

# Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van symptomatische plexiforme neurofibromen bij neurofibromatose type 1

## Onderdeel van de modulaire richtlijn NF1

---

### Auteurs:

Afdeling neurologie: D.C. Noordhoek, dr. W. Taal; afdeling interne-oncologie: dr. A.W. Oosten; afdeling neurochirurgie: dr. A. Kleijn; afdeling oncologische heelkunde: dr. D.J. Grunhagen; afdeling radiologie: drs. D. Hanff, afdeling nucleaire geneeskunde: drs. L.H. Graven, dr. R. Valkema; afdeling pathologie: dr. R.M. Verdijk; afdeling radiotherapie: drs. I.M.N. de Pree.

Datum herziening: November 2023. Geldig tot: November 2025

Datum eerste versie: 7 augustus 2018

### Auteurs:

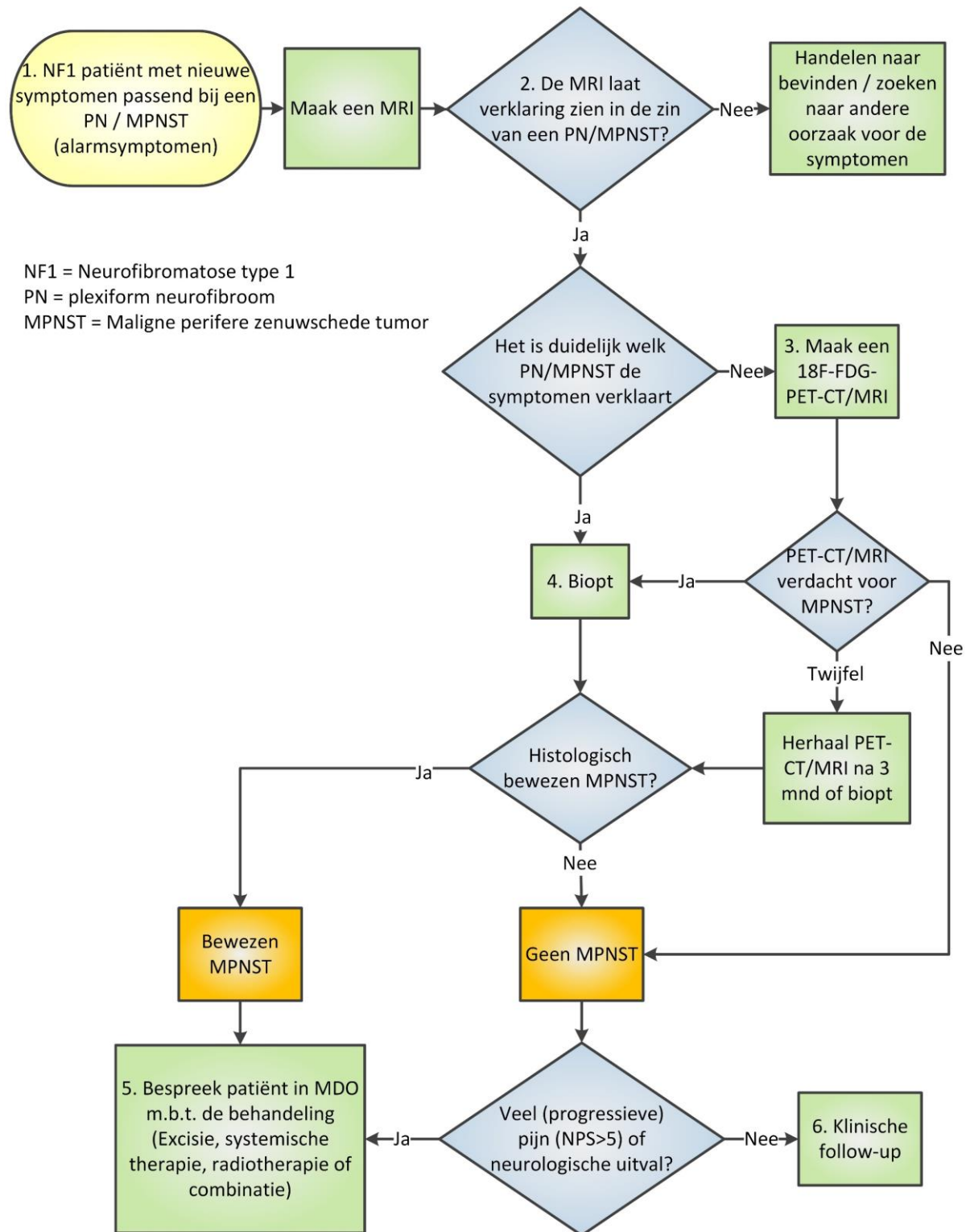
dr. M.H.T. van der Vaart, dr. W. Taal, prof.dr. S. Sleijfer, dr. B.S. Harhangi, dr. D.J. Grunhagen, dr. J.J. Visser, drs. L.H. Graven, dr. R. Valkema, dr. R.M. Verdijk, drs. I.M.N. de Pree.

