

Sirkku Peltonen, Minna Pöyhönen ja Maria Haanpää

Neurofibromatoosi 1:n diagnosointi ja kasvainten seuranta

Neurofibromatoosi 1 (NF1) on yksi yleisimmistä perinnöllisistä oireyhtymistä, ja sitä sairastaa Suomessa noin 1 500 henkilöä. NF1:n ensimmäinen oire ovat yleensä ihon maitokahviläiskät, jotka pitäisi tunnistaa jo lastenneuvolassa. Geenitutkimus mahdollistaa nykyisin diagnoosin varmistamisen jo varhaislapsuudessa. NF1 aiheuttaa oireita vaihtelevasti eri elimiin, ja siihen liittyy voimakkaasti suurentunut riski erityisesti lapsuuden keskushermostokasvaimiin ja nuorella aikuisiällä ääreishermoston syöpiin sekä rintasyöpään. Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan NF1:tä sairastavien seurannan pitäisi olla säännöllistä ja heidät tulisi voida ohjata tarvittaessa monialaiseen hoitokokoukseen. Rintasyövän seulonta aloitetaan 30-vuotiaana. NF1:een liittyvät syövät aiheuttavat huomattavaa kuolleisuutta, ja siksi potilaiden sekä hoitavien lääkärien olisi hyvä tuntea tärkeimmät NF1:een liittyvien syöpien oireet.

Neurofibromatoosi 1 (NF1) on yleisimpiä perinnöllisiä sairauksia, ja sen ilmaantuvuus on noin 1:2 000 ja esiintyvyys noin 1:3 000 (1,2). Suomessa sairaus on näin ollen noin 1 500 henkilöllä. NF1 on monielinsairaus, ja toisaalta se on myös yleisin yhden geenin aiheuttama syöpäalttuoireyhtymä. NF1 periytyy vallitsevasti, mutta noin puolet potilaista on saanut sairautensa vanhemman sukusolussa tapahtuneen uuden geenivirheen seurauksena, eli vanhemmat ovat terveitä (3).

EU on vuosia toiminut harvinaissairauksien hoidon parantamiseksi ja perustanut vuonna 2016 harvinaissairauksien ERN-verkostot. Nii- den tavoitteena on laatia harvinaissairauksien hoitopolkuja ja -suosituksia (https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks_fi). Asia on kirjattu myös Suomen hallituksen ohjelmaan vuonna 2023: harvinaisten sairauksien hoidon saatavuutta ja laatua parannetaan varmistamalla osaaminen yli hyvinvointialue- ja yhteistyöaluearajojen yliopistollisille sairaaloille (https://valtioneuvosto.fi/hallitukset/hallitusohjelma#/).

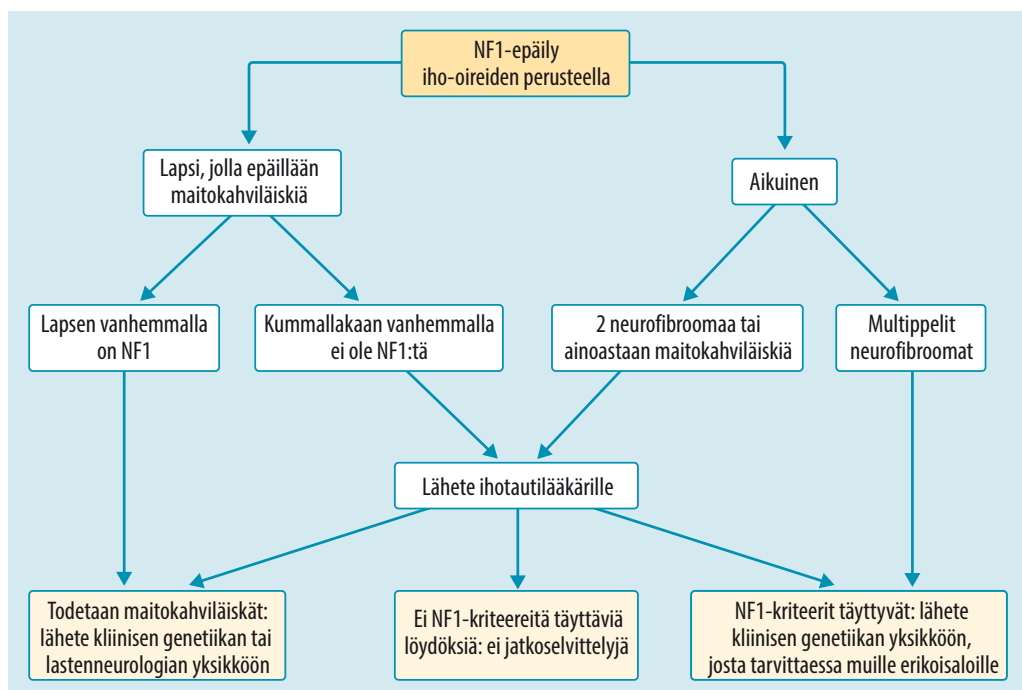
NF1:tä sairastavat lapset ovat Suomessa pääasiassa lastenneurologien huolellisessa seurannassa, mutta tämän jälkeen potilaat hajaantuvat

