

Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Контактные данные: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, обусловленный мутацией в онкосупрессорном гене *NF1* и встречающийся с частотой 1:3000 населения. У больных НФ1 развиваются множественные кожные, подкожные и плексиформные нейрофибромы (ПН), которые вызывают серьезные косметические дефекты внешности. Так как в клиническую практику до сих пор не внедрен эффективный способ терапии НФ1, позволяющий полностью избавиться от множественных новообразований, методом выбора для лечения кожных и подкожных нейрофибром остается хирургическое удаление или использование методов фотодеструкции. Однако ПН характеризуются инфильтративным ростом, в связи с чем их полное удаление зачастую невозможно. Поэтому хирургическая тактика показана при локализованных формах ПН и в экстренных ситуациях при их локализации вблизи жизненноважных структур или при наличии масс-эффекта. Более того, даже стандартное иссечение кожных и подкожных нейрофибром может спровоцировать образование и рост новых опухолей, что обусловлено ролью иммунной системы в развитии нейрофибром при НФ1 – инициаторами роста нейрофибром служат дегранулирующие тучные клетки. Во избежание диссеминации опухолей важно также соблюдение принципов антибластики. Поэтому наиболее перспективно комплексное лечение НФ1 с применением классического подхода, хирургического лазера, кетотифена и ингибитора митоген-активируемой киназы. Данный метод может быть рекомендован для лечения злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, а также спорадических неоплазм, резистентность которых обусловлена соматической мутацией в гене *NF1*. Целью лечения НФ1 является улучшение качества жизни пациента в целом и снижение болевого синдрома с использованием комплексного мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, инициация онкогенеза, комплексное лечение, нейрофибромы, рецидив, хирургический лазер

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):54–9.

Информация об авторах

Р.Н. Мустафин: к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины БашГМУ, e-mail: ruji79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>, ResearcherID: S-2194-2018, SPIN-код: 4810-2534

Вклад авторов

Р.Н. Мустафин: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, редактирование текста рукописи, составление резюме

Questions on surgical treatment of neurofibromatosis type 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary tumor syndrome caused by a mutation in tumor suppressor gene *NF1*. The disease occurs with a frequency of 1:3000 of the population. Typical manifestations of NF1 are multiple cutaneous, subcutaneous and plexiform neurofibromas, which cause serious cosmetic defects in the appearance of patients. Since an effective method for the treatment of NF1 has not yet been introduced into clinical practice, which makes it possible to completely get rid of multiple neoplasms, surgical removal or the use of photodestruction methods remains the method of choice for the treatment of cutaneous and subcutaneous neurofibromas. However, plexiform neurofibromas infiltratively grow into the surrounding tissues, so their complete excision is often impossible. Therefore, surgical excision is indicated for localized forms of plexiform neurofibromas and in emergency situations when they are located near vital structures or in the presence of a mass effect. Moreover, excision of cutaneous and subcutaneous neurofibromas may initiate formation and growth of new tumors. This is due to the degranulation of mast cells in response to tumor damage, since the pathology of the immune system plays an important role in the development of neurofibromas. In order to avoid dissemination of tumors, it is also important to adhere to the principles of antiblastic surgery. Therefore, the most promising is the complex treatment of NF1 with the combined use of a classical approach, surgical laser, ketotifen, and an inhibitor of mitogen-activated kinase. This method can be recommended for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors, as well as sporadic neoplasms, the resistance of which is caused by a somatic mutation in the *NF1* gene. The goal of NF1 treatment is to improve the quality of life of the patient as a whole and reduce pain using an integrated multidisciplinary approach.

Key words: malignant tumors, initiation of oncogenesis, complex treatment, neurofibromas, relapse, surgical laser

For citation: Mustafin R.N. Questions on surgical treatment of neurofibromatosis type 1. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):54–9.

