

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.202550280

· 专家论坛 ·

头颈部1型神经纤维瘤病相关丛状神经纤维瘤的治疗进展与挑战

陈伟良

中山大学孙逸仙纪念医院口腔颌面外科, 广东 广州(510120)

【摘要】 1型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)是由染色体17q11.2中的*NF1*基因突变所致的常染色体显性遗传病。丛状神经纤维瘤(plexiform neurofibromas, PN)是NF1的常见临床表现之一,称之为NF1相关丛状神经纤维瘤(NF1-related plexiform neurofibromas, NF1-PN)。头颈部NF1-PN占全身的42.9%。肿瘤在儿童及青春发育期生长快,可呈广泛性生长,造成严重的头颈部畸形、器官功能障碍,甚至功能丧失。本病有转化成恶性周围神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)的可能,称为NF1相关MPNST。组织病理学是诊断NF1-PN的金标准,核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是首选的NF1-PN影像学检查项目,PET/CT检查是早期发现和诊断NF1-MPNST的可靠方法。基因检测对肿瘤早期诊断、监测肿瘤进展、遗传咨询以及为在分子水平上治疗和管控该疾病有重要作用。本文提出了治疗头颈部NF1-PN目标和原则;阐述了目前主要治疗手段为手术和药物治疗,手术治疗包括手术切除、手术切除后组织瓣修复或复合组织同种异体移植;丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase inhibitors, MEK)抑制剂司美替尼(selumetinib)是用于治疗3岁及3岁以上伴有症状且无法手术的NF1-PN患者的有效药物;MEK1/2小分子抑制剂米达美替尼(mirdametinib)已完成成人和儿童Ⅱb期临床试验,在成人和儿童中耐受性良好;CRISPR/Cas9技术有望成为NF1-PN基因治疗的有效手段。NF1相关MPNST的治疗方法 with 软组织肉瘤相似。然而,特大型肿瘤完全切除的安全性、手术过程中重要组织和器官的保护、术中出血的有效控制、头颈部软硬组织缺损的重建、如何进行MEK抑制剂的前瞻性多中心随机双盲对照临床试验,以及利用CRISPR/Cas9技术对NF1-PN进行基因治疗等都是目前面临的具有挑战性的临床和基础研究课题。笔者对头颈部NF1-PN的治疗进展与挑战进行总结,为同行提供参考。

【关键词】 1型神经纤维瘤病; 1型神经纤维瘤病相关丛状神经纤维瘤; 恶性周围神经鞘膜瘤; 头颈部; 外科治疗; 组织瓣修复; 复合组织同种异体移植; MEK抑制剂; 司美替尼; *NF1* 基因

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2026)01-0001-14

【引用著录格式】 陈伟良. 头颈部1型神经纤维瘤病相关丛状神经纤维瘤的治疗进展与挑战[J]. 口腔疾病防治, 2026, 34(1): 1-14. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202550280.

Advances and challenges in the treatment of neurofibromatosis type 1 related plexiform neurofibromatosis in the head and neck CHEN Weiliang. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: CHEN Weiliang, Email: drchen@vip.163.com

【Abstract】 Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in the *NF1* gene located at 17q11.2. Plexiform neurofibromas (PN) are one of the common clinical manifestations of NF1, known as NF1-related plexiform neurofibromas (NF1-PN). Head and neck NF1-PN account for 42.9% of all cases. Tumors grow rapidly during childhood and adolescence, and they can exhibit widespread growth, causing severe head,



微信公众号

【收稿日期】 2025-06-30; **【修回日期】** 2025-10-15

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81772888)

【通信作者】 陈伟良, 主任医师, 教授, 硕士, Email: drchen@vip.163.com

face, and neck deformities, organ dysfunction, and even loss of function. NF1-PN have the potential to transform into malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs), known as NF1-associated MPNST (NF1-MPNST). Histopathology is the gold standard for diagnosing NF1-PN, magnetic resonance imaging (MRI) is the preferred imaging examination for NF1-PN, and PET/CT examination is a reliable method for early detection and diagnosis of NF1-MPNST. Genetic testing plays an important role in early diagnosis of tumors, monitoring tumor progression, genetic counseling, and molecular level treatment and management of the disease. This article proposes the goals and principles for treating NF1-PN in the head and neck region. The main treatment methods currently used are surgery and medication. Surgical treatment includes surgical resection, and tissue flap repair or allogeneic transplantation of composite tissue after surgical resection. The mitogen-activated protein kinase inhibitors (MEK) inhibitor Selumetinib is an effective medication used to treat NF1-PN patients aged 3 years and older with symptoms and who are unable to undergo surgery. A Phase II b trial of mirdametinib, a small-molecule inhibitor, has been completed in adults and children, and it is considered well tolerated in both groups. CRISPR/Cas9 technology is expected to become an effective means of NF1-PN gene therapy. The treatment method of NF1-MPNST is similar to that of soft tissue sarcoma. However, the safety of complete resection of extra-large tumors, protection of important tissues and organs during surgery, effective control of intraoperative bleeding, reconstruction of soft and hard tissue defects in the head and neck; prospective, multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials of MEK inhibitors, as well as the use of CRISPR/Cas9 technique for gene therapy NF1-PN, are all current challenges. This article summarizes recent advances and ongoing challenges in the treatment of head and neck NF1-PN, aiming to provide a reference for clinicians and researchers.

【Key words】 neurofibromatosis type 1; neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas; malignant peripheral nerve sheath tumor; head and neck; surgical treatment; flap reconstruction; composite tissue allotransplantation; MEK inhibitor; selumetinib; *NF1* gene

J Prev Treat Stomatol Dis, 2026, 34(1): 1-14.

【Competing interests】 The author declares no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81772888).

神经纤维瘤病(neurofibromatosis, NF)是常见的常染色体显性遗传性疾病^[1],主要分为1型NF(NF1)、2型NF(NF2)和施万细胞瘤病/神经鞘瘤病(schwannomatosis)3种类型^[2]。其中NF1占有神经纤维瘤病的96%,由染色体17q11.2中的*NF1*基因突变所致^[3-4];发病率约1/3 000,50%为家族遗传。NF1分为皮肤NF和丛状NF(plexiform neurofibromas, PN),后者是一种组织学上良性的神经鞘瘤^[5],是NF1的常见临床表现之一。NF1患者中的PN患病率为50%~60%^[6],故将*NF1*基因突变致PN者,称为NF1相关PN(neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas, NF1-PN)。

随着各种影像学检查和基因检测的应用以及诊断标准的确立,大多数NF1-PN在幼儿期可以被诊断^[7]。头面颈部是肿瘤最常见部位,占全身的42.9%^[8]。儿童期及青春发育期生长最快,瘤体可呈广泛性生长,侵蚀周围组织器官,造成严重的头面颈部畸形、疼痛、视力和/或听力等功能障碍,甚至功能丧失;患者还常伴有不同程度的心理问题。有8%~13%的NF1-PN可转化成恶性周围神经鞘膜

瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)^[9],称为NF1相关MPNST(NF1-related MPNST, NF1-MPNST)。

既往没有有效药物可以治疗NF1-PN,只能通过手术干预达到改善症状、缩小瘤体^[8]。随着细胞生物学研究进展,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase inhibitors, MEK)抑制剂司美替尼(selumetinib, SMT)被确定可用于治疗3岁及3岁以上伴有症状且无法手术的NF1-PN儿童患者^[10],可以认为包括头颈部为主要临床症状的NF1-PN诊疗模式有所改变。但是关于SMT治疗成人NF1-PN临床获益的报道有限。目前特大型肿瘤完全切除、重要组织器官保存、术中出血控制和头颈部软硬组织缺损重建等问题对临床医生仍极具挑战性。