eri erikoisaloille. Osa ohjataan perusterveydenhuoltoon, jossa seurannat toteutuvat vaihtelevasti. Koska NF1 on yleinen mutta vakava harvinaissairaus ja koskettaa useita elinjärjestelmiä, potilaiden hyvään hoitoon kuuluisi mahdollisuus käsitellä ongelmatilanteita moniammatillisessa tiimissä. Suomessa tulisi myös olla yhtenäiset seurantalinjat, jotta potilaiden tasavarvoinen pääsy terveydenhuoltoon toteutuisi koko maassa.

Diagnosointi

Kaikkien lääkärien pitää osata epäillä neurofibromatoosia. NF1:n manifestaatiot alkavat jo lapsuusiässä, mutta ne voivat jäädä havaitsematta, jos oireita ei tunnisteta neuvolassa. Jos potilaan vanhemmilla ei ole NF1:tä, perinnöllistä sairautta ei aina tulla ajatelleeksi. Diagnoosi voi viivästyä myös siksi, että vanhemmalla on melko lievä tai jopa diagnosoinnaton NF1 ja sairauden ensimmäisten ihomuutosten ei siksi ajatella liittyvän vakavaan sairauteen. Suomessa onkin edelleen aikuisia, joiden NF1 on diagnosoinnatta.

Kliininen diagnoosi. NF1:n kliiniset diagnosikriteerit sovittiin kansainvälisesti vuonna



KUVA 1. Iho-oireiden perusteella syntyvän neurofibromatoosi 1:n (NF1) epäilyn diagnoosipolku. Jos lapsella lisäksi epäillään kehitysviivettä, hänet voidaan lähettää suoraan lastenneurologiseen yksikköön.

1987, ja nämä muodostavat edelleen diagnoosin perustan. Käytännössä NF1-diagnoosin pystyy tekemään klinisin perustein ilman laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia jopa 95 %:lle oireyhtymää sairastavista yli kahdeksanvuotiaista (3). Jos perusterveydenhuollossa lapsen iho-oireiden perusteella herää epäily uudesta NF1-diagnoosista eikä perheessä ole muita tapauksia, potilas on hyvä ensin lähettää ihotautilääkärille (KUVA 1). Näin voidaan välttää turhia, raskaita ja kalliita erikoissairaanhoidon selvittelyitä tapauksissa, joissa iholla nähdyt läiskät eivät olekaan maitokahviläiskäitä. Aikuisten yksittäiset ihon neurofibroomat ovat usein satunnaisia, mutta iholta on hyvä etsiä mahdollisia NF1:n pigmenttimuutoksia.