Information about the authors

R.N. Mustafin: Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ruji79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>, ResearcherID: S-2194-2018, SPIN-code: 4810-2534

Authors' contribution

R. N. Mustafin: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, writing the text of the article, scientific edition of the article, editing the text of the article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) является самым распространенным аутосомно-доминантным фактоматозом, который встречается с частотой в среднем 1 на 3000 новорожденных в мире. Болезнь характеризуется полной пенетрантностью к 8 годам жизни и обусловлена гетерозиготной герминативной мутацией в гене *NF1*, локализованном на 17q11.2 [1, 2]. Диагностическими критериями НФ1 являются пятна цвета кофе с молоком на коже (café au lait macules), узелки Лиша на радужной оболочке глаз, дисплазия костей и множественные кожные или подкожные нейрофибромы [2]. Согласно обновленным в мае 2021 г. данным, к специфическим для НФ1 признакам относятся также глиомы, веснушки в областях кожных складок, ювенильные ксантогранулемы, анемический невус, хориоидальные аномалии, наличие фокальных областей интенсивности сигнала (focal areas of signal intensity, FASI) на магнитно-резонансной томографии головного мозга, семейный анамнез по НФ1 и идентификация мутаций в гене *NF1*. При этом молекулярно-генетическим методам диагностики придается наибольшее значение, особенно при атипичных формах НФ1, проявляющихся, например, только двусторонними нейрофибромами спинного мозга. Для детей, рожденных от родителей с НФ1 (соответствующим диагностическим критериям болезни) постановка диагноза приемлема при наличии одного признака НФ1 или более [3].

Глиомы зрительных нервов (ГЗН) развиваются у 15–20 %, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта – у 4–25 %, феохромоцитомы – у 0,1–7 %, рабдомиосаркома – у 1,4–6 %, карциноидные опухоли двенадцатиперстной кишки – у 1 % пациентов с НФ1 [4]. Для больных НФ1 характерен повышенный риск развития злокачественных новообразований различной локализации: показатель RR (rate ratios) для костной ткани составляет 19,6; щитовидной железы – 4,9; печени – 3,8; пищевода – 3,3; желудка – 2,8; толстой кишки – 2,0 [5]. Опухоли ствола головного мозга выявляются у 10 % пациентов с НФ1 [6].

Спинальные нейрофибромы возникают из проксимальной области спинномозговых нервов или корешков, главным образом в шейном и пояснично-крестцовом отделах, и выявляются у 70 % больных НФ1 в возрасте до 10 лет, у 80 % – от 10 до 18 лет и у 89 % взрослых пациентов. Плексиформные нейрофибромы (ПН) определяются у 50 % больных НФ1 [7]. Несмотря на доброкачественность, ПН диффузно прорастают в окружающие ткани, достигают больших размеров из-за быстрого роста и часто перерождаются в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST)

[2]. Скелетные аномалии развиваются у 60 % больных НФ1 [8], в том числе врожденный псевдоартроз длинных трубчатых костей у 5,7 % (двусторонний – у 2,19 %) [9]. MPNST развиваются у 5–10 % больных НФ1 [10], являются агрессивными злокачественными опухолями и служат частыми причинами смерти [11]. Несмотря на проводимое лечение, 5-летняя выживаемость при MPNST составляет всего 21 % [10]. В то же время риск развития MPNST в общей популяции составляет всего 0,001 %, что в 10 000 раз реже, чем при НФ1 [4].

Развитие множественных опухолей при НФ1 обусловлено дефицитом онкосупрессорного белка нейрофибромина, кодируемого геном *NF1*. В норме этот белок инактивирует онкоген *RAS*, превращая его из ГТФ-связанных в ГДФ-связанные формы. Соответственно, герминативная мутация в гене *NF1* ведет к активации путей Raf/MEK/ERK [12]. Это объясняет эффективность внедряемых в клинику ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы в активированных при данной болезни путях [13–17]. Несмотря на то, что нейрофибромы считаются доброкачественными опухолями, их развитие при НФ1 носит системный характер с множественностью поражений. Кроме того, в патогенезе нейрофибром при НФ1 важную роль играет иммунная система. Поэтому во избежание провоцирования развития новых нейрофибром [4, 18] при хирургическом лечении опухолей при НФ1 наиболее приемлемо соблюдение антибластики.