本文对头颈部NF1-PN的临床表现、诊断方法、治疗进展与挑战进行分析总结;提出治疗目标和原则,为同行提供参考。

1 头颈部NF1-PN的临床表现及诊断

1.1 临床表现

头颈部NF1-PN通常发生在单侧,沿一侧三叉神经和面神经等外周神经行走分布。所有患者在皮肤均可见到有多个颜色深浅不一的咖啡斑(cafe-au-lait macules, CALM)。由于头颈部解剖结构复杂,有众多重要的神经血管以及多个器官,视其受累部位、范围、深度而出现多种临床表现。头面部畸形是最常见的表现之一,肿瘤的不断生长可导致面部不对称、局部隆起变形,严重影响患者的外貌。在儿童期,体内激素水平变化以及细胞增殖活跃,肿瘤具有快速生长的生物学特性。随年龄增长,瘤体快速增大,范围也扩大,累及口腔可致舌体病变、颌骨畸形、牙颌错乱,出现咀嚼、吞咽和语言功能障碍;累及耳部、耳道、中耳和眼眶等可导致明显的颅颌面骨病变和颅颌面颈部畸形,患侧听力下降,甚至丧失;肿瘤累及眶区,眶区内推挤可导致眼球移位、视神经受压、视力下降甚至丧失^[11]。眼眶-眶周NF1-PN通常延伸到眼眶肌肉、鼻泪管和面部,有10%~22%的患者因斜视性弱视而视力丧失^[8]。当病灶出现较为严重疼痛、范围扩大和溃疡时,要警惕NF1-MPNST的可能。

患者还常伴随自卑、焦虑、抑郁等心理问题。有报告,这些儿童中61%可合并神经发育异常,如注意力缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactive disorder, ADHD)和自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)等^[12]。

1.2 影像学检查

1.2.1 核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 头颈部NF1-PN的MRI常选择口腔颌面部核磁共振(magnetic resonance, MR)平扫+增强+弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI),头颈MR平扫+增强+MR血管成像(MR angiography, MRA),全脊柱MR平扫+增强。

NF1-PN可侵犯皮肤、肌肉、骨骼和神经系统。MRI显示肿瘤为混杂组织结构,信号不均,T1WI上主要呈等信号,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;T2WI上主要呈稍高信号,增强扫描强化不均,DWI常常未见明显弥散受限。Fisher等^[5]归纳了多数学者先前分类系统,根据头颈部NF1-PN的MRI形态学特点提出了如下临床分型:①结节型(管状或球形或两者兼有的较小成分的混合)与弥漫型(侵犯周围软组织,缺乏任何可定义的几何形状);②局限型(局部的

神经)与丛状型(侵犯或涉及多条神经,成簇成串状排列);③浅表型(肌肉筋膜上方,局限于肌筋膜浅层的病灶,皮肤/皮下受累的肿瘤)与深层型(肌肉筋膜下方,浸润至肌筋膜深层的病灶)。MRI可以显示颅脑实质形态、信号有无明确异常;肿瘤有无累及眼眶内及视神经;乳突、外耳、中耳、内耳、海绵窦、桥小脑角区结构是否正常;舌体、咽旁间隙、颌面肌群、咽旁肌群及腮腺、颌下腺、舌下腺有无受累;有无颌面部骨质发育不良、变形或破坏;颈部和甲状腺有无异常。头颅MRA可以显示双侧前循环和双侧后循环血管有无明显异常。

目前认为MRI为首选的头颈部NF1-PN影像学检查项目,其对评估肿瘤的边界和浸润范围、深度以及与血管、神经的关系方面具有显著优势。NF1-PN的MRI临床分型,可以为患者的外科治疗方案提供非常有价值的信息^[13];同样在手术或药物治疗前后评估及疗效及预后评估方面也有重要价值。由于本病在眼部表现各不相同,虹膜Lisch结节和视神经胶质瘤是最常见的特征,MRI是眼部检查的必要手段。同样,MRI可作为新生血管性青光眼、星形胶质细胞错构瘤、脉络膜结节和视网膜血管异常筛查和监测的重要手段^[14]。

1.2.2 计算机断层扫描(computerized tomography, CT) 头颈部NF1-PN的CT常选择头颅和颈部CT平扫+增强、颅颌面骨三维CT(three-dimensional CT, 3D-CT)重建和CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)。头颅和颈部CT平扫+增强配合3D-CT重建技术能够较全面观察到颅颌面骨缺损畸形和/或存在破坏性病变情况,其中可以显示肿物侵犯眼眶壁、上颌骨额突、颧骨、翼外板、上牙槽骨、下颌支及下颌体、颞骨、蝶骨、枕骨、外耳道及中耳乳突以及牙齿情况。CTA可以显示大脑中动脉、大脑前动脉、基底动脉;双侧颈总、颈内、右侧颈外、双侧椎动脉及右侧颈内静脉管壁走行及管腔有无明显狭窄。CTA可以对NF1并发假性动脉瘤患者作出早期诊断^[15]。3D-CT重建技术对头颈部颅颌面骨结构改变的治疗前评估和治疗方案制定有指导价值,可以辅助提高颅底手术的准确性^[16]。

1.2.3 ¹⁸F-脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层扫描(¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography, ¹⁸F-FDG-PET/CT, PET/CT) 接受¹⁸F-FDG-PET/CT检查患者静脉注射中位剂量为6.24 mCi的¹⁸F-FDG(范围:5.0~8.4;0.14 mCi/kg),

注射前需控制中位血糖水平为 5.18 mmol/L (范围: 4.2~6.9 mmol/L), 然后进行 PET 扫描。从 PET1 和 PET2 的感兴趣区域提取定量特征, 包括最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV-max)、总代谢肿瘤体积 (total metabolic tumour volume, TMTV) 和总病变糖酵解 (total lesion glycolysis, TLG) 等, 以评估代谢活动的变化^[17]。NF1-PN 可以转化为预后差的 MPNST, 患者在治疗前有必要作相关检查, 以排除恶性病变^[18]。PET/CT 检测 MPNST 的敏感性为 100%, 特异性为 77%, 并可用于肿瘤分期。有研究认为检测 MPNST 的最佳临界值按 ROC 曲线下面积的降序排列为: 通过将肿瘤内 SUV_{max} 除以健康肝脏的 SUV_{mean} 来计算肿瘤与肝脏比值 (tumour-to-liver ratio, T/L) > 2.5, SUV_{max} > 4.5, TLG > 377, TMTV > 88 cm³。PET/CT 代谢参数 TLG 和 TMTV 可预测患者的 MPNST 并预测总体生存率^[19]。可以认为 PET/CT 能在早期可靠鉴别 MPNST 与良性肿瘤。

1.2.4 多普勒超声检查 (Doppler ultrasonography, DUG) NF1 患者常伴发动脉瘤和假性动脉瘤或主动脉、肾和肠系膜循环狭窄等^[20]。当这些患者出现不明原因的肿胀、出血或搏动性肿块, 应考虑 NF1 相关的血管病变可能。定期进行临床评估和包括 DUG 和 CTA 是必要的, 早期发现和及时处理这些相关的血管病变可以降低破裂和并发症的风险^[21]。

1.3 病理诊断

头颈部 NF1-PN 大体标本可见皮肤色素沉着, 皮下脂肪见结节状肿物, 切面灰白色, 实性, 质稍韧, 可见肿瘤浸润横纹肌。神经束呈弥漫性扩大, 每个神经束都被神经束膜包围。它通常涉及一条大神经和神经丛, 形成“一袋蠕虫”的外观^[5]。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 蛋白 (S100 calcium binding protein, S100) 和 SOX10 (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)^[22]。

NF1-MPNST 病理特征表现为肿瘤境界欠清, 呈浸润性生长; 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深染, 有一定程度多形性, 核分裂象活跃, ≥ 3 个/10 高倍视野 (high power fields, HPF), 高级别肿瘤可伴有坏死; 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^[18]。非典型神经纤维瘤 (atypical neurofibromas, AN) 是 NF1-PN 和 NF1-MPNST 的一种中间状态, 表现为细胞肿瘤异型性、神经纤维瘤结构丧失、细胞丰富和/或有丝分裂活性 > 1/50, 但 < 10/10 HPF^[18]。

