

Герминальные и соматические генетические варианты *NF1* при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы

Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абасов, А.Е. Друй

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Наталья Александровна Андреева andreeva793@bk.ru

Введение. Нейробластома (НБ) — самое частое эмбриональное экстракраниальное злокачественное новообразование у детей. В литературе обсуждается вклад гена *NF1* в развитие НБ, однако нет доказательств патогенетической роли его aberrаций при НБ. В соответствии с различными литературными источниками, встречаемость патогенных вариантов в гене *NF1* в общей когорте больных НБ не превышает 1–6 %.

Материалы и методы. За период с апреля 2019 г. по июль 2021 г. на базе лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) проведено 77 пациентам с НБ. Стадирование больных проводилось в рамках Международной системы стадирования, стратификация на группы риска и терапия — в рамках протокола немецкой группы по изучению НБ GPOH NB-2004. Для оценки ответа на лечение использовались международные критерии системы оценки ответа для пациентов с НБ. Проводились расчеты бессобытийной и общей выживаемости по методу Каплана–Майера на период наблюдения до 12.01.2022.

Результаты и обсуждение. Когорта вошедших в исследование пациентов была представлена больными с исходно неблагоприятным прогнозом. Пациенты были разделены на 3 группы: без патогенных вариантов в генах-компонентах сигнального пути *RAS-RAF-MEK* и *TP53* — «*RAS-/TP53*» ($n = 43$), с клинически значимыми вариантами в гене *NF1* — «*NF1+*» ($n = 12$) и клинически значимыми вариантами в генах пути *RAS-RAF-MEK* и *TP53* — «*RAS+/TP53+*» ($n = 22$). Медиана возраста для всей группы пациентов на момент постановки диагноза составила 41 мес (разброс — 0,1–173 мес). Мальчики преобладали над девочками с соотношением 1,5:1. Превалировали пациенты с 4-й стадией заболевания по классификации INSS — 81,8 % (63/77), группы высокого риска в рамках протокола NB-2004 — 77,9 % (60/77).

В нашем исследовании было выявлено 13 клинически значимых вариантов в *NF1* у 12 (15,6 %) пациентов, из них 4 — герминальных, 9 — соматических. Частота обнаружения патогенных aberrаций в гене *NF1* намного превышала литературные данные, что можно связать с селективной когортой исследованных пациентов с неблагоприятным прогнозом и больными с подозрением на наличие наследственного генетического синдрома. Развитие неблагоприятных событий наблюдалось у 83,3 % пациентов, чаще на фоне специфической терапии (в 60 % случаев), что может быть обусловлено в том числе быстрым приобретением химиорезистентности НБ. При сравнении 3 групп показано, что частота объективных ответов на проведение индукционной терапии была статистически достоверно ниже в группе пациентов «*NF1+*» при сравнении с другими группами ($p = 0,015$; $p = 0,024$), что также может говорить о химиорезистентности *NF1*-ассоциированной НБ.

При анализе выживаемости статистической разницы между сравниваемыми группами отмечено не было.

Выводы. Полученные нами данные не позволяют рассматривать наличие генетических вариантов *NF1* обособленно в качестве прогностического фактора, однако можно предположить, что группа пациентов с неблагоприятным прогнозом может быть обогащена случаями с мутациями в гене *NF1*. Рефрактерное течение заболевания/развитие неблагоприятных событий при наличии генетических вариантов *NF1*, обуславливающего активацию сигнального пути *RAS-RAF-MEK*, приводит к индукции химиорезистентности опухоли. Наличие клинической значимости aberrаций в гене *NF1* не приводит к статистически значимому отличию прогноза при сравнении с пациентами с aberrациями в других компонентах пути *RAS-RAF-MEK*, однако необходимо более длительное катamnестическое наблюдение за больными.

На данный момент эффективных препаратов для терапии *NF1*-ассоциированной НБ в клинической практике нет, что требует дальнейшего изучения механизмов развития химиорезистентности у таких пациентов. Понимание молекулярно-генетических особенностей течения *NF1*-ассоциированной НБ может стать основой для разработки персонализированной терапии в будущем.

Ключевые слова: нейробластома, *NF1*, нейрофиброматоз 1-го типа, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость

Для цитирования: Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ясько Л.А., Курникова М.А., Абасов Р.Х., Друй А.Е. Герминальные и соматические генетические варианты *NF1* при нейробластоме: собственный опыт и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):29–38.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

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>

Р.Х. Абасов: инженер-программист лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ruslan.abasov.2013@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9179-8430>

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,
e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Вклад авторов

Н.А. Андреева: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, Р.Х. Абаров, А.Е. Друй: анализ научного материала, анализ полученных данных, дополнение текста рукописи, научная редакция статьи, литературное редактирование

Germinal and somatic genetic variants of *NF1* in neuroblastoma: own experience and literature review

N.A. Andreeva, T.V. Shamanskaya, D. Yu. Kachanov, L.A. Yasko, M.A. Kurnikova, R.Kh. Abasov, A.E. Druy

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

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common embryonic extracranial malignant neoplasm in children. The contribution of the *NF1* gene to the development of NB is discussed in the literature, but there is no evidence of the pathogenetic role of *NF1* gene aberrations in NB. According to various literature sources, the occurrence of pathogenic variants in the *NF1* gene in the general cohort of patients with NB does not exceed 1–6 %.

Materials and methods. The molecular genetic examination by next generation sequencing (NGS) was performed in 77 patients with NB during the period from April 2019 to July 2021 in the Laboratory of Molecular Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology. The staging of patients was carried out within the framework of the international staging system, stratification into risk groups and therapy according to the protocol of the German Group for the study of NB GPOH NB-2004. International criteria of the response assessment system for patients with NB were used to assess the response to treatment. Calculations of event-free and overall survival by the Kaplan–Mayer method for the follow-up period up to 12.01.2022 were performed.

Results and discussion. The cohort of patients included in the study was represented by patients with an initially unfavorable prognosis. Patients were divided into 3 groups: without pathogenic variants in genes belonging to the RAS-RAF-MEK pathway and TP53 – “RAS-/TP53-” ($n = 43$), with clinically significant variants in the *NF1* gene – “NF1+” ($n = 12$), clinically significant variants in the genes of RAS-RAF-MEK and TP53 pathway – “RAS+/TP53+” except *NF1* ($n = 22$). The median age for the entire group of patients at the time of diagnosis was 41 months (0.1–173 months). Boys prevailed over girls with a ratio of 1.5:1. Patients with stage 4 of the disease according to the INSS classification prevailed – 81.8 % (63/77), high-risk groups according to the NB-2004 protocol – 77.9 % (60/77).