Uusien tehokkaiden DNA-rinnakkaissekvensointimenetelmien (NGS) laaja käyttöön-otto 2010-luvulla on mahdollistanut aikaisempaa nuorempien lasten diagnosoinnin. Osittain tästä syystä NF1:n diagnostiset kriteerit päivitettiin laajan kansainvälisen yhteistyön tuloksena (TAULUKKO 1) (4). Diagnoosikriteereitä uudistettaessa pyrittiin lisäämään niiden spesifisyyttä. Jos potilaalla on ainoastaan pigmentti-

muutoksia, (maitokahviläiskäitä ja taiteiden keskakoita) (KUVA 2 ja 3), NF1 on todennäköisin diagnoosi, mutta joskus kyseessä on Legiuksen oireyhtymä, joka on NF1:tä huomattavasti lievempi eikä siihen liity kasvaimia (4,5). Myöhemmin alkionkehityksen aikana syntyvä NF1-geenin muutos saa aikaan vain jossakin kohtaa kehoa esiintyvän, niin sanotun mosaiikkimuotoisen NF1:n, josta aiemmin käytettiin nimitystä segmentaalinen NF1.

Klassisessa NF1:ssä pigmenttilöydöksen, joko maitokahviläiskien tai keskakoiden (KUVA 3), tulee esiintyä kehon molemmilla puolilla. Potilaiden neurofibroomien lukumäärä vaihtelee suuresti (KUVA 4). Tyypilliset luumuutokset kuten sääriluun valenivel ja vaikea skolioosi tulevat lapsella esiin oireiden perusteella ja vaativat pikaista lähetystä erikoissairaanhoidon. Kitaluun (sfenoidaaliluun) dysplasia havaitaan pään magneettikuvauksessa, mutta sitä ei tarvitse etsiä kuvantamalla, jos silmien alueella ei näy epäsymmetriaa. Kitaluun dysplasia ei ole diagnostinen kriteeri, jos saman silmäkuopan alueella on pleksiforminen neurofibroma, koska luumuutos voi silloin

TAULUKKO 1. Vuonna 2021 päivitetty neurofibromatoosi 1:n (NF1) diagnostiset kriteerit (4). Diagnoosin täyttymiseen tarvitaan kaksi kriteeriä.

Vähintään kuusi maitokahviläiskää, jotka ovat halkaisijaltaan ennen murrosikää yli 5 mm ja myöhemmin yli 15 mm ¹
Taivealueiden (kainalat tai nivuset) kesakot ¹
Kaksi tai useampia neurofibroomia tai yksi pleksiforminen neurofibrooma
Näköradan gliooma
Vähintään kaksi Lischin nodulusta silmän värikalvoilla todettuna mikroskoipomalla, tai vähintään kaksi suonikalvon muutosta todettuna valokerroskuvauksella
Tyypillinen luumuutos ² kuten kitaluun (sfenoidaaliluun) dysplasia, sääriluun taipuminen eteenpäin tai pitkän luun valenivel
Vanhemmalla on näillä kriteereillä todettu NF1
Osoitettu <i>NF1</i> -geenin patogeeninen variantti normaalista kudoksesta tai verestä allelitaajuudella 50 %

¹Vähintään toisen pigmenttimuutoksen (maitokahviläiskät, kesakot) tulee olla molemminpuolinen

²Luumuutosten kuvantaminen kliinisen epäilyn perusteella



KUVA 2. Neurofibromatoosi 1:n ensimmäinen löydös ovat tavallisimmin maitokahviläiskät, jotka ilmaantuvat alle yksivuotiaana. A. Nämä ovat täysin ihon tasoisia ja tarkkarajaisia. B. Tummallakin iholla ne näkyvät muuta ihoa tummempina.

olla kasvaimen aiheuttama. Aikaisemman silmiä koskevan kriteerin, Lischin nodulusten (KUVA 5), lisäksi uutena kriteerinä ovat suonikalvon muutokset valokerroskuvauksen yleistymisen ansiosta.

