

# Первый опыт применения МЕК-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра

Н.М. Ершов, А.В. Пшонкин, Ю.М. Мареева, Л.А. Ясько, М.В. Курникова, Д.А. Евстратов,  
Д.А. Гобадзе, Л.А. Папуша, Г.С. Овсянникова, А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Николай Михайлович Ершов 4268516@gmail.com

Нейрофиброматоз — это генетическое заболевание, поражающее кости, мягкие ткани, кожу и нервную систему. Несмотря на то, что впервые нейрофиброматоз был описан еще в 1882 г., до сих пор не существует специфического лечения самого заболевания и единых стандартов терапии самых частых и опасных осложнений в виде доброкачественных опухолей из клеток оболочек периферических нервов. В настоящее время в научном мире уже появилось понимание биологии данного вида опухоли, что и послужило толчком к проведению многочисленных клинических исследований различных препаратов. Применение МЕК-ингибиторов, воздействующих на сигнальный путь RAS-MAPK, позволило открыть медикаментозную терапию, приводящую к уменьшению размеров неоперабельных опухолей у большинства детей, страдающих нейрофиброматозом I типа (NF1). Хотя терапия данными препаратами не позволяет достичь значимого сокращения опухолевого объема, она значительно улучшает качество жизни. В данной статье представлен случай прекрасного терапевтического эффекта от применения траметиниба у ребенка, страдающего NF1-ассоциированными плексиформными нейрофибромами.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз I типа, NF1, МЕК-ингибиторы, траметиниб, детский возраст, доброкачественные опухоли из клеток оболочек периферических нервов, плексиформная нейрофиброма

**Для цитирования:** Ершов Н.М., Пшонкин А.В., Мареева Ю.М., Ясько Л.А., Курникова М.В., Евстратов Д.А., Гобадзе Д.А., Папуша Л.А., Овсянникова Г.С., Румянцев А.Г. Первый опыт применения МЕК-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):85–92.

## The first experience of using MEK inhibitors for type 1 neurofibromatosis in children in the Russian Federation in a hospital for short-term treatment at the National Medical Research Center

N.M. Ershov, A.V. Pshonkin, Yu.M. Mareeva, L.A. Yasko, M.V. Kurnikova, D.A. Evstratov,  
D.A. Gobadze, L.A. Papusha, G.S. Ovsyannikova, A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;  
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Neurofibromatosis is a genetic disorder that affects the bones, soft tissues, skin, and the nervous system. Neurofibromatosis has been described in 1882, however, there is still no specific treatment for this disease and no treatment protocols for the most frequent and life-threatening complications such as non-malignant tumors deriving from the cells of the peripheral nerve sheaths. Progress in molecular genetic study discovered the underlying genetic alteration in this tumor. This knowledge provides the base for clinical trials with new drugs. MEK-inhibitors are acting on the RAS-MAPK signaling pathway and have shown their efficacy in decreasing the size of inoperable tumors in children with type 1 neurofibromatosis (NF1). Although, this therapy does not completely reduce the tumor volume, it can significantly improve the quality of life. This article presents a clinical case of the trametinib efficacy in a child suffering from NF1-associated plexiform neurofibromas.

**Keywords:** neurofibromatosis type 1, NF1, MEK inhibitors, trametinib, childhood, peripheral nerve sheath cell tumors, plexiform neurofibroma

**For citation:** Ershov N.M., Pshonkin A.V., Mareeva Yu.M., Yasko L.A., Kurnikova M.V., Evstratov D.A., Gobadze D.A., Papusha L.A., Ovsyannikova G.S., Rumyantsev A.G. The first experience of using MEK inhibitors for type 1 neurofibromatosis in children in the Russian Federation in a hospital for short-term treatment at the National Medical Research Center. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):85–92.

**Информация об авторах**

Н.М. Ершов: врач-гематолог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 4268516@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>  
 А.В. Пшонкин: к.м.н., заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864  
 Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>  
 Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-код: 9721-6910  
 М.А. Курникова: к.м.н., врач-генетик лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>  
 Д.А. Евстратов: врач-педиатр отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.evstratov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>, SPIN-код: 9967-7782  
 Д.А. Гобадзе: врач-гематолог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: darina.gobadze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7808-1347>  
 Л.А. Папуша: к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>  
 Г.С. Овсянникова: к.м.н., врач-гематолог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.ovsyannikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>  
 А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

**Information about the authors**

N.M. Ershov: Hematologist of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 4268516@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>  
 A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864  
 Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist Consultative Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>  
 L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-code: 9721-6910  
 M.A. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Geneticist of the Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>  
 D.A. Evstratov: Pediatrician of the Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.evstratov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>, SPIN-code: 9967-7782  
 D.A. Gobadze: Hematologist of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darina.gobadze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7808-1347>  
 L.A. Papusha: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>  
 G.S. Ovsyannikova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.ovsyannikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>  
 A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