Disclaimer: De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Flowchart

Symptomatische plexiforme neurofibromen bij NF1

Stroomdiagram diagnostiek



## Achtergrond

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een van de meest voorkomende neuro-genetische ziekten, met een incidentie van 1 op 3000. Neurofibromen zijn een van de meest voorkomende manifestaties van NF1. Neurofibromen zijn goedaardige tumoren die ontstaan uit de perifere zenuwschede. De neurofibromen zijn onder te verdelen in cutane neurofibromen, subcutane neurofibromen en plexiforme neurofibromen. Cutane neurofibromen zijn goedaardig en subcutane neurofibromen zijn over het algemeen goed te palperen.(1) De kans op maligniteit in een subcutaan neurofibroom is tevens klein(2). Derhalve zijn (sub)cutane neurofibromen niet opgenomen in deze module.

27% van de NF1-patiënten heeft een of meer plexiforme neurofibromen(3) en wanneer er standaard whole-body imaging zou worden verricht loopt dat percentage op naar rond de 50%(4, 5). Plexiforme neurofibromen geven vaak cosmetische problemen en kunnen aanleiding geven tot neurologische uitval en pijn(2). Malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST) ontstaan uit plexiforme neurofibromen en soms uit subcutane neurofibromen. Een patiënt met NF1 heeft een 8-12% life-time risico op een MPNST(6, 7). Bij patiënten met segmentale (mozaïek) NF1 kunnen ook MPNST's optreden, deze richtlijn is ook toepasbaar voor deze groep patiënten. Een microdeletie van de NF1-regio is een risicofactor voor het ontwikkelen van een MPNST(8). MPNST's zaaien snel uit en zijn voor een groot deel verantwoordelijk voor de 8-15 jaar kortere gemiddelde levensverwachting van NF1-patiënten(9, 10). Vijfjaarsoverleving met een MPNST is 44%(11). Vroege diagnose is bij een MPNST essentieel voor de overleving. Er is echter ook een risico op overmatige diagnostiek. Deze module van de richtlijn is bedoeld om de internationale ervaring te vertalen naar een lokale praktisch toepasbare benadering. Daarnaast is het doel om meer uniformiteit in deze benadering te brengen.

Er is in 2023 een nieuwe Europese richtlijn gepubliceerd over tumor surveillance bij patiënten met NF1 door het *European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes* (ERN GENTURIS)(12). De adviezen uit de Europese richtlijn zijn zoveel mogelijk geïntegreerd in deze lokale richtlijn.

## Bespreking flowchart

### 1. Bij welke klinische kenmerken is bij verdenking op een plexiform neurofibroom bij een patiënt met NF1 verder onderzoek noodzakelijk?

Er is op klinische grond verdenking op een symptomatisch plexiform neurofibroom bij de aanwezigheid van een pijnlijke diepe zwelling, pijn of neurologische uitval die te lokaliseren is op een zenuwplexus, zenuw of zenuwwortel.

Alarmsymptomen die kunnen wijzen op een maligne ontaarding van een plexiform neurofibroom zijn:

- nieuwe en steeds verder toenemende en uiteindelijk hevige pijn
- nieuwe progressieve neurologische uitval
- snelle toename van de omvang van een plexiform neurofibroom
- verandering in textuur van de tumor van zacht naar hard.(2, 6)

MPNST's ontstaan meestal in de romp of proximale extremiteiten. Een retrospectieve studie vond dat 38% van de MPNST's ontstond uit diepe tumoren zonder uitwendige tekenen van een plexiform neurofibroom. De locatie was in 76% in de romp of de zenuwplexus en 19% van de MPNST's ontstonden in het hoofd-halsgebied. Slechts 6% van de MPNST's ontstonden distaal aan een extremiteit.(6) Andere studies vonden dat 47-55% van de MPNST's bij NF1 in de romp zaten en 27-47% in de extremiteiten(13, 14).