1.4 基因检测

基因检测用于识别 *NF1* 基因的致病性或可能的致病性变异, 为 NF1-PN 诊断提供了更精准的依据。当临床体征不典型时, 基因检测可发现 NF1 基因的突变, 有助于早期确诊。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南, 基因检测结果需结合临床症状进行综合判断。

基因检测方法包括采集患者及其亲属的外周血样本, 提取基因组 DNA 对候选基因 *NF1* 进行下一代测序 (next-generation sequencing, NGS), 或/和取新鲜冷冻肿瘤组织提取肿瘤 DNA, 进行全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES), 检测结果进行 Sanger 测序验证, 以鉴定致病性 *NF1* 基因变异。

Chen 等^[11]采集 2 例符合 NIH 制定的 NF1 临床诊断标准患者的外周血样本, 提取基因组 DNA 进行 NGS, 以鉴定致病性 *NF1* 基因变异。检测到两种致病性错义变体 (pathogenic missense variants, PMV), 即病例 1 中 *NF1* 基因外显子 38 中的 c.5609G > A (p.Arg1870Gln), 以及病例 2 中 *NF1* 基因第 35 外显子中的 c.4600C > T (p.Arg1534*), 并通过 Sanger 测序得到验证。鉴于 PMV 不存在于人口数据库中 (gnomAD 数据库无频率), 等位基因在总人群中的频率为 0.000 007 957, 在东亚人群中为零^[23]。根据 ACMG 标准, 以上 2 个病例的两种 PMV, 完全符合国际神经纤维瘤病共识组修订后的 NF1-PN 诊断标准^[24]。该基因检测结果也为 NF1-PN 患者今后基因治疗决策提供重要参考资料。

Lee 等^[25]发现 *NF1* 基因中的 c.1748A > G 突变被认为是剪接突变, 用 A 替代 G 产生一个隐性剪接位点, 导致 mRNA 转录物中 27 bp 的缺失, 导致 NF1 相关下游信号分子通过 RAS 激活表达增加, 诱导细胞增殖和潜在的肿瘤形成。认为有明确基因变异

部位类型有利于在分子水平上治疗和管控该疾病。

Veres 等^[26]对 70 例符合 NIH 制定的 NF1 临床诊断标准患者进行了基因检测,检出率为 82.8%,检测到 45 种致病性变异(pathogenic variants),其中 17 种移码(frameshift)、11 种无义(nonsense)、8 种剪接位点(splice-site)、4 种错义突变(missense mutations)和 5 种拷贝数变异(copy number variations)。对于符合临床诊断的临床体征典型或不典型的患者,基因检测可发现 *NF1* 基因的突变,有助于早期确诊。

通过采集患者及其亲属的外周血样本,提取基因组 DNA 进行 NGS,在患者及其女儿的 *NF1* 基因外显子 34 中检测到一种新的移码变体 c.4508c.4509delAT(p.Asn1503fsTer26),而在其他家庭成员中均未检测到。认为该移码变体可能是该家族 NF1 的基础,这一发现扩大了 *NF1* 基因致病突变的范围,有助于遗传咨询和产前诊断^[27]。有学者对 29 例符合 NF1 临床标准的患者进行了 WES,其中 25 例患有涉及 *NF1* 基因的种系致病性/可能致病性变异。在编码区和非编码区中鉴定出 5 个新的和 20 个已知的变异。认为基因检测对于 NF1 的肿瘤监测和遗传咨询具有重要作用^[28]。

1.5 诊断标准

1987 年美国 NIH 制定的 NF1 临床诊断标准为,如果出现以下两种或多种情况,则符合 NF1 的诊断^[29]:①全身 6 处或以上咖啡斑(cafe-au-lait macules, CALMs),青春期前最大直径超过 5 mm,青春期后最大直径超过 15 mm;②2 处及以上任何类型的 NF 或 1 处 PN;③腹股沟区或腋窝处出现雀斑(freckling);④视神经胶质瘤(optic glioma);⑤2 个或以上 Lisch 结节/虹膜错构瘤(iris hamartomas);⑥骨病变,如蝶骨发育不良或长骨皮质变薄,伴有或不伴有假关节;⑦符合上述标准的 NF1 一级亲属(父母、兄弟姐妹或后代)。其他色素沉着障碍,如 Legius 综合征、McCune-Albright 或 Watson 综合征等可与 NF1 混淆。2021 年修订的 NF1 和 Legius 综合征诊断标准国际共识将“新的临床特征和基因检测”纳入了 NF1 诊断标准中^[24]。

2 头颈部 NF1-PN 鉴别诊断

Legius 综合征(Legius syndrome, LGS)通常被称为 SPRED1 相关 NF1 型样综合征,是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病。该疾病的发病率低于

NF1,估计出生患病率为 1/46 000~1/75 000^[30]。LGS 的诊断通常通过 WES 进行,检测 *SPRED1* 基因的变异。NF1 的修订标准纳入了新的临床特征和基因检测,旨在区分 NF1 和 LGS^[24]。McCune-Albright 综合征(McCune-Albright syndrome, MAS)是以多发性骨纤维结构不良,皮肤非隆起性 CALMs 和内分泌器官的功能紊乱为典型表现的一种临床综合征。患者可出现分泌雌激素的卵巢囊肿、CALM 和生长激素以及催乳素过量而出现促性腺激素非依赖性性早熟^[31]。Watson 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病,以 NF 相关症状为特征,包括 CALMs、神经纤维瘤、肺动脉狭窄及不同程度的智力发育迟缓。与 NF1 不同, Watson 综合征患者较少出现视路胶质瘤或 Lisch 结节,当有肺动脉狭窄为其特征性表现,需与 Noonan 综合征等疾病鉴别^[32]。

3 头颈部 NF1-PN 治疗

3.1 治疗目标和原则

手术治疗和/或药物治疗目标是控制头颈部 NF1-PN 患者瘤体体积,以免除或减轻头颈部畸形,器官功能障碍;消除或减轻瘤体压迫产生的疼痛等症状;预防和消除瘤体出血或瘤内的动脉瘤和假性动脉瘤破裂;有恶变为 MPNST 的影像学证据出现时采取综合治疗;提升患者生活质量及改善患者的心理状态。

头颈部 NF1-PN 患者的处理原则是最大限度地达到治疗目标同时降低医疗风险;早发现、早诊断和早干预;药物治疗在儿童期可以发挥较好作用,但应评估其禁忌证和患者存在的疾病(如某些心脏和眼科疾病等);手术适应证和手术范围需要根据肿瘤体积大小、位置、生长速度、影像学特征以及患者整体健康状况而定。肿瘤体积较小时进行手术干预,完全切除的机会更大,复发率也会降低。儿童期肿瘤不完全切除,肿瘤可能快速进展。当有瘤体体积过大、外观严重畸形、器官功能损失等症状,甚至出现危及生命的大出血,以及当有恶变为 MPNST 的影像学证据和病理确诊后,需采取综合治疗。手术治疗应该充分考量手术风险,可能出现的相关并发症,通过多学科团队(multidisciplinary team, MDT)制定相应的治疗决策以争取较多的治疗获益。

3.2 手术治疗

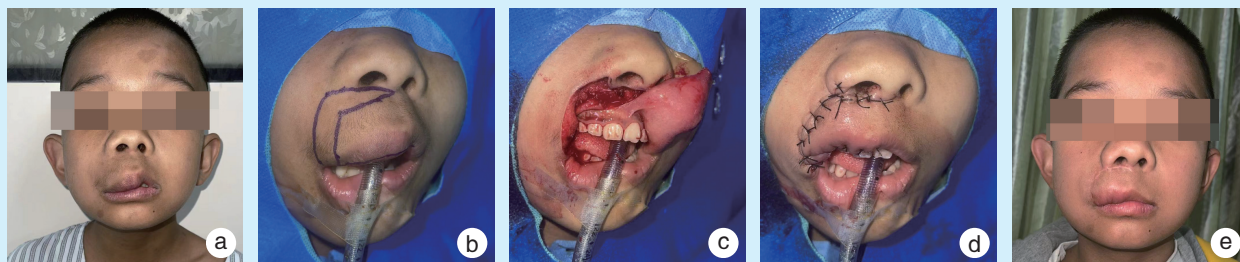
3.2.1 激光治疗 皮肤 CALMs 可以无需处理,当

严重影响美观时,可采取激光治疗。激光治疗可使75% CALMs 患者的总体清除率达到50%,43.3%患者的清除率达到75%。当观察不同的波长亚组时, QS-1 064-nm Nd: YAG 激光表现出最佳的治疗能力^[33]。