**Вклад авторов**

Н.М. Ершов, А.В. Пшонкин, Ю.М. Мареева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме  
 Л.А. Ясько, М.В. Курникова, Д.А. Евстратов, Д.А. Гобадзе, Г.С. Овсянникова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, перевод резюме  
 Л.А. Папуша, А.Г. Румянцев: научное редактирование статьи

**Authors' contributions**

N.M. Ershov, A.V. Pshonkin, Yu.M. Mareeva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume  
 L.A. Yasko, M.V. Kurnikova, D.A. Evstratov, D.A. Gobadze, G.S. Ovsyannikova: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, translation of resume  
 L.A. Papusha, A.G. Rumyantsev: scientific edition of the article

**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

Наиболее распространенным в человеческой популяции наследственным заболеванием, предрасполагающим к развитию новообразований, является нейрофиброматоз. В 1982 г. Риккарди классифицировал гетерогенные нейрофиброматозные расстройства на 8 категорий [1]. Однако в наше время, учитывая развитие молекулярной генетики, нейрофиброматозы делят на 3 типа: нейрофиброматоз I типа (NF1), нейрофиброматоз II типа (NF2) и шванноматоз. В этой статье мы остановимся на NF1, ранее известном как болезнь фон Реклингхаузена, распространенность которого составляет примерно 1 случай на 2000–3000 человек [2–4]. Несмотря на то, что заболевание является аутосомно-доминантным, только половина пациентов наследуют его от родителей, остальные случаи являются результатом возникших спорадических мутаций (*de novo*) [2].

Критерии для постановки диагноза NF1 были установлены еще в 1988 г. консенсусом совещания Национального института здравоохранения (таблица) [5]. Необходимо наличие 2 из представленных в таблице критериев, которые высоко патогномичны, поэтому при их использовании неправильный диагноз маловероятен. Безусловно, открытие в 1990 г. гена *NF1*, мутации в котором приводят к развитию NF1, существенно облегчило дифференциальную диагностику с так называемыми RAS-патиями и дало возможность поиска таргетной терапии для таких пациентов [6]. Но подтверждение диагноза на генетическом уровне требуется далеко не всегда. Например, у пациентов с сегментарным NF1 (особенный тип нейрофиброматоза, ограниченный одной областью тела) также могут присутствовать признаки данного заболевания, однако мутация в гене *NF1* при этом может не выявляться в крови. Это говорит о «мозаичной» форме NF1, т. е. мутация в гене произошла на этапе развития эмбриона, а не в зародышевой клетке.

Среди RAS-патий хочется отметить синдром Легиуса, клинические проявления которого очень похожи на NF1: множественные пятна цвета «кофе с молоком», подмышечные веснушки, макроцефалия. Важным отличием является отсутствие опухолевых образований (узелков Лиша, нейрофибром и др.). Данный синдром обусловлен мутацией гена *SPRED1* [7].

Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2, кодирует нейрофибромин, цитоплазматический белок, который высоко экспрессируется во многих органах, но в основном он присутствует в тканях головного мозга, спинного мозга и периферической нервной системы [8, 9]. Поэтому одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений является развитие новообразований, главным образом периферической и центральной нервной системы (ЦНС). *NF1* действует как супрессор опухоли в соответствии с двуударной теорией Кнадсона. Биаллельная инактивация *NF1* приводит к полной потере функциональной активности нейрофибромина. Нейрофибромин является отрицательным регулятором сигнального пути RAS-MAPK (рис. 1), т. е. способствует торможению активной клеточной пролиферации и дифференцировки. Он имеет активирующий домен GTPase, который взаимодействует с RAS и преобразует активный RAS-GTP в его неактивную форму RAS-GDP. Доминирующие активирующие мутации *RAS*, которые превращают протоонкоген *RAS* в онкоген, часто встречаются в солидных опухолях [10]. Именно эта взаимосвязь с RAS-MAPK-сигнальным путем и делает NF1 таким похожим на RAS-патии.