In our study 13 clinically significant variants in *NF1* were identified in 12 patients (15.6 %), of which 4 were germinal, 9 were somatic. The frequency of detection of pathogenic aberrations in the *NF1* gene was much higher than the literature data, which can be associated with a selective cohort of studied patients with an unfavorable prognosis and patients with suspected hereditary genetic syndrome. The presentation of adverse events was observed in 83.3 % of patients, more often against the background of specific therapy (in 60 % of cases), which may be due to the rapid acquisition of NB chemoresistance, among other things. When comparing the three groups, it was shown that the frequency of objective responses to induction therapy was statistically significantly lower in the group of patients “NF1+”, when compared with other groups ($p = 0.015$; $p = 0.024$), which may also indicate the chemoresistance of *NF1*-aberrated NB.

When analyzing survival there was no statistical difference between the compared groups.

Conclusions. The data obtained by us do not allow us to consider the presence of genetic variants in *NF1* separately as a prognostic factor, however, it can be assumed that a group of patients with an unfavorable prognosis may be enriched with cases with mutations in the *NF1* gene. Refractory course of the disease/development of adverse events in the presence of genetic variants of *NF1*, causing the activation of the RAS-RAF-MEK signaling pathway, leads to the induction of tumor chemoresistance. The presence of clinical significance of aberrations in the *NF1* gene does not lead to a statistically significant difference in prognosis when compared with patients with aberrations in other components of the RAS-RAF-MEK pathway, however, longer catamnestic follow-up of patients is necessary.

Currently, there are no effective drugs for the treatment of *NF1*-associated NB in clinical practice that requires further study of the mechanisms of chemoresistance development in such patients. Understanding the molecular and genetic features of the course of *NF1*-associated NB can become the basis for the development of personalized therapy in the future.

Key words: neuroblastoma, *NF1*, neurofibromatosis type 1, overall survival, event-free survival

For citation: Andreeva N.A., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yasko L.A., Kurnikova M.A., Abasov R. Kh., Druy A.E. Germinal and somatic genetic variants of *NF1* in neuroblastoma: own experience and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):29–38.

Information about the authors

N.A. Andreeva: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher 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 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>

R.Kh. Abasov: Engineer-programmer Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ruslan.abasov.2013@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9179-8430>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Authors' contribution

N.A. Andreeva: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, design of the article, preparation of the list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, L.A. Yasko, M.A. Kurnikova, R.Kh. Abasov, A.E. Druy: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, manuscript text supplement, scientific edition of the article, literary editing

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке фонда «Наука-детям». / **Funding.** The study was performed under the financial support of the Science for Children Foundation.

Введение

Нейробластома (НБ) – самое частое эмбриональное экстракраниальное злокачественное новообразование (ЗНО) у детей, развивающееся из клеток нервного гребня, формирующих симпатическую нервную систему. Наиболее часто НБ наблюдается на первом году жизни [1]. В большинстве случаев НБ носит спорадический характер, редко встречается развитие заболевания на фоне наличия наследственной предрасположенности. Тем не менее одним из предрасполагающих генетических синдромов при НБ рассматривают нейрокрестопатии, в число которых включен и нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1).

НФ1 – это синдром с аутосомно-доминантным типом наследования с распространенностью в популяции 1 на 2000–5000 новорожденных в зависимости от расовой и этнической группы [2] и 100 % пенетрантностью к 5 годам жизни [3]. При этом у носителей патологического аллеля могут развиваться как доброкачественные новообразования, так и ЗНО. К наиболее частым ЗНО, ассоциированным с НФ1, относят злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, глиому зрительного нерва, рабдомиосаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль, феохромоцитому, инвазивную протоковую карциному молочной железы, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [4]. НБ у пациентов с НФ1 встречается редко, в связи с чем точная частота ее развития у таких больных до сих пор не установлена.

NFI – это ген онкосупрессор, локализующийся на хромосоме 17q11.2, включающий 61 экзон [5]. *NFI* кодирует белок нейрофибромин, который является негативным регулятором сигнального пути RAS-RAF-MEK, предотвращая активацию белков семейства RAS. Продукты генов семейства RAS (*NRAS*, *HRAS*, *KRAS*) формируют начальную внутриклеточную часть каскада передачи пролиферативного сигнала. Доминантные активирующие мутации в генах семейства RAS конвертируют протоонкогены RAS в онкогены, что является универсальным драйверным событием молекулярного патогенеза при многих солидных опухолях [6].

Патогенез НФ1 связан с герминальными гетерозиготными мутациями в гене *NFI* по типу loss-of-function (с потерей функции). Исходя из имеющихся описаний клинических случаев, предположен механизм развития НБ, ассоциированной с НФ1, который связан с наличием второго события в гене *NFI*, в част-

ности, в результате транслокации t(1;17), с точкой разрыва на участке хромосомы 17, соответствующей расположению гена *NFI* [7].

Соматические мутации в гене *NFI* также могут служить драйвером развития ЗНО, и это описано для аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы кишки, эпителиальной и серозной карциномы яичника, миелодиспластического синдрома, анапластической астроцитомы [4].

Вклад гена *NFI* в развитие НБ впервые обсуждался W.A. Weiss et al., которые предположили гипотезу, что потеря *NFI* может играть роль в развитии опухоли через гиперэкспрессию *MYCN* [8]. В исследовании на человеческих клеточных линиях НБ было показано снижение/полное отсутствие экспрессии нейрофибромина в 4/10 линиях, причем в 2 случаях были обнаружены мутации в *NFI* [9]. В дальнейшем в работе T. Martinsson et al. была показана роль гомозиготной делеции *NFI* в развитии *NFI*-ассоциированной НБ [7].

В 2018 г. S. Ackermann et al. предположили неблагоприятную прогностическую роль аббераций в путях RAS-RAF-MEK и TP53, учитывая их более частое обнаружение в ткани НБ при рецидиве заболевания, и был доказан неблагоприятный вклад активации перечисленных сигнальных путей на прогноз при НБ, наряду с изменениями теломеразной активности [10], в том числе и аббераций *NFI*, который является одним из компонентов пути RAS-RAF-MEK. В литературе описывается негативное влияние аббераций данного гена на клиническое течение различных солидных опухолей, обусловленное развитием химиорезистентности [11], что и легло в основу гипотезы о наличии особенностей клинического течения *NFI*-ассоциированной НБ.