In de nieuwe Europese richtlijn wordt geadviseerd om bij elke reguliere NF1 controle een klinische beoordeling te verrichten t.a.v. eventuele plexiforme neurofibromen, middels observatie, palpatie en neurologisch onderzoek. Een foto of video van het plexiform neurofibroom kan hierbij ook nuttig zijn(12).

**Level of evidence: 1**

## 2. Welke MRI-karakteristieken wijzen op een MPNST?

De MRI met contrast is de eerste stap voor diagnostiek naar eventuele maligne ontaarding van plexiforme neurofibromen. Uit een recente meta-analyse kwamen de volgende MRI-karakteristieken naar voren, die geassocieerd zijn met een MPNST.(15)

MRI karakteristieken	Sensitiviteit	Specificiteit
Niet scherp begrensd	0.52	0.94
Perilesioneel oedeem	0.65	0.95
Intratumorale cystevorming	0.48	0.86
Heterogeniteit T1	0.85	0.48
Heterogeniteit T2	0.78	0.52
Aankleuring	0.63	0.81
Onregelmatig van vorm	0.33	0.82
Lobulaire structuur	0.57	0.89
Afwezigheid target sign*	0.99	0.33
Afwezigheid split-fat sign**	0.76	0.44
Tumor grootte >5cm	0.72	0.85

\*: Een target sign betekent een T2 hyperintense rand rondom een centraal gebied van laag signaal en komt veel voor bij goedaardige plexiforme neurofibromen.

\*\* : Het split-fat sign betekent dat er op T1 gewogen beelden een vet signaal zichtbaar is rondom de tumor, in de lengte richting van de zenuw.

Zoals uit de tabel blijkt, is geen van deze karakteristieken sensitief en specifiek genoeg om een duidelijke uitspraak te kunnen doen over de kans op maligniteit. Om deze eigenschappen te kunnen vaststellen is tenminste een T1 en T2 (met vetsuppressie) gevoelige sequentie noodzakelijk. Ook de toevoeging van contrast is bijdragend. Naast kwalitatieve eigenschappen kunnen kwantitatieve eigenschappen (diffusion-weighted imaging (DWI)/apparent diffusion coefficient (ADC) en dynamic contrast enhancement(DCE)-MRI) ook helpen het onderscheid te maken tussen een plexiform

neurofibroom en MPNST, en deze zijn derhalve een goede aanvulling op het MRI-protocol.(16-20)

Toch is er in de meeste gevallen vervolg onderzoek middels een FDG-PET scan of een biopt noodzakelijk.

Wat betreft screening, adviseert de Europese richtlijn minimaal eenmalig een whole-body-MRI (WB-MRI) te verrichten bij de transitie van de kindergeneeskunde naar de volwassen NF1 zorg. Dit om de tumor load te bepalen als predictor voor het risico om een MPNST te ontwikkelen en op basis hiervan de frequentie van de follow-up te kunnen bepalen. In het Erasmus MC worden echter alle NF1 patiënten eens per 1 tot 3 jaar beoordeeld op de polikliniek en hiermee vervalt de toegevoegde waarde van de WB-MRI. Er is geen bewijs dat het verrichten van een WB-MRI MPNST's voorkomt of de overall survival verbetert. Daarnaast kan de mentale belasting en overdiagnostiek door toevallsbevindingen bij dergelijke beeldvorming niet onderschat worden.