Среди клинических проявлений NF1, описанных в критериях для постановки диагноза (см. таблицу), одним из наиболее коварных является предрасположенность к развитию новообразований, преимущественно в периферической нервной системе и ЦНС. В ЦНС могут присутствовать опухоли как высокой, так и низкой степени злокачественности [11]. Самыми частыми при NF1 являются опухоли из оболочек

Критерии Национального института здравоохранения для постановки диагноза NF1 [5]

National Institutes of Health diagnostic criteria for NF1 [5]

Диагноз NF1 может быть установлен, если у пациента есть, по крайней мере, 2 из следующих симптомов:

*The diagnosis NF1 can be made if the patient has at least 2 of the following symptoms:*

- 6 или более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром > 5 мм у детей до пубертатного возраста и > 15 мм в постпубертатном возрасте;

*6 or more café-au-lait macules (> 5 mm diameter in children, > 15 mm in adults);*

- 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;

*2 or more cutaneous or subcutaneous neurofibromas or one plexiform neurofibroma;*

- мелкие пятна типа веснушек в подмышечных или паховых складках;

*axillary or inguinal freckling;*

- дисплазия крыла клиновидной кости или псевдоартроз большеберцовой кости;

*dysplasia of the wing of the sphenoid bone or pseudarthrosis of the tibia;*

- глиома зрительного нерва;

*optic-pathway glioma;*

- 2 или более узелков Лиша на радужке глаза;

*2 or more Lisch nodules;*

- наличие у родственников первой степени родства NF1 по тем же критериям

*first-degree relative NF1*



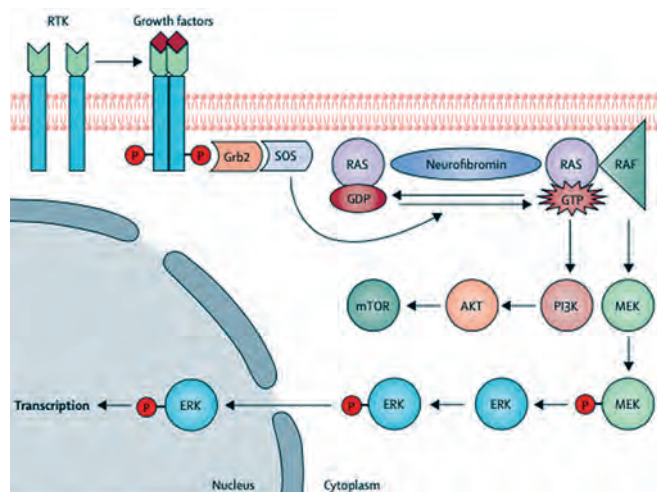


Рис. 1. Функция нейрофибрина в RAS-MAPK-сигнальном пути [10]  
Fig. 1. The function of neurofibromin in the RAS-MAPK pathway [10]

периферических нервов (PNST), которые имеют нейроектодермальное происхождение. Их спектр достаточно широк — от доброкачественных опухолей, таких как нейрофиброма, шваннома, до злокачественных. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) — это редкая опухоль с частотой встречаемости 0,001 %. А у пациентов с NF1 частота встречаемости увеличивается до 4–4,6 % [12].

Доброкачественные опухоли из клеток оболочек периферических нервов (BPNST) выявляются практически у каждого пациента с NF1, так, например, кожная нейрофиброма наблюдается у 99 % взрослых пациентов. Кожные нейрофибромы часто выглядят как бугорки на коже и могут возникать на любом участке тела. Хотя эти изменения и не имеют серьезных медицинских последствий, они могут значительно повлиять на внешний вид человека.

Атипичные и плексиформные нейрофибромы, также относящиеся к BPNST, обнаруживаются примерно у 30–50 % пациентов с NF1. Плексиформные нейрофибромы образуются под кожей или глубже в теле, имеют богатое кровоснабжение, часто затрагивают несколько нервов, приобретают достаточно серьезные размеры и могут оттеснять окружающие структуры, вызывая боль, кровотечение, неврологический дефицит и внешние уродства. Атипичные нейрофибромы зачастую проявляют себя как медленно растущие опухоли и тоже поражают внутренние органы [13, 14].

Примерно у 8–13 % пациентов существует пожизненный риск развития MPNST из BPNST, таких как атипичные или плексиформные нейрофибромы. Трансформация кожных нейрофибром обнаруживается крайне редко. Общая выживаемость больных с MPNST остается низкой [13]. Считается, что инактивация обоих аллелей *NF1* достаточна для формирования только BPNST, но не злокачественных [15]. Большинство MPNST имеют сложный кариотип с огромным количеством мутаций [10].

У пациентов с NF1 имеется предрасположенность к глиомам, чаще всего у детей младше 7 лет. Преиму-

ущественно это пилоцитарные астроцитомы низкой степени злокачественности, поражающие зрительные нервы, ствол головного мозга, другие части ЦНС [9].

Исследователями из Великобритании сообщалось о повышенном риске всех видов рака вне нервной системы у людей, страдающих NF1. Значительно повышается риск новообразований пищевода, желудка, толстой и тонкой кишки, печени, легких, бронхов, костей, яичников, щитовидной железы, злокачественной меланомы, неходжкинских лимфом, хронического миелолейкоза, рака груди у женщин до 50 лет [16].

