

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 119–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124

For citation: *Mustafin R.N.* Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 119–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В РОССИИ

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Уфа, Россия

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruji79@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – анализ имеющихся данных о современных методах диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) и их применения в Российской Федерации. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с февраля 1992 г. по декабрь 2022 г. Из 1873 найденных научных статей 48 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Нейрофиброматоз 1-го типа обусловлен герминальными гетерозиготными мутациями в гене *NF1*, который кодирует белок нейрофибромин, подавляющий митоген-активируемые сигнальные пути, необходимые для пролиферации клеток. Клинические проявления НФ1 сходны с синдромами Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Баннаяна–Зоннаны, LEOPARD, нейрофиброматозом 2-го типа и липоматозами, поэтому для подтверждения диагноза болезни важнейшим критерием является выявление генной мутации методом секвенирования, так как в гене *NF1* нет горячих точек мутагенеза. Для обнаружения микроделений локуса 17q11.2 используется мультиплексная лигазная цепная реакция. В России такие методы молекулярно-генетической идентификации НФ1 применялись в Москве и Республике Башкортостан. Для лечения опухолевого синдрома наиболее эффективны хирургические вмешательства с помощью неодимового лазера и терапия ингибиторами митоген-активированной протеинкиназы. В России опубликованы работы о применении хирургического лазера в лечении плексиформных нейрофибром и экстремедуллярных опухолей спинного мозга. Лечение НФ1 селуметинибом в России анонсировано Межрегиональной общественной организацией содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17», которая бесплатно обеспечивает препаратом детей с неоперабельными нейрофибромами. **Заключение.** В современной медицине необходимо широкое использование методов идентификации мутаций в гене *NF1* с помощью создания универсальных панелей таргетного секвенирования. Это позволит не только проводить дифференциальную диагностику НФ1, но и выявлять причину химиорезистентности sporadических злокачественных новообразований для внедрения ингибиторов митоген-активированной протеинкиназы в их лечение. Наиболее оптимальна комбинация с хирургическим иссечением нейрофибром с помощью неодимового лазера.

Ключевые слова: лазер, митоген-активированная протеинкиназа, нейрофибромы, нейрофиброматоз 1-го типа, опухоли, селуметиниб.

PROSPECTS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN RUSSIA

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Ufa, Russia

3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia. E-mail: ruji79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of available data on modern methods of diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1 (NF1) and their application in the Russian Federation. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary systems, including publications from February 1992 to December 2022. Of the 1873 scientific articles found, 48 were used to write a systematic review. **Results.** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is caused by germline heterozygous mutations in the *NF1* gene, which encodes the neurofibromin protein, which suppresses mitogen-activated signaling pathways necessary for cell proliferation. Clinical manifestations of NF1 are similar to Peutz–Jeghers, Laugier–Hunziker, Rusalkab–Muret–Smith, Bannayan–Zonnana, LEOPARD syndromes, neurofibromatosis type 2 and lipomatosis; therefore, to confirm the diagnosis, the most important criterion is the detection of a gene mutation by sequencing, since there are no mutagenesis hotspots in the *NF1* gene. To detect 17q11.2 locus microdeletions, MLPA method is used. In Russia, such methods of molecular genetic identification of NF1 were carried out in Moscow and in the Republic of Bashkortostan. Surgical interventions using a neodymium laser and therapy with mitogen-activated protein kinase inhibitors are the most effective for the treatment of tumor syndrome. Scientific results of the use of a surgical laser in the treatment of plexiform neurofibromas and extramedullary tumors of the spinal cord have been published in Russia. Treatment of NF1 with selumetinib in Russia was announced by the interregional public organization for assistance to patients with neurofibromatosis “22/17”, which provides the drug to children with inoperable neurofibromas free of charge. **Conclusion.** In modern medicine, it is necessary to widely use methods for identifying mutations in the *NF1* gene by creating universal panels of targeted sequencing. This will allow not only the differential diagnosis of NF1, but also the identification of the cause of chemoresistance of sporadic malignant neoplasms for the introduction of mitogen-activated protein kinase inhibitors in their treatment. Combination of this method with surgical excision of neurofibromas using a neodymium laser is optimal.

