性胶质瘤	一种罕见的儿童肿瘤易感综合征, 由 4 个错配修复基因 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) 之一的双等位基因缺失突变引起 ^[30]

100 cm²) 或较大范围的瘤体切除宜采用术前血管造影栓塞营养动脉, 减少术中大出血风险^[37-38]。手术干预应根据患者病况, 剧烈疼痛、外形损坏继发性心理障碍、进行性神经症状和永久性缺损的风险等均作为考虑依据^[31] (level 5)。

NF1 相关 pNF 临床药物试验, 其中: 有一定程度/显著临床效果的临床试验包括: 甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate), 2012 年的 II 期临床试验^[39] (level 4); 聚乙二醇干扰素 alpha-2b (Pegylated interferon alpha-2b), 2017 年的 II 期临床试验^[40] (level 4); MEK 抑制剂 Mirdametinib, 2021 年的 II 期临床试验^[41] (level 4), 其被证实有一定治疗效

果, 19 例参与者中有 8 例肿瘤体积减小了至少 20%。在 2020 年进行的司美替尼 (Selumetinib) II 期临床试验显示, 35 例 (70%) 患有不宜行手术切除的 NF1 pNF 儿童患者表现出肿瘤持续性缩小达 20% 或以上^[42] (level 3)。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2020 年 4 月批准该药用于 3 岁或以上儿科患者, 治疗无法手术的症状性和/或进展性 pNF。目前中国有多个新药也在进行针对 pNF 的临床研究中, 安全性及有效性的结果有待进一步数据支持。

4.3 MPNST

对于 MPNST 患者, 建议采用整复外科、神经

表 4 NF1 患者的临床表现及其治疗原则

Tab.4 Clinical manifestations and corresponding management recommendations of NF1 patients

NF1 相关临床特征	评估方案	治疗原则
CALMs、雀斑	皮肤体检 如出现非典型 CALMs, 可咨询相关专科如皮肤科或神经科专家	无治疗需要 对于引致美容困扰的斑点, 可选择皮肤遮瑕相关技术
皮肤型神经纤维瘤	皮肤体检 可转介到整复外科及皮肤科医师	治疗仅建议于严重病例 一线治疗包括手术切除及二氧化碳激光消融 电流干燥术用于数量繁多的神经纤维瘤 其他选项包括激光光凝术及射频消融术
pNF	全身磁共振用于识别肿瘤, 评估肿瘤的局部范围, 及评估全身的肿瘤负担 18F-FDGPET/CT 用于检测肿瘤恶性转化	一线治疗以手术切除为主 巨大纤维瘤 (瘤体面积 > 100 cm ²) 或较大范围的瘤体切除宜采用术前血管造影栓塞营养动脉, 减少术中大出血风险 美国 FDA 批准用于儿童 pNF 患者的药物: 司美替尼, 中国 I 期临床试验进行中。 临床药物试验: - 部分缓解率较高: 司美替尼 - 其他: 甲磺酸伊马替尼、聚乙二醇干扰素 alpha-2b; TQ-3234; HL-085; AL2846; FCN-159;
MPNST	建议采用整复外科, 神经外科, 软组织肿瘤科, 骨科, 肿瘤内科等多学科诊疗模式 18F-FDGPET/CT 用于检测肿瘤恶性转化 MRI 用于 MPNST 筛查 建议每 3 个月随访 2 次, 持续 3 年, 之后 2 年内每 6 个月随访 1 次, 5 年以上每年随访 1 次	最佳方案为完全手术切除伴肿瘤边缘切除 (3 厘米为佳) 放疗能提供局部的肿瘤控制 姑息性放疗用于不能完全切除肿瘤的患者 药物治疗包括常用于肉瘤治疗的药物, 如阿霉素、小梁替丁、异环磷酰胺、达卡巴嗪和帕唑帕尼 阿霉素-异环磷酰胺联合用药方案疗效颇佳 不能完整切除: 减瘤切除后应该瘤床进行放疗 临床药物试验: - TQ-3234; AL2846;
OPG	建议儿童眼科年度随访至 13 岁	少数有显著 OPG 瘤体生长及进展性视力丧失的 NF1 患者需要接受治疗 一线治疗为化疗: 长春新碱和卡铂的联合用药 其他化疗选择: 卡铂单独用药或卡铂联合以下选择用药 (长春花碱、伊立替康、阿瓦斯丁) 临床药物试验: 司美替尼、贝伐单抗单用或联合伊立替康
骨骼异常	放射学评估 转诊至骨科专家 每年行脊柱检查	长骨发育不良应多补充维生素 D 营养不良性脊柱侧弯者需要早期积极的矫正手术 蝶骨翼发育不良者需接受多学科团队的手术治疗
乳腺癌	应从 30 岁开始每年 1 次乳腺 X 线片检查 检查是否存在其他乳腺癌风险等位基因	根据患者相关家族病史, 判断是否需要行乳房切除术以降低患癌风险
嗜铬细胞瘤	CT、MRI、FDOPA-PET 用于定位 测定血浆游离甲氧基肾上腺素 如血浆检测结果不明确, 应行 24 小时尿液儿茶酚胺和甲氧基肾上腺素检测	
高血压和血管病变	磁共振血管造影是评估肾血管性高血压的首选方法 肾功能受损的患者, 可采用螺旋 CT 和 CT 血管造影 其他检测包括血清肌酐和电解质、血浆肾素和尿液分析。 建议同时筛查血浆游离甲氧基肾上腺以排除嗜铬细胞瘤。	治疗 NF1 相关高血压应根据具体病因量身定制
胃肠道间质瘤	一般无 KIT 和 PDGFRA 的突变	治疗方案主要为完全手术切除 对伊马替尼反应欠佳 舒尼替尼对肿瘤转移也有一定效用
神经科评估	应对 NF1 儿童患者在生命早期行神经和心理筛查以评估及监测他们的发育进程 癫痫发作后, 应进行系统性神经影像检查, 以明确病变源头	如考虑患者有精神运动或语言发育的发展迟缓, 应作相关转介以行早期干预和治疗
发育问题	执行能力和注意力常受影响的患者, 应行神经心理测试以识别其所面对的各种的特殊困难	发音困难患者需接受语言治疗以纠正发音问题 社交困难患者可考虑转介至心理治疗以缓解社交焦虑和应对困难