О роли иммунной системы в развитии нейрофибром свидетельствует содержание в их составе преимущественно провоспалительных M1-макрофагов (по сравнению с M2-протуморогенными), что говорит о роли воспалительных процессов в иницировании и развитии опухолей [19]. В нейрофибромах определяются также дендритные и тучные клетки, Т-лимфоциты. Основой для роста опухоли являются *NF1*^{-/-} клетки Шванна, продуцирующие цитокины и факторы роста, которые привлекают в ткань иммунные клетки. Вначале вербуются макрофаги и тучные клетки, позже – Т-лимфоциты (посредством CXCL10/CXCR3), которые вместо противоопухолевого ответа иницируют и поддерживают рост опухоли [20]. В свою очередь, активированные мастоциты стимулируют фибробласты для выработки повышенного количества коллагена и трансформирующего фактора роста TGF-β, что вызывает рост опухоли. Тучные клетки при НФ1 секретируют фактор роста эндотелия сосудов VEGF и матриксные металлопротеиназы MMP, стимулируя ангиогенез нейрофибром. Т-лимфоциты вырабатывают воспалительные цитокины, которые способствуют секреции хемокинового лиганда CCL15 клетками микроглии и макрофагами

[21]. Данные особенности патогенеза опухолей при НФ1 необходимо учитывать в лечении ряда спорадических неоплазм, поскольку в них часто обнаруживаются мутации в гене *NF1*, которые способствуют резистентности к стандартной химиотерапии [12].

Консервативная терапия нейрофиброматоза I типа

Лечение НФ1 проводится в нескольких направлениях: 1) симптоматическое – снятие болевого синдрома; 2) химиотерапия; 3) хирургическое иссечение нейрофибром; 4) таргетная терапия ингибиторами митоген-активируемой киназы (МЕК) и 5) лучевая терапия. Несмотря на предпочтительность пунктов 3 и 4, лонгитюдное (с 2014 по 2017 гг.) исследование 383 больных НФ1 детей с ПН показало, что лишь у 7,1 % из них было проведено хирургическое удаление опухолей и для 1,6 % были использованы ингибиторы МЕК [2]. В связи с этим вопрос о необходимости внедрения в клиническую практику радикальных способов лечения остается открытым. Наиболее приемлемым предполагается комбинированное лечение НФ1 с использованием хирургических и фармакологических методов, в особенности с помощью ингибиторов МЕК [11]. В 2016 г. E. Dombi et al. сообщили о результатах лечения 24 больных НФ1 детей с помощью ингибитора МЕК селуметиниба перорально в дозе 25 мг на 1 м² площади 28-дневными курсами. У 71 % детей определялось снижение объема нейрофибром [13]. Селуметиниб показал свою эффективность при опухолях головного мозга у больных НФ1. Проведено лечение 6 групп пациентов в возрасте от 3 лет до 21 года с использованием селуметиниба в дозе 25 мг/м² дважды в день – 26 курсов по 28 дней. У 36 % (9 из 25) пациентов с пилоцитарной астроцитомой I стадии и у 40 % (10 из 25) больных с глиомой низкой степени злокачественности показан стойкий клинический эффект. Соответственно, в среднем у 38 % больных НФ1 показана эффективность препарата в лечении опухолей головного мозга [14].