Key words: laser, mitogen-activated protein kinase, neurofibromas, type 1 neurofibromatosis, tumors, selumetinib.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – моногенная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающаяся со средней частотой в мире 1:3000 населения. Поскольку основным клиническим проявлением НФ1 являются множественные неоплазмы, данное заболевание относится к группе наследственных опухолевых синдромов [1]. Этиология НФ1 – герминальные (в половых клетках) гетерозиготные мутации в онкосупрессорном гене *NF1*. Данный ген расположен в локусе 17q11.2, продукт его экспрессии – белок нейрофибромин, обладающий ГТФаз-активирующим свойством. Нейрофибромин ингибирует онкогены Ras, подавляя митоген-активируемые сигнальные пути, необходимые для пролиферации клеток [2].

Ген *NF1* характеризуется выраженной мутабельностью, в связи с чем от 50 до 74 % случаев НФ1 обусловлены вновь возникшими мутациями в половых клетках [1, 3]. Соотношение больных НФ1 мужчин и женщин – 1:1 [4]. Установка диагноза НФ1 возможна при наличии не менее двух критериев, к которым относятся веснушчатость в подмышечной или паховой областях, 6 или более пятен цвета кофе-с-молоком (CALM – café-au-lait macules) диаметром более 5 мм в допубертате и более 15 мм в постпубертате, 2 или более кожных нейрофибром или одна плексиформная нейрофиброма, наличие НФ1 у родственников 1-й степени родства, узелки Лиша (гамартомы радужной оболочки глаза), глиома зрительного нерва, специфические костные дисплазии [1]. Наиболее важным методом диагностики НФ1 является идентификация мутации

в гене *NF1* вследствие наличия атипичных форм болезни, не соответствующих данным критериям [5]. У 99 % больных НФ1 старше 1 года выявляются CALM, у 90 % старше 7 лет – веснушчатость, у 81 % – поведенческие нарушения, у 40 % – дефицит внимания и гиперактивность, у 49 % – сколиоз, у 5 % – псевдоартроз [6].

Хотя НФ1 – наследственный опухолевый синдром, нейрофибромы обнаруживаются у 60 % больных, узелки Лиша – у 70 %, плексиформные нейрофибромы – у 30 % больных НФ1. У половины пациентов определяется интеллектуальный дефицит (среднее IQ 85), глиомы зрительных нервов – у 20 %, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов – в среднем у 10 % [7]. Несмотря на преимущественное опухолевое поражение периферической нервной системы, для НФ1 характерны опухоли ствола головного мозга (10 %) [8], гидроцефалия (7,7 %) [9] и эпилепсия (5,4 %) [10]. Таким образом, клинические проявления НФ1 характеризуются широким разнообразием тяжелых поражений всех органов и тканей, что требует пожизненного лечения. Особенно важен подход в лечении опухолевого синдрома, так как множественные кожные и подкожные нейрофибромы обезображивают больных, причиняя им и их родственникам психологический дискомфорт и социальную дезадаптацию.

Диагностика нейрофиброматоза 1-го типа в России

Важнейшим критерием постановки диагноза НФ1 является идентификация мутации в гене *NF1*, поскольку симптомы НФ1 сходны с другими

болезнями, включая синдромы Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Банная–Зоннаны, LEOPARD, нейрофиброматоз 2-го типа, липоматозы [5]. В гене *NF1* нет горячих точек мутагенеза, с чем связана сложность диагностики НФ1, поскольку необходимо секвенирование всех экзонов с прилегающими интронными участками. В настоящее время в базе данных мутаций человека (HGMD) имеются сведения о более чем 3000 мутаций в гене *NF1*, при этом 27,7 % составляют замены нуклеотидов, ведущие к образованию стоп-кодонов или замене аминокислот, 26,9 % – делеции нескольких пар нуклеотидов (до 20), 16,3 % – сплайсинговые мутации сайтов сплайсинга, 13,3 % – крупные (более 20 пар нуклеотидов) делеции, 13,1 % – инсерции, 0,6 % – сложные генетические перестройки. Около 5 % всех случаев НФ1 можно отнести к микроделеционным синдромам вследствие мутации локуса 17q11.2 с захватом гена *NF1* с соседними генами [11]. Для их выявления используется метод MLPA [12].