外科、软组织肿瘤科、骨科、肿瘤内科等多学科治疗模式 (level5)。患者如表现出进行性持续性疼痛和肿瘤迅速生长等临床特征, 应考虑为肿瘤恶变先兆^[22] (level 5)。18F-FDGPET/CT 检测肿瘤恶性转化

的灵敏性为 100%, 特异性为 77%~95%^[43]。当考虑到患者可能存在神经鞘肿瘤恶变时, 应使用 18F-FDGPET/CT 作恶变检测, 并用于肿瘤分期; PET/MRI 联合应用能综合 18F-FDGPET/CT 及 WB-

MRI 的优点,有效评估 MPNST^[43]。治疗 MPNST 的最佳方案为肿瘤扩大切除手术(切除肿瘤及肿瘤外 3 cm 的屏障组织)^[44](level 4)。放疗能提供局部的肿瘤控制,可延缓复发,但对长期生存率无显著影响^[45]。姑息性放疗则用于不能完全切除肿瘤的患者。MPNST 的药物化疗包括常用于肉瘤治疗的药物,如阿霉素(Doxorubicin)、曲贝替啶(Trabectedin)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、达卡巴嗪(Dacarbazine)、安罗替尼(Anlotinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)等^[31]。其中,单药蒽环类药物(Anthracyclines)如阿霉素,常被用作癌症转移患者姑息治疗方案的一线治疗药物。有研究显示相对于单药阿霉素,阿霉素-异环磷酰胺联合用药方案疗效更显著^[46]。由于不涉及辐射,MRI 在筛查 MPNST 方面显著优于 CT^[22]。建议每 3 个月随访 1 次,持续 3 年,之后 2 年内每 6 个月随访 1 次,然后每年随访 1 次^[31]。应在首次会面及随访中教育患者警惕 MPNST 相关的体征和症状^[22]。