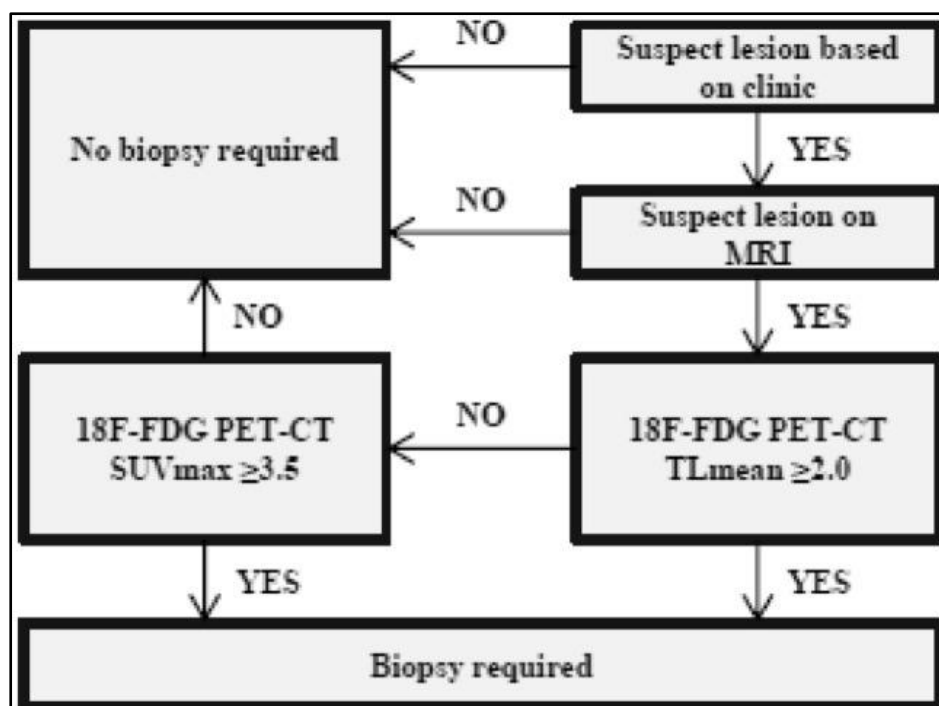
**Level of evidence: 1**

### 3. Wat is de rol van de 18-F-FDG-PET-CT of PET-MRI-scan?

De 18-F-FDG-PET-CT (hierna PET-CT) kan een belangrijke bijdrage leveren in het diagnostisch proces. De metabolische activiteit in de afgebeelde neurofibromen kan aanwijzing geven voor maligne ontaarding en het verdachte neurofibroom selecteren voor biopsie of resectie.

Er zijn verschillende studies gedaan naar bij welke "maximum standardized uptake value (SUVmax) een laesie verdacht is voor maligniteit. Daarnaast wordt er gebruik gemaakt van een ratio tussen de uptake in de tumor en de uptake in de lever (T/L ratio).

In een retrospectief cohort van 60 Nederlandse patiënten (volwassenen en kinderen) met NF1 die een PET/CT hadden ondergaan, hadden 10 patiënten een MPNST. Onderstaand algoritme, met een combinatie van SUVmax waarde  $\geq 3.5$  en TLmean  $\geq 2.0$ , gaf een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 63%.(21)



Een recente systematische review bevestigde dat de SUVmax waarde van  $\geq 3.5$  diagnostisch het meest accuraat was. Er blijft echter een belangrijke rol voor het biopsie, gezien 34.6% van de goedaardige neurofibromen ook een SUVmax waarde van  $\geq 3.5$  toonde.(15)

PET-MRI krijgt de voorkeur boven de PET-CT (indien beschikbaar) vanwege de lagere stralenbelasting, wat van belang is bij een NF1 patiënt met jarenlange follow-up. Bovendien is de betere morfologische informatie van de MRI (in vergelijking met CT) in combinatie met de metabolische informatie van de PET waardevol(22).

Er is nog geen gestandaardiseerde uitwerking van de PET-MRI waardoor het gebruik van kwantitatieve maten zoals de SUVmax nog met enige voorzichtigheid in acht moeten worden genomen en niet zonder meer met andere onderzoeken/centra vergeleken kunnen worden. Een SUVmax waarde  $\geq 3.5$  is over het algemeen reden voor een biopsie, indien de SUVmax lager is dan 3.5 is het advies de PET-MRI te herhalen na 3 maanden.

**Nota bene:** FDG-PET is bij NF1 met name onderzocht voor symptomatische tumoren. Indien een asymptomatische tumor verhoogde metabolische activiteit heeft op FDG-PET moet eerst worden nagegaan of deze symptomen vertoont en/of voor maligniteit verdachte MRI-karakteristieken vertoont. Daarnaast moet de mogelijkheid van (metastasering van) een ander tumor type worden overwogen.

**Level of evidence: 1**

#### 4. Wat is de rol van een biopsie?

Een biopsie wordt doorgaans verricht alvorens tot resectie over te gaan omdat kennis van maligniteit van de tumor leidt tot ruimere resectiemarges en soms voorbehandeling wenselijk maakt. MPNST's die ontstaan uit plexiforme neurofibromen kunnen grote heterogeniteit vertonen waardoor sampling error regelmatig voorkomt.

Er is geen literatuur die MRI-geleide biopsie vergelijkt met PET-CT geleide biopsie of echogeleide biopsie bij NF1. Een studie toont wel aan dat PET-CT geleide biopsie een laag aantal fout-negatieve uitkomsten heeft(23). Bij een symptomatisch plexiform neurofibroom met een hoge verdenking op maligniteit met een negatief biopt valt een resectie alsnog te overwegen.