Целью данной работы стало изучение частоты встречаемости мутаций в гене *NFI* среди пациентов с НБ с неблагоприятным прогнозом, описание особенностей клинического течения заболевания, а также оценка исходов у пациентов с НБ с выявлением клинически значимых вариантов в гене *NFI*.

Материалы и методы

Исследование проводилось на когорте больных НБ, отобранных для поиска мишеней для таргетной терапии, среди которых преобладали пациенты группы высокого риска, пациенты с рефрактерным течением, а также с рецидивами/прогрессией заболевания (табл. 1). Также 1 пациент был включен в исследование в связи с наличием генетического синдрома НФ1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Table 1. Characteristics of the studied groups of patients

Характеристика Characteristic	RAS-/TP53- (n = 43)	NFI+ (n = 12)	RAS+/TP53+ (n = 22)	p
Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ, мес (разброс) Median age at the time of NB diagnosis, months (range)	41 (0,1–171)	41 (3,9–124,1)	34 (5,5–173,1)	0,83
Стадия, n (%) Stage, n (%)				
1	1 (2,3)	0	2 (9,1)	0,373
2	2 (4,7)	1 (8,3)	3 (13,6)	
3	1 (2,3)	2 (16,7)	2 (9,1)	
4	38 (88,4)	9 (75)	15 (68,2)	
4S	1 (2,3)	0	0	
Группа риска NB-2004, n (%) Risk group NB-2004, n (%)				
высокая/high	37 (86)	10 (83,33)	13 (59,1)	0,158
промежуточная/intermediate	2 (4,7)	1 (8,33)	4 (18,2)	
наблюдения/observed	4 (9,3)	1 (8,33)	5 (22,7)	
Статус гена MYCN, n (%) MYCN gene status, n (%)				
амплификация/amplification	11 (25,6)	5 (41,7)	7 (31,8)	0,805
норма/normal	30 (69,8)	7 (58,3)	14 (63,6)	
неизвестно/unknown	2 (4,6)	0	1 (4,6)	
Период наблюдения, мес (диапазон) Observation period, months (range)	27,9 (3,6–174,1)	25 (6–68,4)	33,4 (8,6–68)	0,792
Неблагоприятные события (рецидив/прогрессия/ летальный исход, n (%)) Adverse events (relapse/progression/death, n (%))				
нет/но	11 (25,6)	2 (16,7)	5 (22,7)	0,811
да/yes	32 (74,4)	10 (83,3)	17 (77,3)	

Диагноз НБ во всех случаях был подтвержден гистологически. Стадирование пациентов проводилось в рамках Международной системы стадирования НБ (International Neuroblastoma Stage System, INSS) [12], стратификация на группы риска и терапия проводились в рамках протокола немецкой группы по изучению НБ GPOH NB-2004 [13]. Для терапии 2-й и последующих линий применялись различные схемы терапии с использованием сочетаний алкилирующих агентов с ингибиторами топоизомеразы 1, хирургические и лучевые методы, а также аутологичная/аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и/или иммунотерапия по индивидуальным показаниям. Для оценки ответа на лечение использовались международные критерии системы оценки ответа для пациентов с НБ [13].

За период с апреля 2019 г. по июль 2021 г. на базе лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России молекулярно-генетическое исследование проведено 77 пациентам с НБ. В целях обнаружения нуклеотидных замен, а также небольших инсерций и делеций был применен метод целевого высокопроизводительного секвенирования с использованием кастомизированной панели QiaSeq (Qiagen, Германия), включающей 56 генов (в том числе все экзоны гена *NFI*), генетические варианты в которых значимы в этиопатогенезе детских опухолей. В 74 случаях материалом для исследования являлась ткань, залитая в парафиновый блок: в 57 – ткань первичного очага, в 17 – ткань метастаза. В 16 наблюдениях для молекулярного исследования был доступен только материал, полученный при развитии рецидива заболевания. У 3 пациентов с клиническими проявлениями НФ1 молекулярно-генетическому исследованию подвер-

гался только герминальный материал, в 1 случае – как герминальный, так и опухолевый. В 3 случаях при наличии клинических признаков НФ1 для молекулярно-генетического подтверждения НФ1 проводилось исследование ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, с использованием кастомизированной панели «синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям», включающей 197 генов, 1 пациенту проводилось секвенирование по Сэнгеру.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы специализированные базы данных соматических (VarSome, COSMIC, OncoKB) и герминальных (VarSome, HGMD, OMIM) мутаций, а также базы данных по отдельным заболеваниям и литературные данные.

При обнаружении методом секвенирования нового поколения NGS (Next-Generation Sequencing) в ткани опухоли варианта, подозрительного на герминальный (аллельная частота (AF – Allele Frequency) более 30 %), проводилось исследование конституционального материала (лимфоциты периферической крови/бuccальный эпителий) на наличие соответствующего варианта методом секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ

Для оценки различий между независимыми выборками по количественным (возраст на момент постановки диагноза, длительность наблюдения) и качественным (распределение числа пациентов по группам риска, стадиям, наличию амплификации гена *MYCN*) признакам использовались критерии Краскела–Уоллиса и хи-квадрат с поправкой Йетса соответственно. Значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено (см. табл. 1).

Оценка выживаемости пациентов осуществлялась с использованием метода Каплана–Майера, достоверность различий в уровнях выживаемости пациентов между группами анализировалась с использованием критерия log-rank. Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от даты постановки диагноза до летального исхода или даты последнего наблюдения. Бессобытийная выживаемость (БСВ) определялась как время от даты постановки диагноза до первого события (прогрессия/рецидив/смерть) или даты последнего наблюдения. Вторичная БСВ (вБСВ) определялась как время от первого события до развития второго события (прогрессия/рецидив/смерть) или до даты последнего наблюдения. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 12.01.2022. Медиана наблюдения за пациентами составила 30 (3,6–174,1) мес.