4.5 OPG

系统性监测 OPG(尤其是在出生后 18 个月内)有利于早期干预,并且可减少并发症;可采用 MRI 进行监测^[47-48]。只有少数有显著 OPG 瘤体生长及进展性视力丧失的 NF1 患者需要接受治疗^[31](level 5)。大部分患者的一线治疗方案为化疗^[31](level 5),长春新碱(Vincristine)和卡铂(Carboplatin)联合用药对控制新诊断的进展性低级别胶质瘤有显著疗效,尤其在幼年患者^[49](level 4)。其他化疗选择包括^[31](level 5)卡铂(Carboplatin)单独用药、或卡铂和长春花碱(Vinblastine)、伊立替康(Irinotecan)、贝伐单抗(Bevacizumab)等联合用药。近年 OPG 相关临床药物试验中,初步结果(I 期试验)显示,NF1 相关的 OPG 患者对司美替尼(Selumetinib)治疗达到部分缓解^[50](level 4);贝伐单抗(Bevacizumab)单用或联合伊立替康(Irinotecan)用药的 II 期临床试验显示,这种疗法耐受性良好并可快速有效控制肿瘤,达致保护视力及降低发病率^[51](level 4)。此外,所有 NF1 儿童患者应每年接受特定的儿科眼科随访至少至 13 岁为止^[31],并且不建议对无症状 NF1 儿童(≤ 13 岁)行磁共振系统筛查视神经和大脑通路^[31]。

4.6 骨骼异常

4.6.1 长骨发育不良 患有弓形腿的幼年患者需及时行影像学评估并转诊至骨科专家^[31]。由于存在先天性长骨发育不良和骨矿化障碍,患者一般有较高

骨折风险。建议补充维生素 D 以达致足够的血清 25-羟基维生素 D 浓度^[22]。

4.6.2 脊柱侧弯 所有 NF1 患者均应每年行脊柱检查,透过 Adam 向前弯曲测试对背部进行临床评估。如患者有相关疑虑,可转诊至骨科^[22]。营养不良性脊柱侧弯需要早期积极行矫正手术,以融合异常椎体^[31]。

4.6.3 蝶骨翼发育不良 蝶骨翼发育不良患者需接受手术治疗,应由对该复杂手术具有一定临床经验的多学科团队进行手术^[31]。

4.7 乳腺癌

NF1 患者应从 30 岁开始每年 1 次乳腺 X 线钼靶检查,并建议在 30~50 岁期间行乳腺磁共振增强扫描。此外,根据患者相关家族病史,判断是否需要行乳房切除术以降低患癌风险^[22]。同时也要考虑具有乳腺癌风险的 BRCA1/2 与致病性 NF1 等位基因共存的可能性。

4.8 嗜铬细胞瘤

对于 30 岁以上、怀孕或有高血压相关头痛及心悸的高血压 NF1 患者,会诊时应将嗜铬细胞瘤纳入考虑范围^[22],并在手术、妊娠、临产和分娩前筛查嗜铬细胞瘤,以减低诱发心血管危象风险^[24-25]。检测患者的血浆游离甲氧基肾上腺素有协助建立对嗜铬细胞瘤的诊断。如血浆检测不明确,应行 24 h 尿液儿茶酚胺和甲氧基肾上腺素检测协助诊断。不推荐对无症状嗜铬细胞瘤患者进行生化或影像学筛查^[22]。

4.9 高血压和血管病变

对于 30 岁以下、怀孕或有腹部杂音的高血压 NF1 患者,应先评估其患肾血管性高血压的风险^[22]。磁共振血管造影是评估肾血管性高血压的首选方法;对于肾功能受损患者,可采用螺旋 CT 和 CT 血管造影检查;如影像检查结果为阴性,可考虑肾血管造影。其他检测应包括血清肌酐和电解质、血浆肾素和尿液分析。建议同时筛查血浆游离甲氧基肾上腺素以排除嗜铬细胞瘤。治疗 NF1 相关高血压应根据具体病因量身定制。

4.10 胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GISTs)

NF1 相关 GISTs 患者并不存在如一般 GISTs 患者携带的典型 KIT 基因和 PDGFRA 基因的突变,因此对酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(Imatinib)反应欠佳^[52]。其治疗方案主要为完全手术切除^[31]。此外,另一种酪氨酸激酶受体抑制剂舒尼替尼(Sunitinib)对肿瘤转移也有一定效用^[53](level 4)。

4.11 神经科评估

最常见的 NF1 相关神经系统并发症为轻度认知障碍。应对 NF1 儿童患者在生命早期行神经和心理筛查,以评估及监测他们的发育进程。如考虑患者有精神运动或语言发育迟缓,应作相关转诊以行早期干预和治疗。此外,局灶性癫痫为 NF1 患者癫痫的主要类型,癫痫发作后应进行系统性神经影像检查,以寻找中枢神经系统病变,如脑肿瘤、导水管狭窄、脑血管病变等^[31]。

4.12 发育问题

NF1 患者常存在发音困难的问题,这些患者需要语言治疗以帮助纠正发音问题^[5]。此外,NF1 患者的执行能力和注意力经常受影响,行神经心理测试可识别患者所面对的各种特殊困难。社交困难也很常见,有需要的患者可考虑转诊至心理治疗,以缓解社交焦虑和应对困难。