Let erop dat bij de pathologie-aanvraag duidelijk vermeld wordt dat het een verdenking op een MPNST betreft.

Recent is er een nieuwe histologische diagnose omschreven: atypisch neurofibroom of uncertain biologic potential (ANNUBP). Een ANNUBP is een neurofibroom met minimaal twee van de volgende kenmerken: atypische kernen, verlies van neurofibroom architectuur, hypercellulariteit, verhoogde mitotische index(24). CDKN2A alternate reading frame (Arf) is een gatekeeper tumor suppressor en voorkomt maligne transformatie van een plexiform neurofibroom(25). Het bepalen of er sprake is van homozygoot verlies van CDKN2A wordt door de patholoog soms gebruikt om ANNUBP te onderscheiden van een plexiform neurofibroom. Verlies van trimethylering van H3K27Me3 kan worden gebruikt om het onderscheid te maken tussen ANNUBP en MPNST(26).

Een ANNUBP wordt gezien als een premaligne stadium, maar hoe vaak hieruit daadwerkelijk een MPNST ontstaat is onbekend. Hierdoor is er nog geen consensus over de juiste behandeling van een ANNUBP, maar is men geneigd deze te reseceren indien mogelijk. Een ANNUBP heeft een laag recidief risico en metastaseert niet.(24)

**Level of evidence: 2**

## 5. Wat is de beste behandeling van PN/MPNST bij patiënten met NF1

Plexiforme neurofibromen die ernstige morbiditeit veroorzaken kunnen worden geopereerd. Vaak vindt dan een debulking plaats zonder dat de tumor in zijn geheel kan worden verwijderd.

De laatste jaren zijn er diverse fase II studies gepubliceerd met veelbelovende resultaten van MEK-remmers (o.a. selumetinib) voor de behandeling van plexiforme neurofibromen bij volwassenen en kinderen(27-29). MEK-remmers grijpen doelgericht aan op de RAS-pathway die bij NF1 patiënten overactief is. In Nederland worden volwassenen met plexiforme neurofibromen vooralsnog alleen in studieverband behandeld met MEK-remmers.

De behandeling van MPNST vindt plaats volgens de richtlijnen voor soft-tissue sarcomas. De behandeling van MPNST bij NF1 is niet verschillend met die van sporadische MPNST. De beste mogelijkheid op curatieve behandeling van een MPNST is radicale resectie van een niet-uitgezaaid MPNST(30), vaak in combinatie met pre- of postoperatieve radiotherapie. Vaak wordt de voorkeur gegeven aan preoperatieve radiotherapie. Als de PA diagnose vooraf niet eenduidig is, wordt gekozen om eerst te reseceren. Bij niet radicaal verwijderde MPNST's is bestraling vaak aangewezen. Indien er sprake is van niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte is 1<sup>e</sup>-lijns chemotherapie een optie met een lage response rate van 21%(31). MPNST metastaseren met name naar longen, lever, hersenen, wekedelen, bot en regionale lymfklieren, de huid en het retroperitoneum(32).

Bij een niet-reseceerbaar MPNST kan eventueel gekozen worden voor inductie chemotherapie (doxorubicine-ifosfamide bij fitte patiënten <60-65jaar), alsnog gevolgd door resectie.

Ook bij MPNST's zijn er steeds meer studies naar doelgerichte therapieën, maar tot dusver zijn de resultaten nog niet veelbelovend(33).

Behandeling vindt plaats na discussie in de sarcomen-werkgroep.

**Level of evidence: 2**

## 6. Klinische follow-up

Bij een plexiform neurofibroom zonder aanwijzingen voor maligniteit, waarbij met symptomatische behandeling een acceptabel resultaat bereikt wordt, kan over het algemeen een afwachtend beleid worden gevoerd, waarbij de patiënt duidelijk wordt geïnstrueerd over alarmsymptomen en hoe het NF1-centrum kan worden bereikt. De indicatie voor een herhaalde MRI of PET is afhankelijk van de aard en locatie van het neurofibroom, de aanwezigheid van eerdere imaging, en de inbreng van de patiënt. Voor NF1 is er een expertisenetwerk opgezet in Nederland waar verschillende behandel- en interventiecentra bij aangesloten zijn. Het advies is dat elke NF1 patiënt minimaal eens per drie jaar in een behandelcentrum wordt opgevolgd dat aangesloten is bij het netwerk. Het Erasmus MC is het expertise centrum. <https://nf1-expertise.net/het-expertisenetwerk/>