В 2020 г. FDA (Food and Drug Administration, США) одобрила селуметиниб (AZD6244 или ARRY-142886) для лечения ПН. В том же году были опубликованы результаты нескольких работ об эффективном применении данного препарата в клинике. F. Baldo et al. опубликовали данные о лечении 17 детей с ПН в течение 12 мес с помощью селуметиниба. Уменьшение размеров (более 20 % объема) опухолей определено у 16 из 17 больных НФ1 [15]. V.E. Santo et al. описали эффективность селуметиниба в лечении ПН у 18 (95 %) из 19 больных НФ1 в первые 60–90 дней лечения [16]. В 2020 г. в исследовании A.M. Gross et al. во II фазе открытого клинического исследования детей с НФ1 применение селуметиниба по непрерывному графику (28-дневные циклы) способствовало стойкому уменьшению размеров неоперабельных ПН у 35 (70 %) из 44 пациентов [17].

Спинальные нейрофибромы при НФ1 вызывают прогрессирующую компрессию спинного мозга и неврологическую дисфункцию. Лечение с помощью

селуметинаба (12 циклов) 24 больных НФ1 в возрасте от 6 до 60 лет со спинальными нейрофибромами (у 20 пациентов отмечалась деформация спинного мозга) показало свою клиническую эффективность у 18 (75 %) исследованных индивидов [7]. Несмотря на эффективность применения ингибиторов МЕК, данные препараты приводили к уменьшению размеров опухолей, но не к полному их исчезновению. Поэтому хирургическое удаление нейрофибром, особенно ПН, остается единственным способом избавить пациентов от косметических дефектов [22]. Однако для бессимптомных неоперабельных ПН рекомендуется избегать планового хирургического лечения в связи с наличием высоких рисков интраоперационного кровотечения, инвалидизирующих последствий операции и частых рецидивов.

Хирургическое лечение нейрофиброматоза I типа

Удаление нейрофибром или использование методов фотодеструкции является вариантом выбора в отношении кожных и подкожных нейрофибром, поскольку позволяет устранить косметический дефект при данной болезни. При распространенных ПН хирургическое лечение в целях устранения дефекта не всегда возможно – оно может быть выполнено при локализованных формах ПН, а также в экстренных ситуациях при наличии клинической симптоматики в случае локализации ПН вблизи жизненно важных структур или при наличии масс-эффекта. Высокая частота рецидивов при иссечении ПН может быть обусловлена активацией воспалительных путей патогенеза нейрофибром с вовлечением мастоцитов вследствие хирургического повреждения. Кроме того, наличие уже существующей ПН увеличивает риск MPNST в 20 раз [23], который значительно повышается в случае предшествующей лучевой терапии и при наличии крупных мутаций (микроделеций, захватывающих весь ген *NF1* с соседними с ним генами) [24]. Анализ оперативного лечения ПН у 90 больных НФ1 показал трансформацию опухолей в MPNST у 2 (2,2 %) из них после удаления. Основной тактикой при наличии MPNST была ампутация пораженной конечности [22]. Исследование 121 ребенка с НФ1 за 20-летний период после удаления ПН показало отсутствие прогрессии в послеоперационном периоде лишь у 54 % пациентов. Почти у половины (46 %) выявлены рецидивы опухоли [25]. Сходные данные получены в другой работе при анализе результатов лечения 154 больных НФ1 детей с ПН за период с 1997 по 2007 г. Определены высокая смертность (3,2 %) и частота рецидивов опухолей после их удаления (43 %). Серьезным послеоперационным осложнением является также неврологический дефицит, который был выявлен даже после субтотальной резекции опухоли в 11,8 % или частичном иссечении в 5,6 % случаев [26]. При исследовании данных 41 пациента после удаления нейрофибром головы и шеи в течение в среднем 74 мес у больных НФ1 процент излечения составил 42,9 % (при радикальной резекции – 73,5 %, при частичной – 14,3 %) [27]. Анализ результатов удаления

волны для более объемных поражений. В течение последующих 14 мес наблюдений были отмечены хорошие результаты [39]. Данные об эффективном применении Nd:YAG-лазера получены в 2012 г. при удалении сотен кожных нейрофибром у 35-летнего мужчины [40]. В 2012 г. при сравнении электродиссекции, CO₂-лазера и эрбий-иттрий-алюминиево-гранатового (Er:YAG) лазера в лечении нейрофибром у 12 больных НФ1 было показано преимущество Er:YAG-лазера в отношении минимального термического повреждения и отсутствия коагуляции раны. Гистологический анализ показал, что диапазон повреждения дермы под влиянием CO₂-лазера составил 430–920 мкм, а под влиянием Er:YAG-лазера – 70–230 мкм, при использовании электрокоагуляции проволочной петлей – 290–780 мкм и иглой Colorado – 410–970 мкм [41].