Результаты

Когорта больных была представлена пациентами с исходно неблагоприятным прогнозом (при ретроспективном анализе только 1 из 17 детей из групп промежуточного риска и наблюдения не имеет событий к настоящему моменту; среди пациентов группы высокого риска – 15 из 60). Медиана возраста для всей группы на момент постановки диагноза составила 41 мес (разброс – 0,1–173 мес). Соотношение мальчики:девочки составило 1,5:1. Преобладали пациенты с 4-й стадией заболевания по INSS – 81,8 % (63/77), группы высокого риска в рамках протокола NB-2004 – 77,9 % (60/77). Амплификация гена *MYCN* обнаружена у 29,5 % (23/78) больных, не обнаружена – у 66,2 % (51/77), неизвестна – у 5,1 % (4/78).

Учитывая селективность исследуемой когорты, для понимания вклада гена *NF1* в клиническое течение и прогноз при НБ пациенты были разделены на 3 группы: без патогенных вариантов в генах, кодирующих компоненты сигнальных путей RAS-RAF-MEK и TP53 – «RAS-/TP53-» ($n = 43$), с клинически значимыми вариантами в гене *NF1* – «NF1+» ($n = 12$), клинически значимыми вариантами в генах путей RAS-RAF-MEK (*ALK, FGFR1, PDGFRA, KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, CCND1, CDK4, LIN28B, ERK, MEK*), кроме *NF1*, и TP53 (*TP53, MDM2/4, CREBBP, ATM, CDKN1A, PUMA, p14(CDKN2A)*) – «RAS+/TP53+» ($n = 22$). Пациенты, включенные в выделенные группы, не различались по возрасту на момент постановки диагноза, распределению по стадиям заболевания и группам риска, статусу гена *MYCN*, периоду наблюдения и количеству возникновения неблагоприятных событий (см. табл. 1).

Медиана возраста для пациентов с клинически значимыми вариантами в гене *NF1* на момент постановки диагноза составила 41 (3,9–124) мес. В выявленной когорте преобладали мальчики (соотношение мальчики:девочки составило 2:1). Как и в общей исследуемой когорте преобладали больные с 4-й стадией заболевания (75 %), пациенты группы высокого риска (83,3 %). Характеристики пациентов с *NF1*-ассоциированной НБ представлены в табл. 2.

В ходе молекулярно-генетического исследования ткани опухоли ($n = 74$), а также герминального материала (периферическая кровь, $n = 4$) было выявлено 13 клинически значимых вариантов в гене *NF1* у 12 (15,6 %) пациентов, из них 4 – герминальных, 9 – соматических.

Во всех случаях выявления герминальных событий в гене *NF1* отмечены клинические проявления НФ1: пятна цвета «кофе с молоком» ($n = 4$), глиома ЗН ($n = 2$). Два пациента наблюдались в рамках уже установленного синдрома НФ1 до постановки диагноза НБ.

В 9/13 случаях патогенетически значимые варианты в гене *NF1* носили соматический характер и выявлялись с АФ от 5 до 65 %. Во всех случаях обнаружения генетического варианта с АФ более 30 % герминальный характер варианта был исключен. В 1 наблюдении анализ парных образцов (инициальная опухоль и опухоль в рецидиве) выявил наличие патогенного варианта *NF1* только в рецидиве заболевания. В 1 случае у пациента обнаружено 2 соматических события в гене *NF1*.

В большинстве случаев выявлялись нуклеотидные замены: 6/13 (46,1 %) – нонсенс-, 3/13 (23,1 %) – миссенс-мутации, а также в 2/13 (15,4%) наблюдениях – делеция со сдвигом РС, в 2/13 (15,4 %) – варианты в канонических сайтах сплайсинга. Все герминальные варианты сопровождалась потерей функции белка (2 – нонсенс-мутации, 1 – делеция со сдвигом РС и 1 – вариант в каноническом сайте сплайсинга).

Терапия для всех пациентов проводилась в соответствии с риск-адаптированным подходом, предусмотренным в протоколе NB-2004.

Наблюдение за больными и терапия группы «NF1+» представлены схематично на рис. 1. Десять пациентов относились к группе высокого риска, 1 – к группе промежуточного риска, 1 – к группе наблюдения.

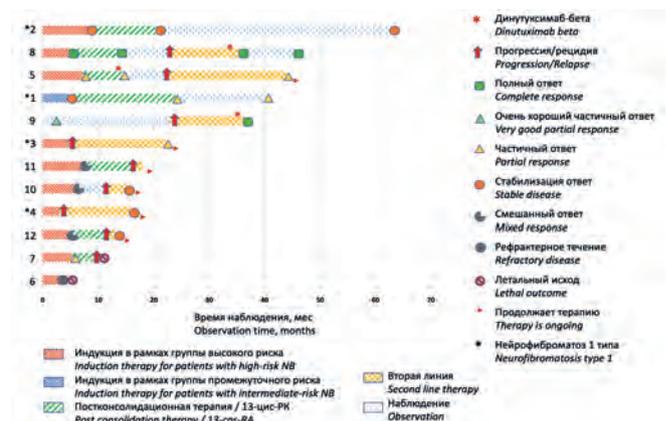


Рис. 1. Наблюдение за пациентами с *NF1*-ассоциированной НБ
Fig. 1. Observation of patients with *NF1*-associated NB

Пациенту из группы наблюдения (1/12) было выполнено только оперативное лечение (удаление более 95 % опухоли), полихимиотерапевтическое лечение не проводилось. Ответ оценен через 3 мес после операции как очень хороший частичный ответ (ОХЧО).

Таблица 2. Характеристики пациентов с клинически значимыми вариантами в гене NF1
 Table. 2. Characteristics of patients with clinically significant variants in the NF1 gene