5 遗传咨询

5.1 遗传模式

NF1 是一种儿童期后,呈完全显性的常染色体显性遗传病,无隔代遗传或无症状携带者。

5.2 家族成员遗传风险

5.2.1 先证者的父母 约 50% NF1 患者遗传自父亲或母亲。约 50% NF1 患者是由于新发变异所致。建议对于明显为新发致病性变异(即父母双方均未诊断为 NF1)致病的先证者父母进行评估,包括病史采集和体格检查,尤其要注意 NF1 的皮肤和其他特征。此外,父母双方都应进行眼科检查(包括裂隙灯检查和红外反射成像或光学相干断层扫描),以寻找 Lisch 结节、脉络膜雀斑或 NF1 的其他眼科体征。如果在仔细的病史采集、体格检查和眼科检查后,NF1 患者的父母双方都不符合 NF1 的临床诊断标准,则最可能的解释是先证者中发生了新发致病性变异。在无 NF1 临床症状的父母中存在生殖腺嵌合也是可能的,但可能性较小^[54-56]。

需注意,由于新发突变而罹患的 NF1 患者可能具有与节段性相关的体细胞嵌合现象或异常轻微的疾病表现^[15, 57]。携带 NF1 致病性变异嵌合体的父母将疾病传递给子代的风险可能性低于 50%,但如果致病性变异被传递,它将存在于子代身体的每个细胞中,他/她可能会受到更严重的影响。

5.2.2 先证者的同胞 先证者同胞的患病风险取决于先证者父母的临床状况。如果父母受到影响,同胞的风险为 50%;继承 NF1 致病性变异的同胞会出现 NF1 的临床特征,但患病同胞的病情可能比

先证者严重(或较轻)。如果在仔细的病史采集、体格检查和眼科检查后,NF1 患者的父母均不符合 NF1 的临床诊断标准,则患病个体的同胞患 NF1 的风险较低,但高于一般人群,因为存在生殖腺嵌合的可能。

需注意,NF1 致病性变异的生殖腺嵌合现象,已通过分子检测在一些父母没有 NF1 突变但受影响的同胞中得到证实^[55-56, 58]。

5.2.3 先证者的后代 NF1 患者的每个子代都有 50% 机会遗传 NF1 致病性变异。外显率为 100%,因此,继承了 NF1 致病性变异的子代都会发展出 NF1 的临床特征,但患病儿童的病况可能比其患病的父母更严重(或更轻)。

5.2.4 其他家庭成员 其他家庭成员的风险取决于先证者父母的状况,如果先证者的父母受到影响,他或她的其他家庭成员患病风险增加。

5.3 相关遗传问题

5.3.1 单个家族中多个新发致病变异的可能性 在同一个家族中可能发生了 2 种或者 3 种不同的 NF1 致病变异。

5.3.2 对具有明显新发致病性变异家庭的考虑 如果先证者的父母均未在先证者中发现致病性变异或该疾病的临床证据,则该致病性变异很可能是新发的。但是也可以考虑非医学解释,包括替代父亲或母亲(例如辅助生殖)和未公开的收养。

5.3.3 家庭计划 孕前是确定遗传风险和讨论产前/植入前遗传学检测的最佳时机。应向受影响或有风险的年轻人提供遗传咨询(包括讨论子代的潜在风险和生育选择)。

5.4 产前诊断及胚胎植入前遗传性诊断

一旦在有症状的家庭成员中发现了 NF1 致病性变异,就可以对风险增加的妊娠进行胚胎植入前遗传检测和/或产前诊断。

5.5 NF1 女性患者的生育选择

怀孕并非 NF1 女性患者的禁忌。有生育意愿的女性患者应先接受生育遗传咨询,以讨论 NF1 的相关遗传风险、疾病的临床表现差异性以及生育方式的选择,如胚胎植入前遗传检测。患者开始怀孕后必须密切跟进及仔细评估其怀孕情况。怀孕相关的激素变化可能会导致新的神经纤维瘤出现及现有神经纤维瘤增大^[59]。虽然怀孕未增加 NF1 患者死亡率,但可能增加其他疾病的发病率,包括高血压、子痫前期、胎盘早剥及其他血管并发症^[60]。胎儿相关并发症则包括早产和宫内生长受限^[61]。