В 2014 г. при сравнении CO₂-лазера с Er:YAG-лазером была показана большая эффективность последнего при удалении множественных кожных нейрофибром у 44 больных НФ1. Через 36 мес после лечения Er:YAG-лазером не наблюдалось гипертрофических рубцов, редко – депигментации [42]. В 2015 г. было проведено ретроспективное исследование 106 больных НФ1 после удаления нейрофибром с помощью CO₂-лазера. Более 90 % пациентов были удовлетворены лечением, которое сопровождалось минимальным болевым синдромом [1]. Однако, несмотря на успешное применение удаления нейрофибром с помощью лазера, этот метод остается труднодоступным для пациентов [33], о чем свидетельствуют также скудное количество публикаций по данной методике и небольшое число больных НФ1 в опубликованных результатах: от 1 [40] – 4 [35], в среднем – 12 [39, 41], 13 [38], 21 [36], 44 [42], до максимум 106 [1] – 119 [37]. Сходная ситуация наблюдается в отношении применения ингибиторов MEK [13–17], высокая стоимость которых делает их недоступными для больных НФ1, а назначение в рамках общественных организаций возможно только для детей от 2 до 18 лет с наличием

ПН. Однако следует отметить, что MEK-ингибитор селуметиниб зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей от 3 до 18 лет, что позволяет надеяться на его активное внедрение в клинику с достоверной оценкой результатов.

Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует об эффективности хирургического лечения опухолей при НФ1 в большинстве случаев, даже в отношении ПН. Рецидивы, наиболее вероятно, обусловлены несоблюдением правил антибластики при удалении нейрофибром, которые, несмотря на доброкачественность, при НФ1 склонны к диссеминации при их повреждении. Об этом свидетельствует высокая эффективность хирургического лазера, обеспечивающего коагуляцию сосудов при удалении нейрофибром. Поэтому при оперативном лечении больных НФ1 необходимо соблюдение антибластики во избежание рецидива и диссеминации опухолей. Наиболее перспективна комбинация с доказавшими свою эффективность ингибиторами MEK, которые подавляют рост и уменьшают размеры опухолей. Особенно актуален данный подход для лечения MPNST, которые склонны к частым рецидивам и метастазированию. MEK-ингибиторы продемонстрировали активность в доклинических исследованиях в отношении MPNST, однако об их клинической эффективности в лечении данного агрессивного злокачественного новообразования пока не сообщалось. Тема хирургического лечения нейрофибром, в особенности ПН, у больных НФ1 остается дискуссионной и требует коллегиального обсуждения с мультидисциплинарным подходом. Появление эффективной патогенетической терапии опухолей при НФ1 может позволить получить наилучшие результаты в терапии больных с персонализированным подходом с участием врачей-хирургов, онкологов, а при необходимости – неврологов и ортопедов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meni C., Sbidian E., Moreno J.C., Lafaye S., Buffard V., Goldzal S., Wolkenstein P., Valeyrie-Allanore L. Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: a retrospective cross-sectional study of 106 patients. *Dermatology*. 2015;230:263–8. doi: 10.1159/000368078.
2. Yang X., Desai K., Agrawal N., Mirhandani K., Chatterjee S., Sarpong E., Sen S. Characteristics, treatment patterns, healthcare resource use, and costs among pediatric patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a retrospective database analysis of a Medicaid population. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(9):1555–61. doi: 10.1080/03007995.2021.1940907.
3. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadini G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K., Huson S.M., Evans D.G., Plotkin S.R. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
4. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834–43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
5. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013;108(1):193–8. doi: 10.1038/bjc.2012.535.
6. Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv*. 2019;1(1):vdz040. doi: 10.1093/oaajnl/vdz040.
7. Jackson S., Baker E.H., Gross A.M., Whitcomb P., Baldwin A., Dordak J., Tibery C., Desanto J., Carbonell A., Yohay K., O'Sullivan G., Chen A.P., Widemann B.C., Dombi E. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdad095. doi: 10.1093/oaajnl/vdad095.
8. Mladenov K.V., Spiro A.S., Krajewski K.L., Stucker R., Kunkel P. Management of spinal deformities and tibial pseudarthrosis in children with neurofibromatosis type 1 (NF-1). *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2409–25. doi: 10.1007/s00381-020-04775-4.