Perheenjäseniä koskevasta kriteeristä on poistettu lapset ja sisarukset, jotta voidaan välttää virheellinen diagnoosi aikuiselle, jolla on vain yksi muu kriteeri ja jonka lapsella on NF1. Tällaisessa tapauksessa vanhemmalla voi olla mosaiikkimuotoinen NF1. Jos ainoastaan sisaruksilla on löydöksiä mutta vanhemmat ovat terveitä, voivat lasten maitokahviläiskät ja kasvaimet johtua erittäin harvinaisesta tilanteesta, jossa on bialleelinen virhe DNA:n korjausmekanismeissa (constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRDS).

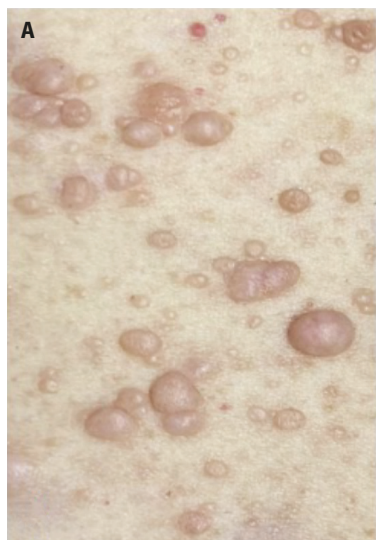
Geneettinen diagnoosi. *NF1*-geeni on suurikokoinen: siinä on noin 60 eksonia, ja se kattaa noin 280 kiloemästä genomista DNA:ta (3). Geenin sekvensointi on sen koon takia ollut aikaisemmin vaativaa, mutta nykyiset NGS-menetelmät ovat helpottaneet geenidiagnostiikkaa. NF1-diagnoosi voidaan useimmiten tehdä jo pienelle lapselle, jolla ainoana kliinisenä löydöksenä ovat maitokahviläiskät. Jos lapsella on kriteerien mukaisesti vähintään kuusi selkeää maitokahviläiskää, neurofibromatoosi-geenipaneelin tekeminen etiologisenä tutkimuksena olisi suositeltavaa. Varhainen diagnoosi helpottaa perheen huolta, ja lapsi saadaan seurantaan mahdollisimman ajoissa.

Geenipaneeleissa on *NF1*-geenin lisäksi tärkeimmät erotusdiagnostiset geenit, joiden muutokset voivat aiheuttaa NF1:n kaltaisia löydöksiä. Toisaalta kaikki NF1:n taustalla olevat perimän virheet eivät löydy tavallisella NGS-tekniikalla. *NF1*-geenin patogeenisia variantteja on julkaistu yli 3 800 kappaletta, mutta vain muutamia genotyyppi-fenotyyppikorrelaatioita on kuvattu. Noin 10 % NF1-tapauksista johtuu koko *NF1*-geenin kattavasta mikrobelektiosta, johon tiedetään liittyvän vaikeampi taudinkuva. Näillä potilailla myös pahanlaatuistumisriski on suurempi kuin muilla NF1-potilailla, joten he tarvitsevat tehokasta seurantaa.

Negatiivinen geenipaneelin tulos ei sulje pois NF1:tä tapauksissa, joissa kliiniset kri-



KUVA 3. Kainalojen kesakot ovat tyypillisiä neurofibromatoosi 1:lle, ja niitä alkaa ilmestyä yleensä ennen kouluikää. A. Kesakot ovat samanvärisiä kuin potilaan maitokahviläiskät. B. Kesakoita on aikuisilla yleensä enemmän kuin lapsilla.