№ пациента Patient number	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	Локализация опухоли Tumor localiza- tion	Стадия по INSS INSS stage	Группа риска Risk group	Амплификация MYCN MYCN ampli- fication	Вариант в гене NF1 NF1 variant	Тип варианта Type of variant	Статус Status	AF, %	Признаки НФ1 Signs of NF1
1	49,7	ЗБП RPS	3	IR	Нет No	c.7907+1G>A	Сплайсинг Splicing	G	Het	Пятна «кофе с молоком», глиома ЗН Café au lait spots, optic pathway glioma
2	124,07	НП AG	4	HR	Нет No	c.4342A>T;p.K1448X	Нонсенс Nonsense	G	Het	Пятна «кофе с молоком» Café au lait spots
3	51,03	ЗБП RPS	4	HR	Нет No	c.1007G>A;p.W336X	Нонсенс Nonsense	G	Het	Пятна «кофе с молоком», глиома ЗН Café au lait spots, optic pathway glioma
4	28,2	НП AG	4	HR	Нет No	c.1150delT;p.F384fs	Делеция со сливом РС Frameshift deletion	G	Het	Пятна «кофе с молоком» Café au lait spots
5	41,53	ЗБП RPS	4	HR	Да Yes	c.1885G>A;p.G629R	Миссенс Missens	S	65	
6	21,67	НП AG	4	HR	Да Yes	c.2002-2A>G	Сплайсинг Splicing	S	55	
7	41	НП AG	4	HR	Да Yes	c.3796G>T;p.E1266X*	Нонсенс Nonsense	S	25,5	
8	51,27	ЗБП RPS	3	HR	Да Yes	c.3463G>A;p.A1155T	Миссенс Missens	S	33	
9	17,63	ЗСР PM	2	Obs	Да Yes	c.2951G>A;p.G984E	Миссенс Missens	S	11	
10	3,87	ЗБП RPS	4	HR	Нет No	c.3825delC;p. R1276Efs*9	Делеция со сливом РС Frameshift deletion	S	5	
11	22,47	ЗСР PM	4	HR	Нет No	c.7615G>T;p.G2539X	Нонсенс Nonsense	S	28	
12	52	НП AG	4	HR	Да Yes	c.1570G>T;p.E524X c.5297C>A;p.S1766X	Нонсенс Nonsense Нонсенс Nonsense	S	46 52	

Примечание. ЗБП – забрюшинное пространство; IR – группа промежуточного риска; G – герминальный вариант; Het – гетерозиготное состояние; ЗН – зрительный нерв; НП – надпочечник; HR – группа высокого риска; S – соматический вариант; PC – рамка считывания; ЗСР – заднее средостение; Obs – группа наблюдений; * – только в рецессиве.

Note. RPS – retroperitoneal space; IR – intermediate-risk group; G – germline variant; Het – heterozygous; AG – adrenal gland; HR – high-risk group; S – somatic variant; PM – posterior mediastinum; Obs – observation group; * – only in relapse.

Для пациентов, относящихся к группам промежуточного и высокого риска, был оценен объективный ответ на проведение индукционной полихимиотерапии, который составил 27,3 % (3/11): полный ответ (ПО) ($n = 1$), частичный ответ (ЧО) ($n = 2$). Достигли смешанного ответа на индукцию 27,3 % (3/11) больных, у 18,1 % (2/11) наблюдалась стабилизация заболевания (1 пациент группы промежуточного риска, 1 пациент группы высокого риска). У 27,3 % (3/11) произошло развитие неблагоприятного события: 2 – системная прогрессия заболевания, 1 – рефрактерное течение заболевания с последующим летальным исходом в связи с инфекционными осложнениями.

Терапию 1-й линии завершили 5 из 12 пациентов, не завершили – 7 из 12 (5 – прогрессия заболевания, 1 – рефрактерное течение заболевания с последующим летальным исходом, 1 – тяжелый соматический статус и присоединение тяжелой вирусной инфекции).

В целом развитие неблагоприятных событий наблюдалось у 83,3 % (10/12) больных, в том числе и у пациента, относящегося к группе наблюдения (через 23 мес от операции констатирован системный рецидив заболевания). Неблагоприятные события развивались чаще на фоне специфической терапии – в 60 % (6/10) случаев, в 40 % (4/10) – на этапе динамического наблюдения. Во время специфической терапии у 50 % (3/6) пациентов прогрессия заболевания отмечена на индукционном этапе, у 50 % (3/6) – на этапе дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (13-цис-РК) (см. рис.1).

Сравнительные результаты терапии по исследуемым группам представлены в табл. 3. Стоит обратить внимание на меньшее количество достижений объективного ответа на индукционную терапию у пациентов с клинически значимыми вариантами в гене *NFI* в сравнении с группой «RAS-/TP53-» и «RAS+/TP53+» ($p = 0,015$ и $p = 0,024$ соответственно).

При анализе выживаемости статистической разницы между выживаемостью сравниваемых групп отмечено не было (рис. 2). Медиана наблюдения составила 30 мес (разброс – 3,6–174,1 мес), медиана вторичной БРВ –

8 мес (разброс – 0–64,8). Однако на исследуемой когорте пациентов изучить неблагоприятное влияние патогенных вариантов в гене *NFI* на прогноз заболевания невозможно ввиду селективности исследуемой группы и преобладания больных с изначально неблагоприятным прогнозом. Кроме этого, требуется более длительное наблюдение за пациентами для оценки долгосрочного прогноза заболевания.

Обсуждение

Мутации в гене *NFI* – это редкое событие при НБ. Согласно базе данных COSMIC (Catalog Of Somatic Mutations In Cancer) на долю мутаций в гене *NFI* при НБ приходится лишь 2 % общего количества генетических изменений (обращение к источнику – 14.03.2022г.). Анализ отдельных групп пациентов показал, что геномные aberrации в *NFI* обнаружены в 6 % (5/83) случаев первичных НБ [14]. М. Holzel et al. в 2010 г. показали, что низкая экспрессия *NFI* коррелирует с худшим прогнозом у пациентов с НБ, в связи с чем авторы предположили большую распространенность данного генетического события при НБ, относящейся к группе высокого риска [14]. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом частота встречаемости значимых изменений в гене *NFI* в литературе не описана. В соответствии с данными S. Ackerman et al. мутации в генах, включенных в сигнальные пути RAS-RAF-МЕК и TP53, в том числе и инактивирующие генетические события в гене *NFI*, ассоциированы с неблагоприятным течением НБ [10]. Инактивирующие мутации в гене *NFI* приводят к потере функции нейтрофибромина и aberrантной активации RAS-зависимых сигнальных путей, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клетки.