3.2.2 手术切除 头颈部 NF1-PN 的 MRI 临床分型为结节型、局限型和浅表型的患者进行手术干预是有价值的,外观可以获得较显著和较持久的改善^[34]。依据瘤体的切除率,手术方式可分为肿瘤完全切除 (complete tumor excision)、几乎完全切除 (near-total resection, >90%)、次全切除 (subtotal resection, 50%~90%) 和姑息性切除 (palliative resection, <50%)。Needle 等^[8] (1997 年) 报道,肿瘤完全切除、几乎/接近完全切除、次全切除和姑息性切除的病例中,在第一次手术后肿瘤出现进展 (progress) 分别为 20.0%、39.5%、44.6% 和 67.7%;完全切除和几乎/接近全切除的预后明显好于次全切除;10 岁或以下和 10 岁以上儿童在第一次手术后出现肿瘤进行性生长的病例占比分别为 60.2% 和 31.2%;认为年龄越大,出现进行性生长间隔时间会越长。手术引起的永久性神经并发症较常见,在 302 例手术中,有 14 例患者 (4.6%) 发生第七、第

八颅神经麻痹、声带、眼肌麻痹等永久性神经功能丧失。Hivelin 等^[35] (2010 年) 认为 NF1-PN 通常发生在单侧,可引起明显的半侧面部肥大畸形,采取病变部分切除的“面部美学单元 (facial aesthetic unit, FAU) 重塑 (remodeling)”,其手术设计是参照对侧 FAU 的形状大小,对病变侧 FAU 进行减少肿瘤体,试图达到双侧 FAU 的基本对称,获得可接受的功能和美容效果。他们对 33 例头面部 NF1-PN 患者进行了 FAU 重塑手术,手术中严格止血,手术前没有做血管造影、肿瘤动脉栓塞或制备自体血。在预先确定的模式下,FAU 重塑技术是可重复的,在功能和美容结果方面提供了更高的可预测性,对广泛的半侧面部病变进行手术,可以降低输血风险。有学者认为,由于儿童和青少年期肿瘤生长迅速,通常需要多次手术干预,才能控制和稳定肿瘤^[36]。有一双侧 NF1-PN 患者超出了 FAU 重塑技术的限制,做了 14 次减瘤手术后,仍然需要接受面部移植手术^[35]。

笔者认为, MRI 临床分型为局限型 NF1-PN 患者行 FAU 重塑手术后,美容效果是可以接受的 (图 1)。



a: multiple café-au-lait macules (CALMs) on the skin of the head and neck, and deformity of the right upper lip. b: design a facial aesthetic unit remodeling. c: partial resection of the lesions in the upper lip and the vermillion. d: surgery completed. e: 8 months after surgery, the cosmetic outcome is acceptable. NF1-PN: neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas

Figure 1 A 6-year-old male patient with NF1-PN underwent facial aesthetic unit remodeling

图 1 6岁男性 NF1-PN 患儿行面部美学单元重塑

有报告,4 例 MRI 临床分型为浅表型面颈部 NF1-PN 成功进行次全切除和全切除,手术后外观有了显著、持久的改善^[13],但是对 MRI 临床分型为弥漫型、丛状型或深层型的儿童头面部肿瘤手术干预的价值可能有限,外观改善一般也不持久,临床上发现单次手术甚至多次部分手术切除往往难以控制肿瘤进展。1 例 13 岁的头颈部 NF1-PN 男性患儿接受了两次部分肿瘤切除术,肿瘤不但未

得到控制,反而出现“疯狂”的进展。该患儿 2 岁时头部和颈部出现多发 CALMs,肿瘤累及多个面部 FAU 如额头、眼睑、眼眶、颊部、上下唇和颈部 (图 2a); CT 显示肿瘤侵犯眼眶,导致眼球突出和视力丧失 (图 2b)。接受了包括眶内容物在内的多个面部 FAU 近全切除或次全切除 (图 2c~2e)。6 岁时由于肿瘤明显进行性生长, MRI 评估年体积增加大于 20% 以上,患者又接受第二次手术,行上唇和脸颊

的部分切除术(图2f~2j),第二次手术后6个月,美容结果可以接受(图2k、2l)。到了13岁时,即第二次手术后6年,患者的肿瘤已经出现“疯狂”进展,波及多个面部FAU包括右额、鼻、眼睑、颊部、上下

唇、舌体、颊部、耳廓和颈部(图2m、2n);口腔全景放射线照片显示上颌骨和下颌骨变形和缩小畸形,以及牙颌错乱(图2o)。



a: at two year of age, the boy had multiple CALMs on the head and neck, with the tumors involving multiple FAU, such as the forehead, eyelids, orbit, cheeks, upper and lower lips, and neck. b: CT shows tumor invasion into the orbit causing exophthalmos and loss of vision. c & d: near-total or subtotal resection was performed on lesions in the forehead, eyelids, orbit, and cheeks. e: specimen. f & g: at six years of age, the patient's tumor represented obvious progress. h-j: the patient underwent palliative resection of the upper lip and cheeks. k & l: 6 months after the second surgery, the cosmetic outcome is acceptable. m & n: at 13 years of age, 6 years after the second surgery, the patient's tumor showed "swift" progression in the right forehead, nasal, eyelids, cheeks, upper and lower lips, mental, auricle, and neck unit. o: oral panoramic radiography shows deformation and reduction of the maxilla and the mandible, as well as dental malocclusion. FAU: facial aesthetic units. NF1-PN: neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas

Figure 2 A 13-year-old male patient with NF1-PN of the head and neck underwent partial tumor resection twice, but the tumor was uncontrolled and is swiftly progressing

图2 13岁男性头颈部NF1-PN患儿接受了两次部分肿瘤切除术,肿瘤未得到控制,并呈“疯狂”进展

可以认为儿童期累及头颈部的肿瘤的控制极具挑战性。该患者虽然经二次手术和正在接受SMT治疗,肿瘤依然不能控制,待患者成年后再进行手术治疗。

当肿瘤从颅底延伸到纵隔时,通常被认为是不可手术的,只能通过锁骨和胸骨截骨入路,解剖臂丛神经以及术中神经进行监测,切除头颈部肿瘤^[37]。头颈部NF1-PN可以导致的下颌骨缺损和畸形,可随着时间的推移而扩大。原则上成年后

可进行不对称骨性下颌的矫正手术和下颌骨缺损的颌骨重建手术,以改善患者的外形和口腔功能^[38]。

3.2.3 手术切除和组织瓣修复 有报道,9例四肢和躯干大小为12 cm×9 cm至60 cm×70 cm的大型NF患者行根治性切除术,术中失血量高达2 600 mL;其中2例采用股前外侧游离皮瓣修复切除手术后的缺损,植皮修复7例中有4例患者出现部分皮肤坏死,需要多次更换敷料和用邻近的存活皮肤修复

坏死区域。在12~39个月随访期间,没有发现肿瘤复发,认为大型肿瘤根治性切除的治疗是有效的^[39]。该报告显示,有些病例的手术出血量大,皮片覆盖切除术后创面,植皮修复的皮肤坏死率高达57.1%(4/7)^[39]。