9. Ari B., Kuyubasi S.N. Bilateral congenital pseudarthrosis of the tibia with neurofibromatosis type 1. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(5):1499–502. doi: 10.47391/JPMA.504.
10. Ahsan S., Ge Y., Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget.* 2016;7(35):57171–85. doi: 10.18632/oncotarget.11036.
11. Sweeney E.E., Burga R.A., Li C., Zhu Y., Fernandes R. Photothermal therapy improves the efficacy of a MEK inhibitor in neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Sci Rep.* 2016;6:37035. doi: 10.1038/srep37035.
12. Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):290–301. doi: 10.1038/nrc3911.
13. Dombi E., Baldwin A., Marcus L., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
14. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Packer R.J., Kilburn L.B., Goldman S., Pollack I.F., Qaddoumi I., Jakacki R.I., Fisher P.G., Dhall G., Baxter P., Kreissman S.G., Stewart C.F., Jones D.T.W., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel L.J., Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1011–22. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.
15. Baldo F., Grasso A.G., Wiel L.C., Maestro A., Trojniak M.P., Murru F.M., Basso L., Magnolato A., Bruno I., Barbi E. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs.* 2020;22(4):417–23. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y.
16. Santo V.E., Passos J., Nzwalo H., Carvalho I., Santos F., Martins C., Salgado L., Silva C.E., Vinhais S., Vilares M., Salgado D., Nunes S. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020;147(2):459–63. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6.
17. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selubetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
18. Gottfried O.N., Viskochil D.H., Fufts D.W., Couldwell W.T. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery.* 2006;58(1):1–16. doi: 10.1227/01.neu.0000190651.45384.8b.
19. Liao C.P., Booker R.C., Brosseau J.P., Chen Z., Mo J., Tchegnon E., Wang Y., Clapp D.W., Le L.Q. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2018;128(7):2848–61. doi: 10.1172/JCI99424.
20. Fletcher J.S., Pundavela J., Ratner N. After NF1 loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation. *Neurooncol Adv.* 2019;2(1):i23–i32. doi: 10.1093/nojnl/vdz045.
21. Wei C.J., Gu S.C., Ren J.Y., Gu Y.H., Xu X.W., Chou X., Lian X., Huang X., Li H.Z., Gao Y.S., Gu B., Zan T., Wang Z.C., Li Q.F. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: The abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol Adv.* 2019;1(1):vdz037. doi: 10.1093/nojnl/vdz037.
22. Friedrich R.E., Tuzcu C.T. Surgery for Peripheral Nerve Sheath Tumours of the Buttocks, Legs and Feet in 90 Patients With Neurofibromatosis Type 1. *In Vivo.* 2021;35(2):889–905. doi: 10.21873/invivo.12329.
23. Tucker T., Wolkenstein P., Revuz J., Zeller J., Friedman J.M. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Friedman Neurology.* 2005;65(2):205–11. doi: 10.1212/01.wnl.0000168830.79997.13.
24. Kehrer-Sawatzki H., Mautner V.F., Cooper D.N. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet.* 2017;136:349–76. doi: 10.1007/s00439-017-1766-y.
25. Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J., Chatten J., Phillips P.C., Shochat S., Sutton L.N., Vaughan S.N., Zackai E.H., Zhao H., Molloy P.T. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr.* 1997;131:678–82. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70092-1.