В нашем исследовании частота обнаружения патогенных aberrаций в гене *NFI* составила 15,4 %, что гораздо выше, чем в доступных данных литературы [10, 14] и базе данных COSMIC. Такую распространенность *NFI*-ассоциированных НБ можно связать с селективной когортой исследованных пациентов, которая была обогащена больными с неблагоприятным прогнозом (группы высокого риска и/или с раз-

Таблица 3. Результаты терапии пациентов

Table 3. Results of patient therapy

Характеристика Characteristic	RAS-/TP53- ($n = 43$)	<i>NFI</i> + ($n = 12$)	RAS+/TP53+ ($n = 22$)
Развитие неблагоприятного события, n (%) Development of an adverse event, n (%)			
общее/all	32/43 (74,5)	10/12 (83,3)	17/22 (77,3)
в ходе наблюдения/during observation	14/32 (44)	4/10 (40)	10/17 (59)
во время специфической терапии 1-й линии/ during specific first-line therapy	18/32 (56)	6/10 (60)	7/17 (41)
Ответ на индукцию для пациентов группы промежуточного/ высокого риска, n (%) Response to induction for intermediate/high risk patients, n (%)			
объективный ответ (ПО + ОХЧО + ЧО)/ objective response (CR + VGPR + PR)	30/43 (69,8)	3/11 (27,3)	16/22 (73)
стабилизация/stable disease	2/43 (4,6)	3/11 (27,3)	1/22 (4,5)
смешанный ответ/mixed response	1/43 (2,3)	2/11 (18,1)	1/22 (4,5)
неблагоприятное событие (прогрессия/рецидив/смерть)/ adverse event (progression/relapse/death)	9/43 (21)	3/11 (27,3)	4/22 (18)
неизвестно/unknown	1/43 (2,3)		

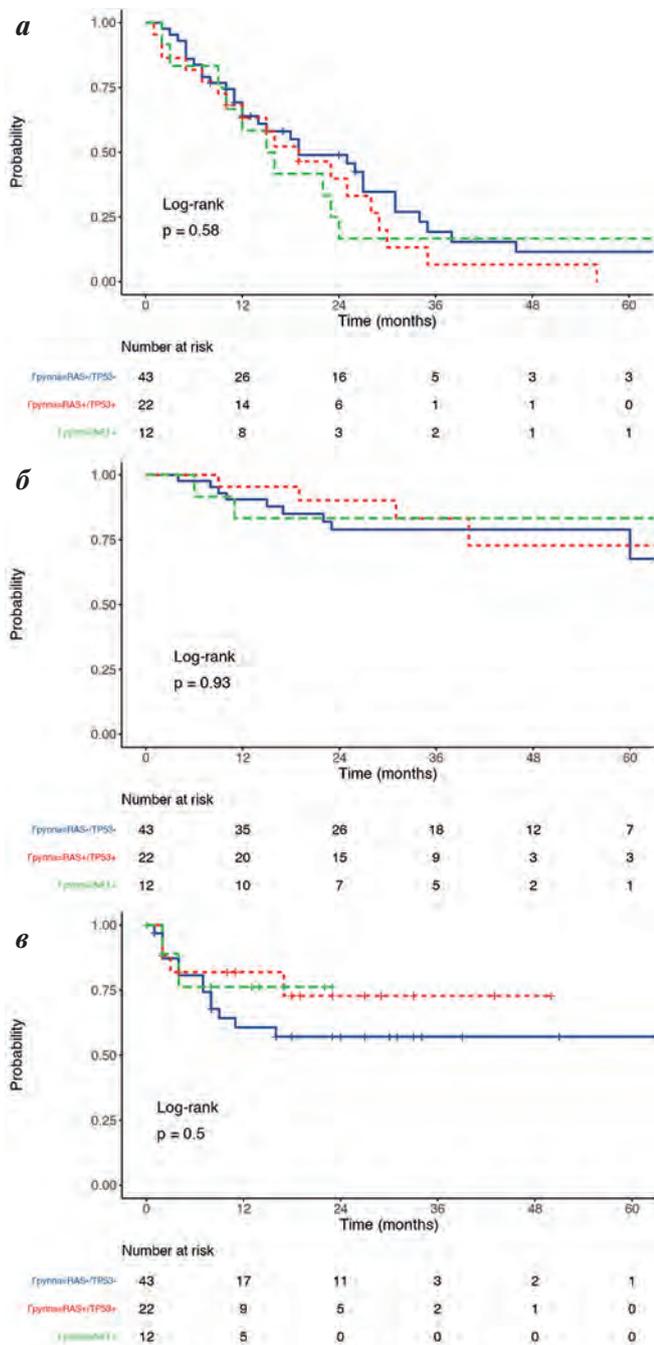


Рис. 2. Выживаемость пациентов различных групп: а – 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ): «RAS-/TP53-» – 19,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,1–40,9), «NF1+» – 16,7 % (95 % ДИ 4,7–59,1), «RAS+/TP53+» – 6,6 % (95 % ДИ 1,0–43,3); б – 3-летняя ОВ: «RAS-/TP53-» – 78,9 % (95 % ДИ 66,8–93,2 %), «NF1+» – 83,3 % (95 % ДИ 64,7–100 %), «RAS+/TP53+» – 83,2 % (95 % ДИ 67,2–100 %); в – 3-летняя вБСВ: «RAS-/TP53-» – 57,1 % (95 % ДИ 41,8–77,9 %), «NF1+» (1 год) – 76,2 % (95 % ДИ 52,1–100 %), «RAS+/TP53+» – 72,8 % (95 % ДИ 52,7–100 %)

Fig. 2. Survival of patients of different groups: а – 3-year EFS: “RAS-/TP53-” – 19.3 % (95 % confidence interval (CI) 9.1–40.9), “NF1+” – 16.7 % (95 % CI 4.7–59.1), “RAS+/TP53+” – 6.6 % (95 % CI 1.0–43.3); б – 3-year OS: “RAS-/TP53-” – 78.9 % (95 % CI 66.8–93.2 %), “NF1+” – 83.3 % (95 % CI 64.7–100 %), “RAS+/TP53+” – 83.2 % (95 % CI 67.2–100 %); в – 3-year secondary EFS: “RAS-/TP53-” – 57.1 % (95 % CI 41.8–77.9 %), “NF1+” (1 year) – 76.2 % (95 % CI 52.1–100 %), “RAS+/TP53+” – 72.8 % (95 % CI 52.7–100 %)

витиём неблагоприятного события) и пациентами с подозрением на наличие наследственного генетического синдрома.

В литературе отмечена патогенетическая роль альтераций *NF1* в развитии и/или прогрессировании НБ наряду с другими генетическими синдромами, прежде всего нейрокриптопатиями [15]. В нашей работе в группе «*NF1+*» у 33,3% (4/12) пациентов подтверждено наличие герминального события в гене *NF1*. Все они имели клинические признаки НФ1, причем у 2 больных наличие генетического синдрома было верифицировано до манифестации НБ.