Для ранней диагностики бессимптомных опухолей у пациентов с NF1 не рекомендуется рутинная визуализация головного мозга, позвоночника, грудной клетки и брюшной полости, так как до недавнего времени выявление опухолей не влияло на проводимое лечение [17].

Учитывая низкую выживаемость при MPNST, дифференциальный диагноз между BPNST и MPNST имеет важное прогностическое и терапевтическое значение. А у пациентов с NF1, имеющих большое количество доброкачественных опухолей, диагностика при помощи гистологического исследования может быть весьма сложной задачей. В настоящее время оптимальное лечение зависит от ранней гистологической верификации опухоли и стадии заболевания. Болевой синдром, быстрое увеличение размера нейрофибромы и развитие неврологического дефицита могут являться клиническими показателями злокачественности, требующими при их выявлении максимально быстрой организации диагностических процедур.

Позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является полезным диагностическим инструментом для отличия доброкачественных нейрофибром от MPNST [18]. Однако в литературе нет полного согласия на эту тему [19]. Впрочем, в 2019 г. специалистами из Германии показано, что метод диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (MPT) позволяет эффективно дифференцировать BPNST и MPNST при NF1 [20].

Радикального специфического лечения NF1 на сегодняшний день не существует. Хирургическое удаление очага с «чистыми» от опухоли краями остается основной парадигмой лечения у пациентов с BPNST и MPNST. Тем не менее в большинстве случаев из-за обширного поражения полная резекция едва ли возможна, а риск серьезных ятрогенных последствий крайне велик.

На сегодняшний день в мире не существует единых стандартов лечения неоперабельных BPNST у пациентов с NF1. Тактика лечения зависит от клинических проявлений, объема и локализации поражения. BPNST весьма плохо восприимчивы к химиотерапии [9]. Применяются различные методы лучевой терапии (ЛТ), хотя литературные данные не совсем однозначны [21–24]. Многие авторы говорят о хорошей эффективности и безрецидивной выживаемости в течение

5 лет на фоне ЛТ. В связи с этим данный вид лечения приобрел популярность при лечении BPNST, особенно поражающих полость черепа, в целях исключения хирургического лечения. Но не стоит игнорировать отдаленные последствия ЛТ. D.G. Evans et al. показали, что у пациентов с NF1 риск возникновения злокачественной опухоли в области облучения увеличивается в 3 раза [25]. Такие варианты консервативного лечения как антиангиогенные лекарства, ингибиторы фибробластов также оказались не эффективными при лечении BPNST [9].

Учитывая патогенез возникновения BPNST, можно предположить о потенциальной эффективности таргетных препаратов. Большинство таких препаратов еще проходят клинические испытания. Перспективными представляются cabozantinib — ингибитор рецепторной тирозинкиназы (NCT02101736) [26, 27], sunitinib malate — мультитирозин-киназный ингибитор, который, вероятно, является очень хорошим кандидатом для лечения NF1-ассоциированных плексиформных нейрофибром. M.J. Ferguson et al. продемонстрировали, что sunitinib malate вызывает остановку роста или регрессию PNF у генетически модифицированных мышей. Однако исследование было прекращено, потому что 1 пациент умер по неизвестной причине, но, возможно, связанной с приемом препарата (NCT01402817) [26, 28].

Исследование препаратов из группы ингибиторов mTOR в монорежиме для терапии BPNST не показало значимого эффекта по сокращению опухоли, однако некоторые исследователи отметили положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома и удлинения времени до прогрессирования [29–31]. В настоящее время исследуются комбинации, включающие ингибитор mTOR для MPNST: ганетеспиб + сиролимус (NCT02008877), бевацизумаб + эверолимус (NCT01661283), пексидартиниб + сиролимус (NCT02584647) и др. [26].

В настоящий момент проходят клинические исследования препаратов из группы MEK-ингибиторов, таких как selumetinib, trametinib (NCT02407405, NCT03259633, NCT03326388, NCT02124772, NCT02096471). Промежуточные результаты выглядят многообещающими в отношении сокращения объема опухоли, снижения болевого синдрома, улучшения общего качества жизни [26]. А 10 апреля 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило единственный препарат selumetinib для пациентов с NF1 в возрасте от 2 лет, у которых наблюдаются симптоматические неоперабельные плексиформные нейрофибромы [32].

Также на сегодняшний день открыто, что помимо киназных ингибиторов у таких пациентов может быть эффективна иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, такими как PD-1, PD-L1, CXCR4 [33, 34].