6 社会心理辅导方向

主要包括以下几点^[62]：意识到大部分患者从其他来源（互联网、其他医生等）接收到 NF1 的相关信息，这些信息可能不准确、过时或仅代表最严重的 NF1 病例。意识到 NF1 相关并发症的信息量可能过多，使某些患者不知所措。咨询时应衡量适当信息量，或在下一次咨询时继续讨论。评估患者对恶性肿瘤风险的认知，应强调大多数 NF1 肿瘤都属良性。处理患者对 NF1 不可预测性的担忧和恐惧，应解释大部分患者仍可过正常生活。评估患者对 NF1 影响其日常生活的看法，尤其是美容和医学方面。处理父母对患儿的忧虑，不少父母担心确诊 NF1 会降低孩子的自我期望值或他人对孩子的期望值。尝试了解患者在学校、工作及其他社交场合的经历，除了学习障碍，许多 NF1 患者在社交技能方面也存在一定困难。

利益冲突：所有参与编写共识的专家组成员声明，在撰写过程中无利益冲突。

专家组成员（按姓氏拼音排序）：韩岩（中国人民解放军总医院整形修复科）；高兴华（中国医科大学附属第一医院皮肤科）；顾建英（复旦大学附属中山医院整形外科）；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）；李广帅（郑州大学第一附属医院整形外科）；李明（上海交通大学医学院附属新华医院皮肤科）；李青峰（上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科）；林志淼（南方医科大学皮肤病医院皮肤科）；刘菲（上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科）；宋保强（空军军医大学西京医院全军整形外科研究所）；孙（上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学科）；王智超（上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科）；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）；殷国前（广西医科大学第一附属医院整形美容外科）；余墨声（武汉大学人民医院整形外科）；袁晓军（上海交通大学医学院附属新华医院儿血液肿瘤科）；郑胜武（福建医科大学省立临床医学院福建省立医院整形外科）；周建大（中南大学湘雅三医院整形外科）

执笔作者：王智超，李青峰

参考文献

1 No authors listed. National Institutes of Health Consensus

- Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987, (3): 172-178.
- 2 Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*, 2021, 23(8): 1506-1513.
- 3 Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 939-955.
- 4 DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, 2000, 105(3Pt1): 608-614.
- 5 Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, *et al.* Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*, 2019, 143(5): e20190660.
- 6 Cooper DN, Upadhyaya M. The germline mutational spectrum in neurofibromatosis type 1 and genotype-phenotype correlations// Upadhyaya M, Cooper DN. Neurofibromatosis type 1: Molecular and cellular biology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012: 115-134.
- 7 Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, *et al.* An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c. 2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(1): 140-151.
- 8 Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, *et al.* High incidence of noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p. Arg1809: Genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*, 2015, 36(11): 1052-1063.
- 9 Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, *et al.* NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat*, 2010, 31(6): E1506-1518.
- 10 Koczkowska M, Chen Y, Callens T, *et al.* Genotype-phenotype correlation in NF1: Evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting nf1 codons 844-848. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(1): 69-87.
- 11 Messiaen LM, Callens T, Mortier G, *et al.* Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*, 2000, 15(6): 541-555.
- 12 Assunto A, Ferrara U, De Luca A, *et al.* Isoform-specific NF1 mRNA levels correlate with disease severity in neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 261.
- 13 Sabbagh A, Pasmant E, Imbard A, *et al.* NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: the French experience. *Hum Mutat*, 2013, 34(11): 1510-1518.
- 14 Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, *et al.* Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet*, 2012, 49(8): 483-489.
- 15 Messiaen L, Vogt J, Bengesser K, *et al.* Mosaic type-1 NF1 microdeletions as a cause of both generalized and segmental neurofibromatosis type-1 (NF1). *Hum Mutat*, 2011, 32(2): 213-219.
- 16 Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*, 2001, 56(11): 1433-1443.
- 17 Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, *et al.* Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8(6):