Роль *NF1* в патогенезе НБ обсуждалась в литературе на основании исследований на клеточных линиях, однако никогда не изучалась систематически на больших когортах первичных пациентов с НБ [9]. Известно, что для больных НФ1 характерен высокий риск развития специфичных типов ЗНО, имеющих более неблагоприятный прогноз по сравнению со спорадическими ЗНО, возникающими у пациентов без НФ1 [16]. Это может быть связано с более агрессивным поведением *NF1*-ассоциированных опухолей в целом и развитием химиорезистентности опухолей различного гистологического происхождения с абберациями в гене *NF1*. В отношении НБ в 2010 г. было описано влияние аббераций в гене *NF1* на эффективность дифференцировочной терапии 13-дис-РК, а также на отдаленный прогноз. В экспериментах *in vitro* было показано, что низкие уровни экспрессии *ZNF423*, ключевого транскрипционного коактиватора рецепторов РК, и *NF1* ассоциируются с плохим ответом на терапию ретиноидами [14].

Анализ профилей экспрессии генов в клетках НБ, проведенный тремя независимыми исследовательскими группами (Huang et al., 2009 (*n* = 88); Asgharzadeh et al., 2006 (*n* = 102); Oberthuer et al., 2006 (*n* = 251)), показал ухудшение прогноза у пациентов с низкой экспрессией генов *NF1* и *ZNF423* и улучшение прогноза при сохранении экспрессии этих генов, независимо от статуса гена *MYCN*, возраста (младше 18 месяцев), наличия делеции 1р36 и стадии заболевания при проведении многофакторного анализа [14].

В нашей когорте пациентов у 50 % больных с абберациями в гене *NF1* отмечено развитие неблагоприятного события на фоне проводимой терапии, что может быть обусловлено в том числе и быстрым приобретением химиорезистентности НБ. Необходимо отметить, что 50 % событий в описанной когорте пациентов наблюдались уже на фоне индукционной полихимиотерапии и 50 % на фоне приема 13-дис-РК, что может быть обусловлено устойчивостью НБ не только к РК, но и к цитостатическим препаратам, используемым в лечении пациентов с НБ. Интересен тот факт, что частота объективных ответов на проведение индукционной терапии была статистически достоверно ниже в группе пациентов «*NF1+*» при сравнении с другими группами, что также может говорить о химиорезистентности *NF1*-ассоциированной НБ.

Тем не менее анализ выживаемости не выявил значимых различий между пациентами, имеющими НБ с мутациями в гене *NF1*, в генах других компонентов сигнального пути RAS-RAF-МЕК и TP53 и без мутаций в указанных генах. Полученные нами данные не позволяют рассматривать наличие генетических вариантов в *NF1* обособленно в качестве прогностического фактора. В то же время, учитывая большую частоту выявления клинически значимых вариантов в гене *NF1* в исследуемой группе пациентов с неблагоприятным прогнозом, значительно превышающую описываемые в мировой литературе, можно предположить, что группа больных с неблагоприятным прогнозом может быть обогащена случаями с мутациями в гене *NF1*. Кроме того, было показано, что соматические мутации в гене *NF1* могут возникать при развитии рецидива заболевания, не наблюдаясь в первичной опухоли.

Наличие генетических событий, активирующих сигнальный путь RAS-RAF-МЕК, позволяет рассматривать применение ингибиторов МЕК, которые являются одним из финальных звеньев каскада. *In vitro* было продемонстрировано преодоление резистентности НБ к ретиноидам путем использования высокоселективных ингибиторов МЕК-1 и МЕК-2 [14, 17]. МЕК-ингибиторы останавливали рост опухоли, однако не приводили к регрессу НБ в экспериментальных моделях, что связывалось с приобретением резистентности к самим МЕК-ингибиторам [18]. Несмотря на наличие убедительных результатов терапии нерезектабельной плексиформной нейрофибромы МЕК-ингибитором селуметинибом, эффективность применения МЕК-ингибиторов при других *NF1*-ассоциированных ЗНО не показана [19]. В педиатрическом исследовании группы MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Детской онкологической группы США (Children's Oncology Group (COG)) при применении селуметиниба у детей и молодых взрослых до 21 года при наличии опухоли с абберациями, активирующими сигнальный путь RAS-RAF-МЕК, объективный ответ достигнут не был, 6-месячная БРВ составила всего 15 % (95 % ДИ 4–34). Таким образом, авторы сделали вывод о недостаточной эффективности монотерапии МЕК-ингибиторами и потребности в разработке комбинации последних с другими тар-

гетными или цитостатическими агентами для достижения оптимальной эффективности терапии [19].

На данный момент имеются исследования, показывающие преодоление резистентности к МЕК-ингибиторам путем YAP1-опосредованного перепрограммирования транскрипции (Yes1 Associated Transcriptional Regulator) [20], а также эффективность комбинации ингибиторов МЕК (биниметиниба) и CDK4/6 (рибоциклиба) на клеточных линиях [21], синергизм при применении МЕК-ингибиторов совместно с ингибиторами RAF или IGF1R [22]. Комбинации ингибиторов МЕК с другими таргетными или цитостатическими препаратами, показавшие эффективность в доклинических моделях, далеко не всегда оказываются пригодными для трансляции в клинику. Так, рандомизированное мультицентровое исследование III фазы эффективности сочетания дакарбазина и селуметиниба у пациентов с метастатической увеальной меланомой, при которой более чем в 80 % случаев обнаруживается активация пути RAS-RAF-МЕК, не показала своей эффективности [23].

Заключение

Развитие НБ редко сопряжено как с НФ1, так и с выявлением клинически значимых соматических вариантов в гене *NF1*. У пациентов с НБ соматические абберации гена *NF1* встречаются чаще при неблагоприятном течении заболевания, что подчеркивает патогенетическое значение инактивации данного гена. Рефрактерное течение заболевания/развитие неблагоприятных событий при наличии генетических вариантов *NF1*, обуславливающих активацию сигнального пути RAS-RAF-МЕК, приводит к индукции химиорезистентности опухоли, однако ухудшение прогноза заболевания при наличии клинически значимых аббераций в гене *NF1* продемонстрировано не было.