При MPNST применяются различные комбинации химиотерапии с локальным контролем (хирур-

гия, ЛТ) в рамках протокольной терапии, например, для мягкотканых сарком (CWS-2009). Впрочем, химиотерапия и ЛТ больше используются в качестве паллиативного средства для нерадикально иссеченных опухолей [9].

Параллельно развивается направление онколитических вирусов в лечении PNST. Это новый многообещающий метод, который до сих пор проходит только доклинические исследования [35].

В данной работе мы представляем анализ клинического случая NF1, осложненного множественными плексиформными нейрофибромами у ребенка, в терапии которого использовался MEK-ингибитор — траметиниб.

### Клинический случай

С рождения у ребенка имеются множественные обширные пятна цвета «кофе с молоком», занимающие около 30 % поверхности тела. Ни у кого из родственников нейрофиброматоза не выявлено.

В возрасте 2 лет ребенок перенес операцию металлоостеосинтеза костей левой голени после перелома нижней конечности. Наблюдался ортопедом по поводу укорочения правой нижней конечности на 3 см, сколиоза, перекоса таза, болевого синдрома.

В возрасте 9 лет боли усилились и стали постоянными, присоединились боли в животе. Ребенок получал нестероидные противовоспалительные препараты в качестве обезболивания. При обследовании на компьютерной томографии органов грудной клетки патологии не выявлено. При МРТ брюшной полости отмечаются паравerteбральные новообразования, симметрично выходящие из спинномозгового канала на уровне L1–L2 с прорастанием в брюшную полость, кистозно-солидной структуры с волнистыми контурами, смещающиеся в полость малого таза, оттесняющие петли кишечника и мочевого пузырь. По данным ультразвукового исследования всю брюшную полость выполняют множественные многоузловые экзогенные образования округлой формы, однородной структуры, с ровными контурами, разнокалиберного формата.

Выполнены пункционная биопсия опухоли брюшной полости, пункция подвздошных костей с забором аспирата костного мозга. По данным исследования костного мозга поражения не выявлено. Гистологическое строение и иммунофенотип опухоли соответствуют плексиформной нейрофибrome.

Диагноз NF1 выставлен на основании 2 критериев (пятна цвета «кофе с молоком» и наличие плексиформных нейрофибром).

Пациент неоднократно консультирован хирургами, нейрохирургами — учитывая распространенность опухоли и возможные ятрогенные последствия, проведение хирургического лечения невозможно. Постепенно боли в нижних конечностях нарастали, пациенту назначены опиоидные анальгетики с незначительным эффектом.

В возрасте 13 лет ребенку проведено анестезиологическое пособие в виде одного из методов регионарной



анестезии, вследствие чего был достигнут полный анальгетический эффект. Ввиду отсутствия данных о безопасности и эффективности таргетных препаратов как в мировой литературе, так и в России, на тот момент ребенок был оставлен под динамическим наблюдением.

В отделение стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России ребенок поступил в возрасте 13 лет, через 10 мес после проведения регионарной анестезии с тяжелым хроническим болевым синдромом, требующим постоянной анальгетической терапии (по месту жительства был назначен трамадол). Боль появилась на фоне прогрессии плексiformной нейрофибромы. Пациент передвигался исключительно на коляске и не мог обходиться без посторонней помощи. Ребенок не поддавался полноценному клиническому осмотру из-за болевого синдрома. При визуальном осмотре выявлен дефицит массы тела. Кожа обычной окраски с множественными и обширными пятнами цвета «кофе с молоком». На нижних конечностях в области бедер и голени с двух сторон, в основном по задним поверхностям, пальпируются мышцы болезненные, плотной эластической консистенции. Обращал на себя внимание живот измененной конфигурации за счет гигантской опухоли плотно-эластичной консистенции, болезненный при пальпации. Нарушения функций тазовых органов выявлено не было.

На МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением выявляется массивное узловое опухолевое образование забрюшинного пространства, паравerteбральных тканей, распространяющееся вниз в малый таз и далее в мягкие ткани бедер. Размеры 23 см (максимальный вертикальный в зоне сканирования) × 16,5 см (поперечный переднезадний на уровне таза). Образование распространяется через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал от уровня L1 и ниже с субтотальным заполнением его просвета, крестцовый канал тотально заполнен опухолью. Корешки конского хвоста выражено компримированы (признаки синдрома «конского хвоста»). Через запирающие отверстия оно распространяется в клетчатку ягодичных областей справа и слева. Паренхиматозные органы брюшной полости и видимые костные структуры (позвоночник, кости таза) прослеживаются без грубых структурных изменений. Ребенку также выполнены МРТ нижних конечностей и позвоночника (шейный и грудной отделы) с контрастным усилением. По данным обследования в мягких тканях обеих бедер и левой голени вплоть до голеностопного сустава, преимущественно по задней поверхности, визуализируются множественные, сливающиеся в обширные конгломераты, узловатые объемные образования, распространяющиеся из области таза. Мышцы с повышенным сигналом за счет отека, деформации и умеренной компрессии. Кости обеих нижних конечностей прослеживаются без значимых изменений сигнала. В верхне-грудном уровне в межпозвоночных отверстиях и в паравerteбральных мягких тканях также визуализируется скопление патологической ткани.

При проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы на фоне синусовой тахикардии (среднесуточная частота сердечных сокращений составляла 107 уд/мин при норме до 81 уд/мин) в течение суток регистрировалась эктопическая активность, состоящая из 23 353 единичных желудочковых сокращений.

Учитывая отсутствие возможности хирургического лечения, опираясь на данные международных публикаций, наиболее эффективным в данном случае нам показалось назначение консервативной терапии препаратами из группы МЕК-ингибиторов. Пациенту в качестве таргетной терапии был выбран траметиниб в дозе 1 мг/сут перорально постоянно длительно. Уже через 2 нед терапии нам удалось снизить дозу обезболивающих, а через 6 мес проводимой терапии отмечается выраженная положительная динамика в виде полного купирования болевого синдрома, сокращения размеров опухоли, улучшения сердечного ритма (полное нивелирование желудочковой экстрасистолии). Нежелательных побочных эффектов не отмечено. Ребенок был выписан со значительным улучшением по клиническому состоянию спустя 3 нед от момента поступления, без болевого синдрома.

В последующем пациенту проведено генетическое обследование методом секвенирования нового поколения (NGS) с подтверждением секвенированием по Сэнгеру. В гене NF1 в 5'-нетранслируемой области обнаружена гетерозиготная замена одного нуклеотида с.-274T>C. Вариант имеет доказанное функциональное значение. Однако он отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека. Анализ ДНК родителей пациента показал отсутствие замены в гене NF1 у отца и матери, что предполагает возникновение варианта *de novo*. Это позволило подтвердить диагноз NF1 на молекулярно-генетическом уровне.

Пациент более не находится в вынужденном положении на коляске, в настоящее время, спустя год от начала терапии МЕК-ингибиторами, он проходит полноценное обучение в школе, посещает бассейн. По данным МРТ сокращение опухоли не стало существенным (рис. 2 и 3), однако доступные для пальпации опухоли стали более мягкой консистенции, что, вероятно, ослабило давление

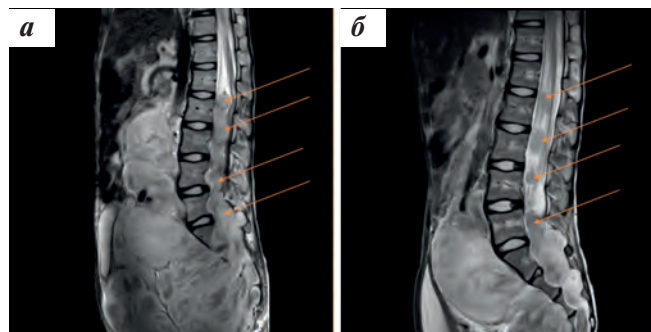


Рис. 2. МРТ позвоночника (сагиттальные срезы): а — до лечения; б — через 6 мес терапии траметинибом. Опухоли указаны стрелками  
Fig. 2. Spine MRI (sagittal slice): а — before treatment; б — after 6 months of trametinib therapy. Tumors are indicated by arrows

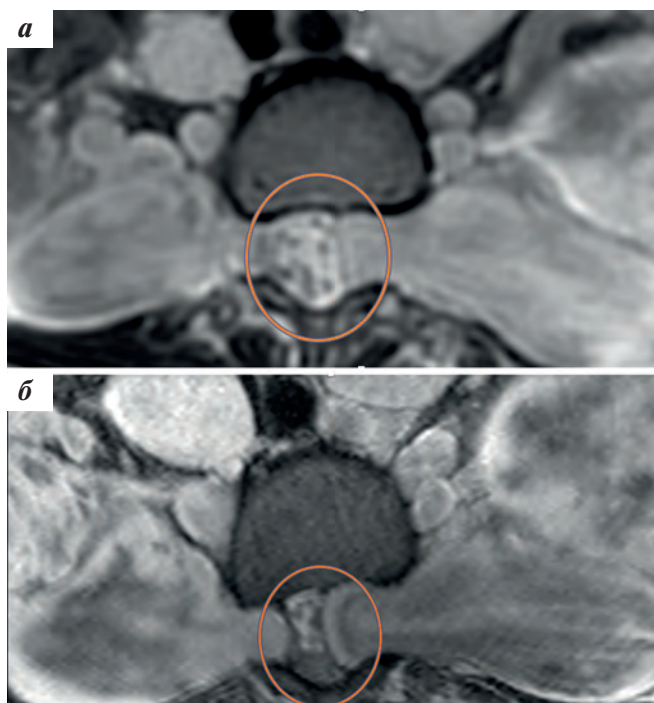


Рис. 3. МРТ позвоночника (поперечные срезы): а — до лечения; б — через 6 мес терапии траметинибом. Выделено заполнение позвоночного канала