- 455-459.
- 18 Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, *et al.* Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17004.
- 19 Dunning-Davies BM, Parker APJ. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016, 101(2): 102-111.
- 20 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, 22(9): 1368-1378.
- 21 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, 20(12): 1643-1651.
- 22 Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, *et al.* Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 2018, 20(7): 671-682.
- 23 Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, *et al.* Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2110-2116.
- 24 Képénékian L, Moggetti T, Lifante JC, *et al.* Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(4): 335-344.
- 25 Petr EJ, Else T. Pheochromocytoma and paraganglioma in neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2018, 4: 15.
- 26 Brems H, Chmara M, Sahbatou M, *et al.* Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet*, 2007, 39(9): 1120-1126.
- 27 Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 12.
- 28 Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, *et al.* Neurofibromatosis type 2. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1974-1986.
- 29 Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, *et al.* Noonan syndrome. *Lancet*, 2013, 381(9863): 333-342.
- 30 Suerink M, Ripperger T, Messiaen L, *et al.* Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis of neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy. *J Med Genet*, 2019, 56(2): 53-62.
- 31 Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, *et al.* Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 37.
- 32 Ferner RE, Huson SM, Thomas N, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 2007, 44(2): 81-88.
- 33 Moreno JC, Mathoret C, Lantieri L, *et al.* Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. *Br J Dermatol*, 2001, 144(5): 1096-1098.
- 34 Lutterodt CG, Mohan A, Kirkpatrick N. The use of electrodesiccation in the treatment of cutaneous neurofibromatosis: A retrospective patient satisfaction outcome assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(6): 765-769.
- 35 Elwakil TF, Samy NA, Elbasiouny MS. Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation. *Lasers Med Sci*, 2008, 23(3): 301-306.
- 36 Friedrich RE, Schmelzle R, Hartmann M, *et al.* Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children. *World J Surg Oncol*, 2005, 3(1): 6.
- 37 Vélez R, Barrera-Ochoa S, Barastegui D, *et al.* Multidisciplinary management of a giant plexiform neurofibroma by double sequential preoperative embolization and surgical resection. *Case Rep Neurol Med*, 2013, 2013: 987623.
- 38 Tovo Filho R, Carnevale FC, Curi TZ, *et al.* Surgery combined with embolization in the treatment of plexiform neurofibroma: Case report and literature review. *JAAD Case Rep*, 2020, 6(5): 462-464.
- 39 Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, *et al.* Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12): 1218-1224.
- 40 Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, *et al.* Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*, 2017, 19(2): 289-297.
- 41 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 Clin Oncol*, 2021, 39(7): 797-806.
- 42 Gross AM, Wolters PL, Dombi E, *et al.* Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*, 2020, 382(15): 1430-1442.
- 43 Salamon J, Mautner VF, Adam G, *et al.* Multimodal imaging in neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors. *Rofo*, 2015, 187(12): 1084-1092.
- 44 Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, *et al.* Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg*, 2013, 118(1): 142-148.
- 45 Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*, 2002, 62(5): 1573-1577.
- 46 Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, *et al.* First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 207-214.
- 47 Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, *et al.* Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A*, 2004, 127A(3): 224-229.
- 48 Listerick R, Charrow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type 1 in childhood. *Am J Med Genet A*, 2004, 127A(3): 221-223.
- 49 Packer RJ, Ater J, Allen J, *et al.* Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg*, 1997, 86(5): 747-754.
- 50 Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, *et al.* A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol*, 2017, 19(8): 1135-1144.
- 51 Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint TY, *et al.* Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas-a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol*, 2014, 16(2): 310-317.
- 52 Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, *et al.* Therapeutic



- consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 4550-4555.
- 53 Kalender M, Sevinc A, Tutar E, *et al*. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(18): 2629-2632.
- 54 Lázaro C, Gaona A, Lynch M, *et al*. Molecular characterization of the breakpoints of a 12-kb deletion in the NF1 gene in a family showing germ-line mosaicism. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(5): 1044-1049.
- 55 Bottillo I, Torrente I, Lanari V, *et al*. Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(6): 1467-1473.
- 56 Trevisson E, Forzan M, Salviati L, *et al*. Neurofibromatosis type 1 in two siblings due to maternal germline mosaicism. *Clin Genet*, 2014, 85(4): 386-389.
- 57 García-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic neurofibromatosis type 1: A systematic review. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(1): 9-17.
- 58 Ejerskov C, Farholt S, Skovby F, *et al*. Clinical presentations of 23 half-siblings from a mosaic neurofibromatosis type 1 sperm donor. *Clin Genet*, 2016, 89(3): 346-350.
- 59 Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet*, 1996, 66(1): 7-10.
- 60 Terry AR, Barker FG, Leffert L, *et al*. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(1): 46.e1-e8.
- 61 Segal D, Holcberg G, Sapir O, *et al*. Neurofibromatosis in pregnancy. Maternal and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 84(1): 59-61.
- 62 Radtke HB, Sebold CD, Allison C, *et al*. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*, 2007, 16(4): 387-407.

收稿日期: 2021-08-11 修回日期: 2021-09-27
本文编辑: 王雁