巨大头颈部NF1-PN手术治疗面临巨大挑战,原因在于其解剖结构复杂,器官外形和功能非常重要;MRI临床分型常常为弥漫型、丛状型和深层型;手术范围广难度大,肿瘤组织中含大量畸形血管,血供非常丰富,手术切除时创面大,手术过程中难以有效控制的大出血;需要选择足够大的成活率高的组织瓣修复缺损等。治疗的对策为重要解剖结构和器官需要尽可能保全或部分保存,头面颈部肿瘤手术尽量达到“几乎完全切除(>90%)”;手术中有效控制出血和围手术期辅助技术应用确保能够达到肿瘤几乎完全切除;选择足够大的且成功率高的带蒂或游离组织瓣修复重建头面颈部缺损。

1例男性头面部NF1-PN患者,11岁时做过肿瘤姑息性切除(图3a、3b),之后肿瘤不受控制。7年后(18岁)患者右侧头面部多个FAU如头、额、颞、颧、下眼睑、颊部呈现快速进展(图3c、3d)。头颅和颈部CT平扫+增强配合3D-CT重建技术发现肿瘤还累及右侧眼眶、咬肌、腮腺、颧弓及右侧额顶颞骨(图3e、3f)。

MRI显示双侧大脑半球对称,脑灰白质分界清楚,脑实质内未见异常密度影。脑室系统、脑池大小及形态未见异常。脑沟、脑裂未见增宽或加深。小脑、脑干大小、形态及密度未见异常。中线结构居中,未见偏移。临床上患者没有自卑、焦虑、抑郁等心理问题。MDT制定的治疗决策如下,预防性气管切开术;保留右侧眉毛区、眼睑及眼眶内容物,头部、前额和脸颊肿瘤全切除术(图3g、3h);用延长垂直下斜方肌岛状肌皮瓣(*extended vertical lower trapezius island myocutaneous flap*, eVLTIMF)修复头颈部巨大缺损^[40-42](图3i、3j);患者没有基础疾病,血红蛋白156 g/L,符合自体输血条件,术前采集自体2 U浓缩红细胞备用;在肿瘤边缘正常皮肤切开,用头皮夹钳夹头皮创缘,使用Harmonic ACE+7剪在高级止血模式下将肿瘤与深层组织分离面和制备eVLTIMF。手术按已定的手术方案顺利完成(图3k、3l)。切除的肿瘤大小为23 cm × 16 cm,制备eVLTIMF大小为25 cm × 15 cm,病者失血大约800 mL,手术中回输约2 U自体红细胞,避免输

注异体血,手术时间为220 min。手术过程短、出血少、不需要输异体血,无严重并发症和患者恢复快。手术后18个月复查,没有发现肿瘤复发,眶内肿物没有明显增大。颅面外形理想,肩臂功能无明显影响(图3m~3o)。

Chen等(2025年)报告^[11],两例NF1-PN男性患者,1例28岁,另1例25岁,分别为左头颈部巨大肿瘤,大小为23 cm × 19 cm × 17 cm,累及眼眶、耳道,导致左眼失明和外耳道闭锁和右头颈部肿瘤大小为17 cm × 15 cm × 6 cm。分别做了5个和4个FAU重塑,同时几乎完全切除头颈部肿瘤,分别采用大小为30 cm × 15 cm和25 cm × 15 cm的eVLTIMF进行缺损重建。ECOG体能状态评分(*eastern cooperative oncology group performance status*, ECOGPS):术后8周从3级(严重功能障碍)恢复至0级(正常活动)。术后6个月做的华盛顿大学生活质量(*University of Washington quality of life*, UW-QOL)包括吞咽、咀嚼、言语和生活质量问卷评分,结果显示患者生活质量提高了40%,分别达到60%和80%;吞咽、咀嚼和说话功能恢复到术前状态。肩关节活动度:术后6个月旋转评分2~3分(无显著功能影响);eVLTIMF修复NF1-PN全切除和FAU重塑后的缺损,可以改善外观、功能和心理社会结果。该技术安全、高效、资源节约且易于实施^[43]。

由于肿瘤相关的动脉发育不良和肿瘤侵犯静脉,血管脆性增加等因素,大量失血是术中一种已知的危及生命的并发症。围手术期辅助技术包括术前采集自体浓缩红细胞,手术中回输自体红细胞和手术中使用Harmonic ACE+7。前者可为患者术前储备一定量的血细胞;也可以为稀有血型及因输血产生同种抗体导致配血困难的手术患者解决血液来源问题;该技术具有节约血液资源和避免输注异体血可能引起的不良反应、经血传播疾病等优点。后者在切除巨大肿瘤以及制备eVLTIMF过程中能显著减少出血,缩短手术时间和降低血肿发生^[44]。当颅颌面部出现大量致命出血,可由肿瘤引起,也可以瘤内的血管病变包括动脉瘤和假性动脉瘤破裂导致,需要对颈外动脉进行紧急选择性血管造影,以确定有问题的动脉,然后用可拆卸线圈和Onyx-34的组合选择性栓塞治疗^[45-46]。

3.2.4 手术切除和复合组织同种异体移植(*composite tissue allotransplantation*, CTAT) 法国Devauchelle等^[47](2006年)首先报道,成功将1例脑死亡女性的面部下三分之二复合组织移植到另



Figure 3 A 18-year-old male patient with NF1-PN in the head and neck region underwent near-total resection, and an eVLTIMF was used to repair the head and major facial defect

图3 18岁男性巨大头颈部NF1-PN患者,肿瘤达到几乎完全切除,用垂直下斜方肌岛状肌皮瓣修头面部巨大缺损

1例被狗咬伤导致鼻子、上唇和下唇、颈部以及双侧颊部完全缺失的38岁女性患者,功能和美学结果令人满意^[48]。Lantieri等^[49](2008年)表示受到“2007年在巴黎成功进行了面部CTAT的鼓舞”,为1例接受双侧面部中下部的巨大NF1-PN根治性切除术的29岁男性患者,用CTAT修复面部下2/3,试图恢复面部的皮肤外观和功能,特别是控制眼轮匝肌和口肌的收缩。手术1年后,外观和功能非常好,移植区域感觉和运动神经重建成功。但是术后第28天和第64天发生了两次临床排斥反应。第二次发作与巨细胞病毒感染有关。两次发作均顺利缓解,没有进一步排斥反应的临床症状,使减少免疫抑制治疗成为可能。Gomez-Cia等^[50](2011

年)报告,1例曾经接受过17次(也有报道14次^[35])手术干预的35岁男性患者行双侧巨大面部下NF1-PN根治术后,用CTAT(捐赠者死于心脏病)重建双侧巨大面部下2/3。不幸的是手术过程中出现了无法控制的出血,输注了24 U浓缩红细胞、1 500 mL新鲜血浆、血小板200 mL和7 g纤维蛋白原;患者在手术后第7天需要进行再次手术,以清除复合组织同种异体移植右侧的大面积血肿,又输注了3 U浓缩红细胞、1 000 mL新鲜血浆和血小板200 mL。

有学者认为开展双侧面部中下部的巨大NF1-PN根治性切除术后,用CTAT修复面部手术的风险效益比似乎还是令人满意的,但是只能在罕见和特定病例中进行^[50]。自2008年至今,只见到2例

报道,开展此项技术将面临如下挑战:如何确定CTAT的NF1-PN患者适应证;如何获得与候选手术患者匹配的CTAT供体;如何控制围手术期大量出血和维持患者生命体征正常;如何确保抗排斥反应的免疫抑制治疗有效;如何监测移植排斥反应以及如何做出相应处理;如何评估长期免疫抑制应用导致良性肿瘤恶性转化可能性;如何处理患者心理和社会再融合的问题。高昂的手术费和需长期应用的免疫抑制剂所产生的医药费等也是必须面对的大问题。