**Level of evidence: 3**

## Literatuur

1. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17004.
2. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44(2):81-8.
3. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. Brain. 1988;111 ( Pt 6):1355-81.
4. Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Dachman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. Neurology. 1998;50(6):1755-60.
5. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, Funsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. Neuro Oncol. 2008;10(4):593-8.
6. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002;39(5):311-4.
7. Ingham S, Huson SM, Moran A, Wylie J, Leahy M, Evans DG. Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: improved survival in women and in recent years. Eur J Cancer. 2011;47(18):2723-8.
8. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1288-92.
9. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet. 2001;68(5):1110-8.
10. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. Eur J Hum Genet. 2011;19(11):1187-91.



11. Kolberg M, Holand M, Agesen TH, Brekke HR, Liestol K, Hall KS, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol.* 2013;15(2):135-47.
12. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine.* 2023;56:101818.
13. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57(10):2006-21.
14. Dubbink HJ, Bakels H, Post E, Zwarthoff EC, Verdijk RM. TERT promoter mutations and BRAF mutations are rare in sporadic, and TERT promoter mutations are absent in NF1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurooncol.* 2014;120(2):267-72.
15. Martin E, Geitenbeek RTJ, Coert JH, Hanff DF, Graven LH, Grunhagen DJ, et al. A Bayesian approach for diagnostic accuracy of malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021;23(4):557-71.
16. Soldatos T, Fisher S, Karri S, Ramzi A, Sharma R, Chhabra A. Advanced MR imaging of peripheral nerve sheath tumors including diffusion imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015;19(2):179-90.
17. Demehri S, Belzberg A, Blakeley J, Fayad LM. Conventional and functional MR imaging of peripheral nerve sheath tumors: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(8):1615-20.
18. Ahlawat S, Blakeley JO, Langmead S, Belzberg AJ, Fayad LM. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Skeletal Radiol.* 2020;49(2):199-219.
19. Koike H, Nishida Y, Ito S, Shimoyama Y, Ikuta K, Urakawa H, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Improves the Accuracy of Differentiation of Benign from Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *World Neurosurg.* 2022;157:e207-e14.
20. Yun JS, Lee MH, Lee SM, Lee JS, Kim HJ, Lee SJ, et al. Peripheral nerve sheath tumor: differentiation of malignant from benign tumors with conventional and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol.* 2021;31(3):1548-57.
21. Geitenbeek RTJ, Martin E, Graven LH, Broen MPG, Anten M, van der Pol JAJ, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET-CT in detecting malignant peripheral nerve sheath tumors among adult and pediatric neurofibromatosis type 1 patients. *J Neurooncol.* 2022;156(3):559-67.
22. Reinert CP, Schuhmann MU, Bender B, Gugel I, la Fougere C, Schafer J, et al. Comprehensive anatomical and functional imaging in patients with type I neurofibromatosis using simultaneous FDG-PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):776-87.
23. Brahmi M, Thiesse P, Ranchere D, Mognetti T, Pinson S, Renard C, et al. Diagnostic Accuracy of PET/CT-Guided Percutaneous Biopsies for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *PLoS One.* 2015;10(10):e0138386.
24. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, 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. *Hum Pathol.* 2017;67:1-10.
25. Rhodes SD, He Y, Smith A, Jiang L, Lu Q, Mund J, et al. Cdkn2a (Arf) loss drives NF1-associated atypical neurofibroma and malignant transformation. *Hum Mol Genet.* 2019;28(16):2752-62.

26. Pellerino A, Verdijk RM, Nichelli L, Andratschke NH, Idbaih A, Goldbrunner R. Diagnosis and Treatment of Peripheral and Cranial Nerve Tumors with Expert Recommendations: An European Network for RAre CANcers (EURACAN) Initiative. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7).
27. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-60.
28. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-42.
29. Weiss BD, Wolters PL, Plotkin SR, Widemann BC, Tongsgard JH, Blakeley J, 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.
30. Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, Hornicek FJ, Harmon DC, Delaney TF, et al. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg*. 2013;118(1):142-8.
31. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, Le Cesne A, Dekker TJ, Van Glabbeke M, 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):207-14.
32. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002;62(5):1573-7.
33. Hassan A, Pestana RC, Parkes A. Systemic Options for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(4):33.