26. Prada C.E., Rangwala F.A., Martin L.J., Lovell A.M., Saal H.M., Schorry E.K., Hopkin R.J. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2012;160(3):461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
27. Diao X., Liu W., Zhang B., Yan D. Head and neck neurofibromas: analysis of 46 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2015;37(7):526–9. PMID: 26463330.
28. Nguyen R., Ibrahim C., Friedrich R.E., Westphal M., Schuhmann M., Mautner V.F. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med.* 2013;15(9):691–7. doi: 10.1038/gim.2013.30.
29. Packer R.J., Iavarone A., Jones D.T.W., Blakeley J.O., Bouffet E., Fisher M.J., Hwang E., Hawkins C., Kilburn L., MacDonald T., Pfister S.M., Rood B., Rodriguez F.J., Tabori U., Ramaswamy V., Zhu Y., Fangusaro J., Johnston S.A., Gutmann D.H. Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference. *Neuro Oncol.* 2020;22(6):773–84. doi: 10.1093/neuonc/noaa036.
30. Hill C.S., Khan M., Phipps K., Green K., Hargrave D., Aquilina K. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(6):1917–29. doi: 10.1007/s00381-021-05060-8.
31. Prudner B.C., Ball T., Rathore R., Hirbe A.C. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neuro-Oncology Adv.* 2019;2(1):i40–i49. doi: 10.1093/nojnl/vdz047.
32. Chamseddin B.H., Hernandez L.N., Solorzano D., Vega J., Le L.Q. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight.* 2019;5(11):e128881. doi: 10.1172/jci.insight.128881.
33. Yuan S.M., Cui L., Guo Y., Wang J., Hu X.B., Jiang H.Q., Hong Z.J. Surgical management of giant neurofibroma in soft tissue: a single-center retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5245–53. PMID: 26131098.
34. Levine S.M., Levine E., Taub P.J., Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type I. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:958–62. doi: 10.1016/j.bjps.2007.03.035.
35. Roenigk R.K., Ratz J.L. CO₂ laser treatment of cutaneous neurofibromas. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13:187–90. doi: 10.1111/j.1524-4725.1987.tb00517.x.
36. Katalinic D. Laser surgery of Neurofibromatosis 1 (NF1). *J Clin Laser Med Surg.* 1992;10(3):185–92. doi: 10.1089/clm.1992.10.185.
37. Algermissen B., Muller U., Katalinic D., Berlien H.P. CO₂ Laser Treatment of Neurofibromas of Patients with Neurofibromatosis Type 1: Five Years Experience. *Medical Laser Application.* 2001;16:265–74.
38. Moreno J.C., Mathoret C., Lantieri L., Zeller J., Revuz J., Wolkenstein P. Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. *Br J Dermatol.* 2001;144:1096–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04214.x.
39. Elwakil T.F., Samy N.A., Elbasiouny M.S. Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation. *Lasers Med Sci.* 2008;23:301–6. doi: 10.1007/s10103-007-0485-3.
40. Kim H.J., Lee K.G., Yi S.M., Kim J.H., Kim I.H. Successful treatment of multiple cutaneous neurofibromas using a combination of shave excision and laser photothermocoagulation with a 1,444-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg.* 2012;38:960–3. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02357.x.
41. Kriechbaumer L.K., Susani M., Kircher S.G., Happak W. Vaporization of cutaneous neurofibromas with an erbium: yttrium-aluminum-garnet laser: a comparative histologic evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:602e–604e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182419d22.
42. Kriechbaumer L.K., Susani M., Kircher S.G., Distelmaier K., Happak W. Comparative study of CO₂- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease. *Lasers Med Sci.* 2014;29(3):1083–91. doi: 10.1007/s10103-013-1469-0.