На данный момент эффективных препаратов для терапии *NF1*-ассоциированной НБ в клинической практике нет, что требует дальнейшего изучения механизмов развития химиорезистентности у таких пациентов. Понимание молекулярно-генетических особенностей течения *NF1*-ассоциированной НБ может стать основой для разработки персонализированной терапии в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., Hashibe M., Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2009;23(2):125–43. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x.
2. Rasmussen S.A., Friedman J.M. *NF1* gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol.* 2000;151(1):33–40. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010118.
3. Riccardi V.M., Lewis R.A. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet.* 1988;42(2):284–9. PMID: 3124613.
4. Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic *NF1* gene mutations. *Oncologist.* 2012;17(1):101–16. doi:10.1634/theoncologist.2010-0181.
5. Viskochil D., Buchberg A.M., Xu G., Cawthon R.M., Stevens J., Wolff R.K., Culver M., Carey J.C., Copeland N.G., Jenkins N.A. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62(1):187–92. doi: 10.1016/0092-8674(90)90252-a.
6. Bos J.L. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989;49:4682–9. PMID: 2547513.
7. Matrinsson T., Sjöberg R.M., Hedborg F., Kogner P. Homozygous deletion of the neurofibromatosis-1 gene in the tumor of a patient with neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;95:183–9. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00259-2.
8. Weiss W.A., Aldape K., Mohapatra G., Feuerstein B.G., Bishop J.M. Targeted expression of *MYCN* causes neuroblastoma in transgenic mice. *EMBO J.* 1997;16(11):2985–95. doi: 10.1093/emboj/16.11.2985.
9. The I., Murthy A.E., Hannigan G.E., Jacoby L.B., Menon A.G., Gusella J.F., Bernards A. Neurofibromatosis type 1 gene mutations in neuroblastoma. *Nat Genet.* 1993;3(1):62–6. doi: 10.1038/ng0193-62.
10. Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., Bartenhagen C., Walter E., Gecht J., Kerschke L., Volland R., Menon R., Heuckmann J.M., Gartlgruber M., Hartlieb S., Henrich K.O., Okonechnikov K., Altmüller J., Nürnberg P., Lefever S., de Wilde B., Sand F., Ikram F., Rosswog C., Fischer J., Theissen J., Hertwig F., Singhi A.D., Simon T., Vogel W., Perner S., Krug B., Schmidt M., Rahmann S., Achter V., Lang U., Vokuhl C., Ortmann M., Büttner R., Eggert A., Speleman F., O'Sullivan R.J., Thomas R.K., Berthold F., Vandesompele J., Schramm A., Westermann F., Schulte J.H., Peifer M., Fischer M. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science.* 2018;362(6419):1165–70. doi: 10.1126/science.aat6768.
11. Tao J., Sun D., Dong L., Zhu H., Hou H. Advancement in research and therapy of NF1 mutant malignant tumors. *Cancer Cell Int.* 2020;20:492. doi: 10.1186/s12935-020-01570-8.
12. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/jco.1993.11.8.1466.
13. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Berthold F. (principal investigator) [Электронный ресурс]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfoterapiestudie_nb2004/index_rus.html (Дата обращения 14.03.2022).
14. Holzel M., Huang S., Koster J., Ora I., Lakeman A., Caron H., Nijkamp W., Xie J., Callens T., Asgharzadeh S., Seeger R.C., Messiaen L., Versteeg R., Bernards R. *NF1* is a tumor suppressor in neuroblastoma that determines retinoic acid response and disease outcome. *Cell.* 2010;142(2):218–29. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.004.
15. Neuroblastoma. Cheung N-K.V., Cohn S.L. (eds.). Springer Science & Business Media, 2006. 300 p.
16. Landry J.P., Schertz K.L., Chiang Y.J., Bhalla A.D., Yi M., Keung E.Z., Scally C.P., Feig B.W., Hunt K.K., Roland C.L., Guadagnolo A., Bishop A.J., Lazar A.J., Slopis J.M., McCutcheon I.E., Torres K.E. Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an academic cancer center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210945. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
17. Tanaka T., Higashi M., Kimura K., Wakao J., Fumino S., Iehara T., Hosoi H., Sakai T., Tajiri T. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their *in vitro* effects and predicting their efficacy. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2074–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.043.
18. Takeuchi Y., Tanaka T., Higashi M., Fumino S., Iehara T., Hosoi H., Sakai T., Tajiri T. *In vivo* effects of short- and long-term MAPK pathway inhibition against neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2018;53(12):2454–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.026.
19. Allen C.E., Eckstein O., Williams P.M., Roy-Chowdhuri S., Patton D.R., Coffey B., Reid J.M., Piao J., Saguilig L., Alonzo T.A., Berg S.L., Jaju A., Fox E., Hawkins D.S., Mooney M.M., Takebe N., Tricoli J.V., Janeway K.A., Seibel N., Parsons D.W. Selumetinib in patients with tumors with MAPK pathway alterations: Results from Arm E of the NCI-COG pediatric MATCH trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):10008. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10008.
20. Coggins G.E., Farrel A., Rathi K.S., Hayes C.M., Scolaro L., Rokita J.L., Maris J.M. YAP1 Mediates Resistance to MEK1/2 Inhibition in Neuroblastomas with Hyperactivated RAS Signaling. *Cancer Res.* 2019;79(24):6204–14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1415.
21. Hart L.S., Rader J., Raman P., Batra V., Russell M.R., Tsang M., Gagliardi M., Chen L., Martinez D., Li Y., Wood A., Kim S., Parasuraman S., Delach S., Cole K.A., Krupa S., Boehm M., Peters M., Caponigro G., Maris J.M. Preclinical Therapeutic Synergy of MEK1/2 and CDK4/6 Inhibition in Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1785–96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1131.
22. Dorel M., Klinger B., Mari T., Toedling J., Blanc E., Messerschmidt C., Nadler-Holly M., Ziehm M., Sieber A., Hertwig F., Beule D., Eggert A., Schulte J.H., Selbach M., Blüthgen N. Neuroblastoma signalling models unveil combination therapies targeting feedback-mediated resistance. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(11):e1009515. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009515.
23. Carvajal R.D., Piperno-Neumann S., Kapiteijn E., Chapman P.B., Frank S., Joshua A.M., Piulats J.M., Wolter P., Cocquyt V., Chmielowski B., Evans T.R.J., Gastaud L., Linette G., Berking C., Schachter J., Rodrigues M.J., Shoushtari A.N., Clemett D., Ghiorghiu D., Mariani G., Spratt S., Lovick S., Barker P., Kilgour E., Lai Z., Schwartz G.K., Nathan P. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol.* 2018;36(12):1232–9. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1090.

Статья поступила в редакцию: 19.04.2022. Принята в печать: 17.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 19.04.2022. Accepted for publication: 17.05.2022.