3.3 药物治疗

3.3.1 司美替尼(SMT) 丝裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase, MEK)是Ras/Raf/MEK/ERK信号通路的重要组成部分之一,为细胞生长、分化和发育传递信号^[51]。因而,MEK被认为是治疗癌症的潜在治疗靶点,通过抑制MEK靶向抑制Ras通路是一种合理的肿瘤治疗方法^[52]。Gross等^[10]提出针对无法手术的PN患者使用一种可诱导肿瘤缩小的口服选择性MEK抑制剂SMT,SMT是美国食品药品监督管理局批准的第一种用于治疗3岁及3岁以上伴有症状且无法手术的NF1-PN儿童患者的药物^[53]。推荐剂量为25 mg/m²,每日2次。有报告显示,70%用药患者观察到有部分缓解,并且,80%患者疗效持续大于1年,在大多数患有NF1-PN的受试者中,它可以有效地缩小PN,没有出现新的PN相关症状,同时肿瘤相关疼痛强度下降,这表明SMT治疗可能会预防NF1-PN相关疾病的发展^[10]。据1项Ⅱ期临床试验,招募50例有症状无法手术NF1-PN患儿,在28 d周期内每日2次接受25 mg/m²的SMT治疗,每4个周期至少进行1次肿瘤体积MRI和临床评估,包括疼痛、生活质量、功能和畸形。结果显示70%患者有部分反应,56%有至少1年的持续反应和患者肿瘤疼痛强度明显减轻,功能和生活质量得到改善。然而,许多问题仍然存在,特别是SMT开始治疗的最佳时间^[54]。

Passos等^[55](2024年)报告,用SMT治疗(包括手术和非手术)54例皮肤NF和NF1-PN患者,中位年龄为16.4岁(4.5~58.0岁),治疗前进行了PET/CT检查,排除了恶性病变,治疗前后用MRI评估临床疗效。其效果分别为病情稳定(58.8% vs. 54.3%)、部分缓解(29.4% vs. 28.6%)、疼痛改善(58.8% vs. 37.1%)、畸形(17.6% vs. 20.0%)和功能(17.6% vs. 20.0%)。结果表明,使用SMT再行手术干预可以

有效控制NF1-PN。有报告,手术减压联合随后用SMT治疗6个月后使1例患有巨大脊柱PN患者的临床症状得到显著改善^[56]。

对肿瘤组织进行单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNAseq),这种在单细胞水平上量化对SMT药物反应的技术,可以揭示单细胞水平上对SMT的不同敏感性。这一发现解释了SMT对NF1临床试验中出现的部分反应,并证明了收集scRNAseq数据对NF1精准肿瘤学试验研究和临床应用有较高价值^[57]。

该药的副反应较小,但是发生率较高,常见皮疹、腹泻、肌酸激酶升高,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^[24]。

由于不同年龄段儿童青少年的生理特征和疾病状态存在差异,为了提高治疗效果,减少副作用,需要确定给药的最佳起始年龄药物剂量;理想的治疗时间、反应的持久性和持续靶向抑制的长期不良事件尚不清楚。SMT治疗的总体成本,包括药物本身价格、治疗过程中的相关检查费、可能出现的不良反应处理费等依然需要关注。

3.3.2 米达美替尼(mirdametinib, MMT) MMT是一种口服MEK1/2小分子抑制剂,MEK1/2蛋白是细胞外信号相关激酶(ERK)通路的上游调节剂。在体外,MMT抑制MEK1和MEK2的激酶活性以及ERK的下游磷酸化。NF1-PN的药物疗效有限,特别是对成年患者,1项Ⅱ期b试验(ReNeu)在58例成人患者(≥18岁)和56例儿童患者(2~17岁)患者中进行,患者接受MMT口服混悬剂(2 mg/m²,每日2次,最大4 mg,每日2次)治疗,利用MRI评估肿瘤体积确认客观反应率(objective response rate, ORR),即在24个周期的治疗阶段,连续扫描目标PN体积比基线减少≥20%的患者比例。结果显示在24个周期的治疗阶段,41%(24/48)成年患者和52%(29/56)儿童患者中存在客观反应;此外,在长期随访中,2名成人和1名儿童证实了反应。成人PN体积最佳反应的中位数(范围)为41%(13%~90%),儿童为42%(48%~91%)。两个队列都报告了患者或父母代理报告的最严重肿瘤疼痛严重程度、疼痛干扰和健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQOL)结果指标具有临床意义的显著改善,这些指标从早期开始并在治疗期间持续。最常见的治疗相关不良事件是成人的痤疮样皮炎、腹泻和恶心,以及儿童的痤疮样皮炎、腹泻

和甲沟炎。这是迄今为止报告的最大的多中心 NF1-PN 临床试验 (ReNeu) 中, MMT 治疗通过盲态独立中心评估 (blinded independent central review, BICR) 显示出显著的 ORR, 肿瘤体积持久性减少, 疼痛和 HRQOL 持续改善, 药物在成人和儿童中耐受性良好^[58]。2025 年 2 月, 美国食品药品监督管理局已批准其 MEK 抑制剂 MMT, 用于治疗患有 NF-PN 且无法完全切除的成人和 2 岁及以上的儿童患者。欧盟目前正在审查 NF1-PN 中 MMT 的上市许可申请^[59]。

3.4 放射治疗

至目前为止, 放射治疗 PN 的证据仅限于回顾性研究。放射治疗使用的生物学原理是从治疗类似的良性肿瘤 (包括神经鞘瘤和脑膜瘤) 中推断出来的。使用立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 治疗良性脊柱肿瘤 (如脊椎脑膜瘤、神经鞘瘤和神经纤维瘤) 的系列研究主要包括成年人, 只有少数 NF1 患者, 并且没有具体说明是否包括 PN 患者。在 NF1-PN 中使用放射治疗的主要问题是, 放射治疗诱导肿瘤恶化为 MPNST; 放射治疗可能会加剧 NF1 患者的潜在血管病变, 而 NF1 患者是血管病变的高危人群。因此, 在推荐使用放射治疗之前, 应考虑有关所有治疗方案的多学科意见, 包括切除、全身治疗和临床试验, 并仔细权衡风险效益比^[5]。

3.5 基因治疗

基于 CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated 9) 基因组编辑已成为治疗人类遗传疾病 (包括心血管疾病、神经系统疾病和癌症) 最有前景的工具之一^[60]。用 CRISPR/Cas9 从人类诱导多能干细胞中产生杂合和纯合 NF1 系, 研究与 NF1 相关的骨缺陷, 探讨 NF1 的分子机制, 期望发现新的治疗策略^[61]。该技术在细胞和动物模型中展现出强大的基因编辑能力。在细胞层面, CRISPR/Cas9 能够精准地识别并修复 *NF1* 基因突变, 使大部分细胞的 NF1 基因序列恢复正常, 有效恢复对肿瘤抑制功能。在动物实验中, 治疗效果更为显著。随着技术的不断进步, CRISPR/Cas9 技术有望成为一种有效治疗 NF1-PN 的手段; 也可以通过对高危人群进行基因检测, 提前发现 NF1 基因突变, 并利用 CRISPR/Cas9 技术进行干预, 有望降低神经纤维瘤病的发病率。该技术未来的研究方向应提升精准性与安全性。在精准性方面, 可通过优化 sgRNA 的设计,

使其能更精准地识别目标基因序列; 还可开发新型的 Cas 蛋白, 增强其对特定 DNA 序列的亲合力和特异性。在安全性上, 可探索新的递送系统, 开发更高效、低免疫原性的纳米载体, 将 CRISPR/Cas9 系统精准递送至目标细胞。建立实时监测机制, 接受伦理审查和监管。在基因编辑过程中实时监控编辑效果和潜在的脱靶事件, 以免正常基因功能受损和新的肿瘤发生等。