Fig. 3. Spine MRI (transverse slice): а — before treatment; б — after 6 months of trametinib therapy. Highlighted the filling of the spinal canal

на спинной мозг и периферические нервы, в том числе симпатической нервной системы.

### Выводы

Наш пациент является первым ребенком с NF1 в России, которому была инициирована терапия МЕК-ингибиторами. Случай демонстрирует великолепный терапевтический эффект от применения траметиниба у больного, страдающего NF1-ассоциированными плексиформными нейрофибромами. Побочных эффектов от применения препарата не выявлено, что позволяет инициировать и мониторировать данную терапию в условиях стационара кратковременного лечения и делает лечение более комфортным как для пациента, так и для всей семьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riccardi V.M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7(2):1–34. doi: 10.1016/s0147-0272(82)80016-0.
- Evans D.G., Howard E., Giblin C., Clancy T., Spencer H., Huson S.M., Laloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):327–32. doi: 10.1002/ajmg.a.33139.
- Lammert M., Friedman J.M., Kluwe L., Mautner V.F. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141(1):71–4. doi: 10.1001/archderm.141.1.71.
- Kallionpää R.A., Uusitalo E., Leppävirta J., Pöyhönen M., Peltonen S., Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018;20(9):1082–6. doi: 10.1038/gim.2017.215.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md, USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172–8. PMID: 3152465.
- Wallace M.R., Marchuk D.A., Andersen L.B., Letcher R., Odeh H.M., Saulino A.M., Fountain J.W., Brereton A., Nicholson J., Mitchell A.L. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249(4965):181–6. doi: 10.1126/science.2134734.
- Brems H., Chmara M., Sahbatou M., Denayer E., Taniguchi K., Kato R., Somers R., Messiaen L., De Schepper S., Fryns J.P., Cools J., Marynen P., Thomas G., Yoshimura A., Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39(9):1120–6. doi: 10.1038/ng2113.
- Daston M.M., Scrable H., Nordlund M., Sturbaum A.K., Nissen L.M., Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron* 1992;8(3):415–28. doi: 10.1016/0896-6273(92)90270-n.
- Ferner R.E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6(4):340–51. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3.
- Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10(5):508–15. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6.
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A., Pöyhönen M., Leppävirta J., Ylä-Outinen H., Riccardi V.M., Pukkala E., Pitkaniemi J., Peltonen S., Peltonen J. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016;34(17):1978–86. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3576.
- Chikkannaiah P., Boovalli M.M., Nathiyal V., Venkataramappa S. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumours: An insight into World Health Organization 2013 classification. *J Neurosci Rural Pract* 2016;7(3):346–54. doi: 10.4103/0976-3147.182768.
- Evans D.G., Baser M.E., McGaughan J., Sharif S., Howard E., Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5):311–4. doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
- Farid M., Demicco E.G., Garcia R., Ahn L., Merola P.R., Cioffi A., Maki R.G. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist* 2014;19(2):193–201. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0328.
- Kim A., Stewart D.R., Reilly K.M., Viskochil D., Miettinen M.M., Widemann B.C. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours State of the Science: Leveraging Clinical and Biological Insights into Effective Therapies. *Sarcoma* 2017;2017:7429697. doi: 10.1155/2017/7429697.
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumors 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.

17. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N., Moss C., Willshaw H., Evans D.G., Upadhyaya M., Towers R., Gleeson M., Steiger C., Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol* 2008;19(2):390–4. doi: 10.1093/annonc/mdm450.
18. Ferner R.E., Golding J.F., Smith M., Calonje E., Jan W., Sanjayathan V., O'Doherty M. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol* 2008;19(2):390–4. doi: 10.1093/annonc/mdm450.
19. Treglia G., Taralli S., Bertagna F., Salsano M., Muoio B., Novellis P., Vita M.L., Maggi F., Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with neurofibromatosis type 1: a systematic review. *Radiol Res Pract* 2012;2012:431029. doi: 10.1155/2012/431029.
20. Well L., Salamon J., Kaul M.G., Farschtschi S., Herrmann J., Geier K.I., Hagel C., Bockhorn M., Bannas P., Adam G., Mautner V.F., Derlin T. Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuro Oncol* 2019;18(21):508–16. doi: 10.1093/neuonc/noy199.
21. Hwang L., Okoye C.C., Patel R.B., Sahgal A., Foote M., Redmond K.J., Hofstetter C., Saigal R., Mossa-Basha M., Yuh W., Mayr N.A., Chao S.T., Chang E.L., Lo S.S. Stereotactic body radiotherapy for benign spinal tumors: Meningiomas, schwannomas, and neurofibromas. *J Radiosurg SBRT* 2019;6(3):167–77. PMID: 31998537.
22. Miao R., Wang H., Jacobson A., Lietz A.P., Choy E., Raskin K.A., Schwab J.H., Deshpande V., Nielsen G.P., DeLaney T.F., Cote G.M., Hornicek F.J., Chen Y.E. Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST. *Radiother Oncol* 2019;137:61–70. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.015.
23. van Noesel M.M., Orbach D., Brennan B., Kelsey A., Zanetti I., de Salvo G.L., Gaze M.N., Craigie R.J., McHugh K., Francotte N., Collini P., Bisogno G., Casanova M., Ferrari A. Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(10):e27833. doi: 10.1002/pbc.27833.
24. Watson K.L., Al Sannaa G.A., Kivlin C.M., Ingram D.R., Landers S.M., Roland C.L., Cormier J.N., Hunt K.K., Feig B.W., Ashleigh Guadagnolo B., Bishop A.J., Wang W.L., Slopis J.M., McCutcheon I.E., Lazar A.J., Torres K.E. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg* 2017;126(1):319–29. doi: 10.3171/2015.12.JNS152443.
25. Evans D.G., Birch J.M., Ramsden R.T., Sharif S., Baser M.E. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006;43(4):289–94. doi: 10.1136/jmg.2005.036319.
26. [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/>.
27. Shih C.S., Blakely J., Clapp W., Wolters P., Dombi E., Cutter G., Ullrich N., Allen J., Packer R., Goldman S., Gutmann D., Plotkin S., Rosser T., Robertson K., Widemann B., Korf B., Fisher M. NFM-01. NF105: a phase II prospective study of cabozantinib (x1184) for plexiform neurofibromas in subjects with neurofibromatosis type 1: a Neurofibromatosis Clinical Trial Consortium (NFCTC) study. *Neuro Oncol* 2018;20(Suppl 2):i142. doi: 10.1093/neuonc/noy059.510.
28. Ferguson M.J., Rhodes S.D., Jiang L., Li X., Yuan J., Yang X., Zhang S., Vakili S.T., Territo P., Hutchins G., Yang F.C., Ingram D.A., Clapp D.W., Chen S. Preclinical evidence for the use of sunitinib malate in the treatment of plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(2):206–13. doi: 10.1002/pbc.25763.
29. Weiss B., Widemann B.C., Wolters P., Dombi E., Vinks A., Cantor A., Perentes J., Schorry E., Ullrich N., Gutmann D.H., Tongard J., Viskochil D., Korf B., Packer R.J., Fisher M.J. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015;17(4):596–603. doi: 10.1093/neuonc/nou235.
30. Zehou O., Ferkal S., Brugieres P., Barbarot S., Bastuji-Garin S., Combemale P., Valeyrie-Allanore L., Sbidian E., Wolkenstein P. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol* 2019;139(3):718–20. doi: 10.1016/j.jid.2018.09.016.
31. Hua C., Zehou O., Ducassou S., Minard-Colin V., Hamel-Teillac D., Wolkenstein P., Valeyrie-Allanore L. Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas. *Pediatrics* 2014;133(6):e1792–7. doi: 10.1542/peds.2013-1224.
32. [Electronic resource]: <https://www.fda.gov/drugs/>.
33. Wang S., Liechty B., Patel S., Weber J.S., Hollmann T.J., Snuderl M., Karajannis M.A. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol* 2018;138(1):183–90. doi: 10.1007/s11060-018-2788-6.
34. Karaosmanoglu B., Kocaefe Ç.Y., Söylemezoğlu F., Anlar B., Varan A., Vargel İ., Ayter S. Heightened CXCR4 and CXCL12 expression in NF1-associated neurofibromas. *Childs Nerv Syst* 2018;34(5):877–82. doi: 10.1007/s00381-018-3745-6.
35. Antoszczyk S., Rabkin S.D. Prospect and progress of oncolytic viruses for treating peripheral nerve sheath tumors. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016;4(2):129–38. doi: 10.1517/21678707.2016.1128322.

Статья поступила в редакцию: 21.12.2020. Принята в печать: 05.01.2021.

Article was received by the editorial staff: 21.12.2020. Accepted for publication: 05.01.2021.