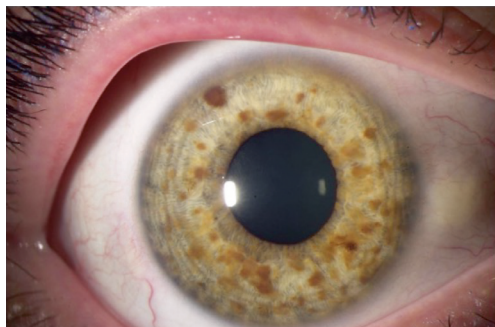


KUVA 4. A. Hyvänlaatuisia ihon neurofibroomakasvaimia on lähes kaikilla aikuisilla, joilla on neurofibromatoosi 1. B. Pleksiforminen neurofibrooma voi ilmentyä esimerkiksi raajan epäsymmetriana.

teerit täyttyvät, koska *NF1*-geenissä on myös syviä intronisia variantteja, jotka muuttavat geenin luentaa mutta eivät tule esiin nykyisillä eksonien läpilukuun perustuvilla menetelmillä. Tällöin voidaan tietyissä tilanteissa tarvita RNA-tutkimuksia. Jos pienen lapsen ainoana löydöksenä on vähintään kuusi tyypillistä maitokahviläiskää ja *NF1*-geenipaneeli jää negatiiviseksi, hänen seurantaansa tulisi jatkaa ainakin 5–6-vuotiaaksi, jolloin diagnostisena merkinä voi alkaa näkyä taivealueiden kesakoita tai Lischin noduluksia.

***NF1*-geenin variantit kasvaimissa**

Yleistynyt onkologisten potilaiden syöpäkasvaimen somaattisten geenivarianttien tutkiminen hoidon valikoimiseksi on paljastanut, että *NF1*-geenin virhe on hyvin yleinen muutos kasvaimessa. Tällöin puhutaan somaattisesta geenivirheestä, eivätkä nämä muutokset yleensä liity neurofibromatoosiin, ellei potilaalla ole klinisiä *NF1*:n löydöksiä. Neurofibromatoosia epäiltäessä *NF1*-geenin patogeenisen variantin pitäisi löytyä normaalista kudoksesta kuten verestä heterotsygoottisena, jotta kyseessä olisi



KUVA 5. Silmälääkärin tutkimus kuuluu lasten neurofibromatoosi 1:n seurantaan, ja siinä voidaan alakouluikäisestä lähtien todeta Lischin noduluksia värikalvoilla eli iiriksillä.

ituratamutaatio. Neurofibromatoosipotilaiden tuumorigeneesissä tapahtuu yleensä *NF1*-geenin niin sanotun second hit- eli toisen *NF1*-alleelin muutos edistämään kasvaimen kasvua. Samoin maitokahviläiskistä löytyy second hit. Siksi diagnoosivaiheesta ei yleensä tarvita DNA-tutkimusta potilaan neurofibroomista tai maitokahviläiskistä.

NF1 on syöpäalttiusoireyhtymä

NF1-potilaan syöpäriski on kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna, ja 60 % potilaista sairastuu syöpään elämänsä aikana. Suhteellinen syöpäriski on suurin nuorena, ja neljäsosa saa jonkin pahanlaatuisen kasvaimen tai aivokasvaimen alle 30-vuotiaana (6).

Ydinasiat

- ▶ Neurofibromatoosi 1 (NF1) on yleisin harvinaissairaus.
- ▶ NF1 voidaan diagnosoida kliinisten löydösten perusteella, mutta yleensä potilaan geenivirhe selvitetään myös geneettisillä tutkimuksilla.
- ▶ Potilas hyötyy diagnoosin saamisesta, sillä tällöin on mahdollista järjestää hänelle riittävät seurannat ja muut palvelut.
- ▶ ERN GENTURIS -verkosto (<https://www.genturis.eu/>) on laatinut NF1:een liittyvät eurooppalaiset kasvainten seurantasuositukset.

NF1:een tyypillisesti liittyvä syöpä on ääreishermon pahanlaatuinen hermotuppikasvain (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), johon liittyy suuri kuolleisuus. MPNST voi kehittyä potilaalla lapsuudesta saakka olleeseen pleksiformiseen neurofibroomaan. Tällöin kasvain voi kipeytyä, se suurenee tai siihen ilmestyy aikaisempaa kovempi, arka patti. MPNST voi syntyä myös de novo, ilman edeltävää pleksiformista kasvainta, erityisesti iskiashermoon. MPNST aiheuttaa usein neuropaattista kipua, joka pahenee viikkojen aikana. Paikan mukaan MPNST:n oireena voi olla myös pareesi, parestesia tai toiminnallinen häiriö esimerkiksi virtsanpidätyskyvyssä.