4 NF1-MPNST 的治疗

NF1-MPNST 是一种侵袭性肉瘤亚型, 约占所有软组织肉瘤的 10%。其预后不良, 五年生存率为 21%^[62]。头颈部 NF1-MPNST 的诊断、治疗和复发方面存在挑战。目前, 其治疗原则与软组织肉瘤的治疗相似。Bini 等^[63]报告 (2024 年) 报告, 对 24 例成年头颈部肉瘤 (其中 2 例为 MPNST) 患者行手术治疗, 包括上颌骨切除术、下颌骨切除术、颅骨切除术、腮腺切除术、头皮切除术、面部皮肤切除术等切除术。采用游离肌瓣/皮瓣 (9 例), 带蒂肌皮瓣或局部皮瓣 (15 例) 进行修复重建, 尽管可以实现可接受的结果, 手术治疗仍然具有挑战性。大多数病例在术后进行了放射治疗, 在平均 15 年的随访期内, 11 例患者无肿瘤生存。作者认为, 头颈部肉瘤广泛切除后选择恰当的组织瓣重建, 然后辅以放射治疗或化学治疗, 可以改善预后和生活质量。有学者对 57 例口腔颌面部 MPNST 采用 Cox 回归和 Kaplan-Meier 方法评估, 发现病变多出现于中年, 下颌骨占 31.6%, 男女比例为 1.1:1。这些患者大多有症状, 平均出现肿瘤转变化时间为 9.6 个月; 手术切除加辅助治疗是主要方法; 有 39.6% 的病例复发; 区域转移和远处转移分别占 28.3% 和 26.7%; 2 年累积生存率为 55%; 认为局部侵袭性和转移是这种肿瘤的常见结果^[64]。

5 小 结

头面颈部是 NF1-PN 肿瘤最常发生部位, NF1-PN 生长快, 可侵蚀周围组织器官, 造成严重的头面颈部畸形, 器官功能障碍或丧失。目前该病已有明确诊断标准和鉴别诊断方法, 手术治疗仍然是重要的治疗手段, 但需要认真考虑接受手术的肿瘤大小、范围和年龄等因素。目前临床仍具有以下挑战: 特大型肿瘤完全切除, 重要组织器官保存, 术中出血控制和头颈部软硬组织缺损重建等。目前 MEK 抑制剂 SMT 在部分儿童期肿瘤获得较

好疗效,MMT在治疗成人和儿童肿瘤初步显现疗效。建议对MEK抑制剂SMT开展大规模前瞻性多中心临床研究;进一步探索CRISPR/Cas9基因治疗等。

【Author contributions】 Chen WL wrote original draft, and was responsible for clinical case treatment and data collection. The author read and approved the final manuscript submitted.

参考文献

- [1] Latham K, Buchanan EP, Suver D, et al. Neurofibromatosis of the head and neck: classification and surgical management[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 135(3): 845-855. doi: 10.1097/PRS.0000000000000960.
- [2] Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 799-811. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.
- [3] Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients[J]. *Science*, 1990, 249(4965): 181-186. doi: 10.1126/science.2134734.
- [4] Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5850. doi: 10.3390/ijms22115850.
- [5] 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.
- [6] 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/nyo067.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Somatilaka BN, Sadek A, McKay RM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation[J]. *Oncogene*, 2022, 41(17): 2405-2421. doi: 10.1038/s41388-022-02290-1.
- [10] 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.
- [11] Chen WL, Zhou B, Huang ZX, et al. Trapezius island myocutaneous flap for head, neck, and facial reconstruction in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas[J]. *J Craniofac Surg*, 2025, 36(1): 191-195. doi: 10.1097/SCS.00000000000010700.
- [12] Rietman AB, Oostenbrink R, Bongers S, et al. Motor problems in children with neurofibromatosis type 1[J]. *J Neurodev Disord*, 2017, 9: 19. doi: 10.1186/s11689-017-9198-5.
- [13] Friedrich RE, Schmelzle 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.
- [14] Alsakran WA, Alyousef N, Alhawsawi AA, et al. An atypical finding of peripheral retinal ischemia and neovascularization in neurofibromatosis type 1: a case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(12): e75154. doi: 10.7759/cureus.75154.
- [15] Kobayashi T, Iinuma S, Hashiguchi H. Radial artery pseudoaneurysm with cutaneous manifestations in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. *Cureus*, 2025, 17(1): e76907. doi: 10.7759/cureus.76907.
- [16] Lv W, Zheng K, Zhang L. Three-dimensional CT reconstruction-guided percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia[J]. *J Clin Neurosci*, 2024, 125: 120-125. doi: 10.1016/j.jocn.2024.05.012.
- [17] Chen WL, Zhou B, Huang ZX, et al. Detecting recurrent disease and surgical outcomes in patients with locally advanced tongue cancer after multimodal treatment using ¹⁸F-FDG-PET/CT[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2024, 125(3): 101673. doi: 10.1016/j.jormas.2023.101673.
- [18] Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, 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.
- [19] Van Der Gucht A, Zehou O, Djelbani-Ahmed S, et al. Metabolic tumour burden measured by 18F-FDG PET/CT predicts malignant transformation in patients with neurofibromatosis type-1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151809. doi: 10.1371/journal.pone.0151809.
- [20] Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 46(3): 475-484. doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.055.
- [21] Negreira KE, Lichtenberger JP 3rd, Allais B, et al. Subclavian artery branch pseudoaneurysm rupture with massive hemothorax in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. *Chest*, 2020, 157(4): e103-e105. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.001.
- [22] 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. Group of Neurofibromatosis, Plastic and Reconstructive Surgery Society of Chinese Medical Association. Expert consensus for full course management of plexiform neurofibroma (2025 edition)[J]. *Natl Med J China*, 2025, 105(5): 331-345. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20240809-01824.
- [23] Ars E, Serra E, García J, et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(2): 237-247. doi: 10.1093/hmg/9.2.237.
- [24] Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation[J]. *Genet Med*, 2021, 23(8): 1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.

- [25] Lee JY, Kim ES, Kim SY, et al. The nature and pathological impact of the c.1748A > G variant of the neurofibromin 1 gene[J]. *Gene*, 2025, 952: 149381. doi: 10.1016/j.gene.2025.149381.
- [26] Veres K, Nagy B, Ember Z, et al. Increased phenotype severity associated with splice-site variants in a Hungarian pediatric neurofibromatosis 1 cohort: a retrospective study[J]. *Biomedicine*, 2025, 13(1): 146. doi: 10.3390/biomedicine13010146.
- [27] He Q, Jiang J, Yang J, et al. A novel mutation of the NF1 gene in a Chinese family with neurofibromatosis type 1[J]. *Am J Transl Res*. 2022;14(7): 5139-5145.
- [28] Srivastava P, Gupta S, Bamba C, et al. Neurofibromatosis type 1: clinical characteristics and mutation spectrum in a North Indian cohort[J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e23685. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23685.
- [29] Neurofibromatosis: conference statement[J]. *Arch Neurol*, 1988, 45(5): 575 - 578. doi: 10.1001/archneur.1988.00520290115023.
- [30] Chelleri C, Brolatti N, De Marco P, et al. Novel causative variants in Legius syndrome: SPRED1 genotype spectrum expansion[J]. *Am J Med Genet A*, 2024, 194(12): e63824. doi: 10.1002/ajmg.a.63824.
- [31] Nicolaides NC, Kontou M, Vasilakis IA, et al. McCune-Albright syndrome: a case report and review of literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8464. doi: 10.3390/ijms24108464.
- [32] Allen MJ, Sharma S. Noonan Syndrome[M/OL]. Treasure Island: StatPearls Publishing (2022-01-02) [2025-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532269/>.
- [33] Guo ZZ, Wang ZC, Wang D, et al. Laser treatment for Cafe-au-lait Macules: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 185. doi: 10.1186/s40001-023-01143-1.
- [34] Khajavi M, Khoshshirat S, Ahangarnazari L, et al. A brief report of plexiform neurofibroma[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(2): 256-260. doi: 10.1016/j.cupr.2018.01.007.
- [35] Hivelin M, Wolkenstein P, Lepage C, et al. Facial aesthetic unit remodeling procedure for neurofibromatosis type 1 hemifacial hypertrophy: report on 33 consecutive adult patients[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(4): 1197-1207. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d180e9.
- [36] Tahiri I, Bourial A, Lahlou W, et al. Strangled by his nerves-cervical plexiform neurofibroma with infantile spinal neurofibromatosis: case report in a 14 years old child[J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2023, 16: 11795476231164380. doi: 10.1177/11795476231164380.
- [37] Jackson IT. Management of craniofacial neurofibromatosis[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2001, 9(1): 59-75.
- [38] Friedrich RE, Kohlrusch FK, Hagel C. Facial diffuse plexiform neurofibroma-associated mandibular deformities: surgical interventions and monitoring of treatment results in a patient for over 40 years[J]. *Cancer Diagn Progn*, 2025, 5(3): 319-329. doi: 10.21873/cdp.10444.
- [39] 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.
- [40] Chen WL, Deng YF, Peng GG, et al. Extended vertical lower trapezius island myocutaneous flap for reconstruction of cranio-maxillofacial defects[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 36(2): 165-170. doi: 10.1016/j.ijom.2006.06.022.
- [41] Chen WL, Wang YY, Zhang DM, et al. Extended vertical lower trapezius island myocutaneous flap versus pectoralis major myocutaneous flap for reconstruction in recurrent oral and oropharyngeal cancer[J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E159-E164. doi: 10.1002/hed.23960.
- [42] Chen WL, Liu YM, Zhou B, et al. En bloc resection and reconstruction in patients with advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma and radiation-induced sarcoma of the head and neck[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 50(6): 711-717. doi: 10.1016/j.ijom.2020.04.022.
- [43] 陈伟良. 延长垂直下斜方肌岛状肌皮瓣修复重建大型头颈部缺损[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2023, 21(1): 1-10. doi: 10.19438/j.cjoms.2023.01.001.
- Chen WL. Reconstruction of large head and neck defects with extended vertical lower trapezius island myocutaneous flap[J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2023, 21(1): 1-10. doi: 10.19438/j.cjoms.2023.01.001.
- [44] Takaya K, Baba M, Kuranami M, et al. Usefulness of harmonic ACE+7 scalpel in breast reconstruction with extended latissimus dorsi flap: an open-label single institution pilot study[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2023, 11(8): e5163. doi: 10.1097/GOX.0000000000005163.
- [45] Miller J, Perotti V, Moore P. Massive spontaneous haemorrhage in a plexiform neurofibroma: a case report and discussion of the literature[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 80: 229-231. doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.024.
- [46] Jiang Y, Xu Z, Huang JX, et al. Endovascular embolization of spontaneous massive hemorrhage of a facial plexiform neurofibroma: case report and literature review[J]. *Brain Inj*, 2022, 36(6): 810-816. doi: 10.1080/02699052.2022.2077986.
- [47] Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, et al. First human face allograft: early report[J]. *Lancet*, 2006, 368(9531): 203-209. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68935-6.
- [48] Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24): 2451-2460. doi: 10.1056/NEJMoa072828.
- [49] Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9639): 639-645. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61277-5.
- [50] Gomez-Cia T, Sicilia-Castro D, Infante-Cossio P, et al. Second human facial allotransplantation to restore a severe defect following radical resection of bilateral massive plexiform neurofibromas [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127(2): 995-996. doi: 10.1097/PRS.0b013e318200b00b.
- [51] Suryavanshi A, Vandana, Shukla YK, et al. MEK inhibitors in oncology: a patent review and update (2016 - present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2024, 34(10): 963-1007. doi: 10.1080/13543776.2024.2403634.

- [52] Gutmann DH, Blakeley JO, Korf BR, et al. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(4): 443-462. doi: 10.1517/13543784.2013.772979.
- [53] Anderson MK, Johnson M, Thornburg L, et al. A review of selumetinib in the treatment of neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(6): 716-726. doi: 10.1177/10600280211046298.
- [54] Gourd E. New therapy for children with plexiform neurofibromas[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): e238. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30206-0.
- [55] Passos J, Soares MP, Salgado D, et al. A single-center case study series assessing the effect of selumetinib use in patients with neurofibromatosis-related plexiform neurofibromas[J]. *Neurooncol Adv*, 2024, 6(1): vdae177. doi: 10.1093/oaajnl/vdae177.
- [56] Hartung TI, Kluwe L, Brembach F, et al. Case report: surgical decompression with subsequent selumetinib treatment leads to drastic clinical improvement in a patient with a large spinal plexiform neurofibroma[J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(12): 5585-5590. doi: 10.21873/anticancer.17385.
- [57] Bhandarkar AR, Bhandarkar S, Babovic-Vuksanovic D, et al. Precision oncology in neurofibromatosis type 1: quantification of differential sensitivity to selumetinib in plexiform neurofibromas using single-cell RNA sequencing[J]. *J Neurooncol*, 2024, 169(1): 147-153. doi: 10.1007/s11060-024-04711-5.
- [58] Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, et al. ReNeu: a pivotal, phase IIb trial of mirdametnib in adults and children with symptomatic neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibroma[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(6): 716-729. doi: 10.1200/JCO.24.01034.
- [59] Hoy SM. Mirdametnib: first approval[J]. *Drugs*, 2025, 85(7): 977-984. doi: 10.1007/s40265-025-02190-0.
- [60] Zhang B. CRISPR/Cas gene therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2459-2481. doi: 10.1002/jcp.30064.
- [61] Darle A, Mahiet T, Aubin D, et al. Generation of heterozygous and homozygous NF1 lines from human-induced pluripotent stem cells using CRISPR/Cas9 to investigate bone defects associated with neurofibromatosis type 1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1359561. doi: 10.3389/fcell.2024.1359561.
- [62] Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1[J]. *J Med Genet*, 2002, 39(5): 311-314. doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
- [63] Bini A, Derka S, Stavrianos S. Management of head & neck sarcomas in adults: a retrospective study[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2024, 52(8): 877-883. doi: 10.1016/j.jcms.2024.01.005.
- [64] Schuch LF, Kirschnick LB, de Arruda JAA, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the oral and maxillofacial region-a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2022, 28(8): 2072-2082. doi: 10.1111/odi.13982.

(编辑 张琳,曾曙光)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons

Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2025 by Editorial Department of Journal of
Prevention and Treatment for Stomatological Diseases

官网



【作者简介】 陈伟良,中山大学名医,二级教授,一级主任医师,博士生导师;国家重点临床专科(口腔颌面外科)学科带头人,广东省医学会颌面-头颈外科学分会首任主任委员,历任中山大学孙逸仙纪念医院口腔科主任,中山大学颅颌面外科中心主任;目前为广东省颅颌面畸形颌面外科矫治技术专家组组长,教育部学位与研究生教育评估专家,国家自然科学基金项目评审专家,国际口腔颌面外科协会会员,国际口腔癌协会会员,美国加州大学客座教授。1983年中山医学院口腔医学系毕业,2005年中山大学岭南(大学)学院高级工商管理班毕业,获h-EMBA学位;1998年与2003年分别在美国加州大学及澳大利亚皇家儿童医院做高级访问学者。Cancer、Oral Oncology、Head & Neck、International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery、《中华医学杂志》、《口腔疾病防治》和《中国口腔颌面外科杂志》等国内外著名科技期刊的审稿专家。在颅颌面-头颈良恶性肿瘤、颅颌面先天畸形的诊治及软硬组织缺损的修复、功能重建等方面有深入

的研究,造诣较深。在内窥镜微创治疗颅底咽旁肿瘤、挽救性治疗侵犯颅底颈动脉的晚期颅颌面-头颈恶性肿瘤、颈动脉体瘤以及头面颈部NF1-PN治疗方面,取得理想疗效,成果以论文形式在SCI期刊源上发表。应邀分别参加在美国、澳大利亚、希腊、荷兰、加拿大、英国、巴西、新加坡等国家召开的国际口腔癌学术会议和国际口腔颌面外科大会作学术成果报告,同时主持分会场学术活动。主持国家及省部级科研课题15项;目前在SCI期刊源上发表论文143篇;参编《头颈部血管瘤与脉管畸形》、《头颈部缺损修复与重建》等专著3部;获广东省人民政府科技成果奖3项;承担本科生教学工作,指导口腔颌面外科硕士研究生50多名、博士后和博士研究生30余名。