Rintasyövän riski on suomalaisen väestöön verrattuna noin kymmenkertainen jo 30-vuotiailla naisilla, joilla on NF1 (7). Rintasyövän kuten eräiden muidenkin NF1:een liittyvien syöpien ennuste on huonompi kuin väestön vastaavissa syövässä. Ennusteen parantamiseksi syövä tulisi löytää ajoissa, mikä edellyttää NF1-potilaiden aktiivista seurantaa sekä potilaiden ja lääkärin tietoisuutta syöpäriskistä.

Seurantalinjat

Euroopan harvinaisten perinnöllisten syöpien verkosto ERN GENTURIS on tuottanut näyttöön perustuvat seurantasuositukset NF1:een liittyville kasvaimille (8). Suositus tulisi ottaa käyttöön myös Suomessa. Kaikki kirjallisuuskatsaukset ja suositukset näytönasteineen käsittelevä dokumentti löytyy ERN GENTURIS-verkoston nettisivulta www.genturis.eu. Suositus sisältää 50 erillistä diagnoosi-, seuranta- ja hoito-ohjetta NF1:ssä esiintyvälle hyvän- ja pahanlaatuisille kasvaimille. Suositusten perusteella on laadittu kasvainten diagnoosi- ja seurantakaavio (**TAULUKKO 2**).

Yksittäisistä suosituksista yksi merkittävimmistä koskee rintasyövän seulontaa, joka on otettu mukaan myös Suomen Rintasyöpäryhmän suositukseen (<https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>). Rintasyövän seulonta aloitetaan 30-vuotiaana, ja eri ikäkausille on seulontasuositukset (**TAULUKKO 2**). Suosituksessa merkittävää on vuosittainen magneettikuvaus ennen 50 ikävuotta.

TAULUKKO 2. Neurofibromatoosi 1:tä sairastavan potilaan kasvainten seulonta- ja seurantalijat eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan (8).

Kasvain	Seulonta tai seuranta	Seurannan aikaväli	Potilaan ikä	Suosituksen vahvuus
Näköradan gliooma	Kliininen tutkimus: 1. visus, 2. fundoskopia, 3. näkökentät, 4. OCT Visukset	1–3 vuosittain Vuosittain	0–8 v 8 vuoden iästä aikuispuolelle siirtymiseen asti	1 ja 2 vahva 3 ja 4 keskivahva Keskivahva
Aivojen tai selkäytimen gliooma	Anamneesi, kliininen tutkimus	Jokaisella käynnillä	Kaikenikäisille	Keskivahva
Pleksiforminen neurofibrooma	Kliininen status ja anamneesi Koko kehon MK	Jokaisella käynnillä Kerran	Kaikenikäisille Aikuispuolelle siirryttäessä	Keskivahva Heikko
MPNST + ANNUP	Kliininen status ja anamneesi MK ja ¹⁸ FDG PET MK tai ¹⁸ FDG-PET-TT	Jokaisella käynnillä Jos MPNST-epäily	Kaikenikäisille Jos syöpäepäily	Vahva Keskivahva
Orbitan ja sen ympäristön pleksiforminen neurofibrooma	Kliininen tutkimus, taittovirhe, visukset, silmän liikkeet	Jokaisella käynnillä	Kaikenikäisille	Vahva
Ihon neurofibroomat	Kliininen tutkimus	Jokaisella käynnillä	Kaikenikäisille	Vahva
Gastrointestinaalinen stroomakasvain	Kliininen tutkimus ja anamneesi Vatsan MK tai TT	Jokaisella käynnillä Tarvittaessa	Nuorille ja aikuisille Jos kasvainepäily	Keskivahva Keskivahva
Feokromosytooma ja paragangliooma	Laboratoriotutkimukset	Tarvittaessa	Jos verenpaine koholla Raskauden aikana Harkinnan mukaan, jos suunnitellaan yleisanestesiassa tehtävää kirurgiaa	Keskivahva Heikko
Rintasyöpä	MK ja mammografia kansallisen rintasyöpäseulonnan mukaisesti	Vuosittain	30–34 v: MK 35–49 v: MK ja mammografia ≥ 50 v: seulontamammografia	Keskivahva
Sormien glomuskasvaimet	Anamneesi ja inspektio	Jokaisella käynnillä	Kaikenikäisille	Keskivahva (Ikä: heikko)
Juveniili myelomonosyyttileukemia	Anamneesi ja kliininen status	Jokaisella käynnillä	< 12 v	Keskivahva
Psykososiaalinen tuki	–	Tarvittaessa	–	–

ANNUP = epätyypillinen neurofibrooma (atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biologic potential); ¹⁸FDG-PET = fluorideoksiglukoosipositroniemissiotomografia; MK = magneettikuvaus; MPNST = pahanlaatuinen hermotuppiakasvain (malignant peripheral nerve sheath tumor); OCT = silmänpohjan valokerroskuvaus (optical coherence tomography); TT = tietokonetomografia

Kaikilla aikuisilla, erityisesti alle 40-vuotiailla, pitäisi olla terveydenhuollon kontakti lääkäriin, joka tuntee NF1-oireyhtymän ja jonka kautta on mahdollista päästä viipymättä kuvantamistutkimuksiin, mikäli ilmaantuu pahanlaatuisen kasvaimen oireita. Seuranta-

käyntien väli voi olla esimerkiksi kaksi vuotta, jos potilas on vähäoireinen ja tuntee oman sairautensa ja siihen liittyvät riskit. On myös huomattava, että NF1:een liittyvät kognitiiviset ongelmat voivat haitata sairauteen liittyvän tiedon käsittelyä ja hoitoon hakeutumista, ja

siksi säännölliset terveydenhuollon kontaktit ovat tarpeellisia.

Lopuksi

Neurofibromatoosi on monimuotoinen syöpäalttiusoireyhtymä, jonka diagnostiikka on viime vuosina parantunut kehittyneiden DNA-sekvensointimenetelmien myötä. Lastenneurologit seuraavat useimpia NF1:tä sairastavia lapsia, mutta Suomessa aikuispotilaille ei ole yhteisiä seurantalinjoja. Suuri osa aikuispotilaista on kokonaan vailla seurantaa, mikä voi hidastaa syövän toteamista ja hoitoa. Tasa-arvoisen hoitoon pääsyn edellytys on, että hyvinvointialueet ottavat käyttöön yhtenäiset seuranta- ja hoitolinjat EU:n harvinaissairauksien verkoston laatiman ohjeistuksen mukaisesti. ■

SIRKKU PELTONEN, LT, dosentti, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, ihotautilien ja allergologian osasto
HUS Tulehduskeskus
ERN GENTURIS

MINNA PÖYHÖNEN, LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, professori, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto ja soveltavan kasvaingenomiikan tutkimusohjelma
HUS Diagnostiikkakeskus
ERN GENTURIS

MARIA HAANPÄÄ, LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS
ERN GENTURIS, national coordinator

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

1. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, ym. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol* 2015;135:904–6.
2. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, ym. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018;20:1082–86.
3. Peltonen S, Pöyhönen M, Koillinen H, ym. Miten tunnistan neurofibromatoosin? *Duodecim* 2014;130:619–25.
4. Legius E, Messiaen, Wolkenstein P, ym. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23:1506–13.
5. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, ym. E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39:1120–6.
6. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, ym. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016;34:1978–86.
7. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, ym. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017;116:211–7.
8. Carton C, Evans DG, Blanco I, ym. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818.