Несмотря на трудоемкость и дороговизну выявления неизвестных мутаций в гене *NF1* (содержит 57 экзонов), создание универсальной панели для таргетного секвенирования гена имеет важное значение в современной онкологии ввиду высокой частоты встречаемости НФ1 (1:3000 населения) и развития химиорезистентности опухолей с мутациями в гене *NF1*. Идентификация изменений *NF1* в таких спорадических новообразованиях может стать основой для использования современных способов лечения НФ1 в их комплексной химиотерапии путем воздействия на митоген-активируемые пути и их компоненты. Действительно, мутации *NF1* являются причиной резистентности нейробластомы к ретиноевой кислоте [13], рака легкого – к дазатинибу [14], эрлотинибу и гефитинибу [15], рака яичника – к препаратам платины [16], рака молочной железы – к гормональной терапии [17, 18], колоректального рака – к ингибиторам EGFR [19].

В настоящее время в России молекулярно-генетическая диагностика НФ1 проводится главным образом в Москве с помощью секвенирования по Сэнгеру (выявление внутригенных мутаций) и MLPA (микроделений локуса 17q11.2). В 2018 г. опубликованы результаты исследования ДНК периферической крови при помощи NGS и MLPA в генах *NF1* и *NF2* у 617 больных НФ1 и нейрофиброматозом 2-го типа. Выявлены 303 мутации в гене *NF1* [12]. В Республике Башкортостан также была проведена молекулярно-генетическая диагностика у больных НФ1, выявлены 14 мутаций в гене *NF1* у 20 пациентов [20].

Хирургическое лечение нейрофиброматоза 1-го типа

Иссечение опухолей остается наиболее эффективным методом лечения фенотипических прояв-

ний НФ1 [21], хотя часто наблюдаются рецидивы, особенно при плексиформных нейрофибромах вследствие их инфильтративного роста и невозможности удаления всех частей неоплазм [22, 23]. Анализ эффективности хирургического лечения плексиформных нейрофибром в одном исследовании в течение 20 лет после вмешательства показал частоту рецидивов, равную 46 % [24]. В другом исследовании в течение 10 лет рецидивы отмечены у 43 % больных НФ1 [25], за 74 мес – у 57,1 % [26]. Кроме того, повреждение ткани плексиформной нейрофибромы вследствие ее неполного иссечения повышает риск малигнизации, более чем в половине таких случаев наблюдается перерождение в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [22, 23], 5-летняя выживаемость при которых, несмотря на лечение, составляет 21 % [27]. Ретроспективный анализ лечения НФ1 за 30-летний период показал частоту резекций глиом зрительных нервов, равную 16,5 % [28].

Для предотвращения рецидивов удаление кожных нейрофибром при НФ1 рекомендуется проводить с иссечением более глубоких слоев дермы [29]. Дополнительным приемом, позволяющим минимизировать повторное появление опухолей и диссеминацию нейрофибром после операции, является эмболизация артерий, питающих опухоль [30]. Наиболее перспективно соблюдение принципов абластики и антиблаستيку путем применения хирургического лазера и электродиссекции. Последняя обезбоживает и денатурирует опухоли вместе с окружающей клетчаткой. За один сеанс электродиссекция позволяет удалять более 450 нейрофибром с минимальным риском рецидивов и видимых послеоперационных рубцов [31].

Хирургический лазер наиболее оптимален для лечения НФ1, так как дает возможность избавиться от большинства кожных нейрофибром за один сеанс, прижигает сосуды, обеспечивает принцип антиблаستيку и не оставляет рубцов или депигментации кожи [22]. Об этом свидетельствуют публикации результатов использования хирургического лазера на выборках из 21 [32], 13 [33] и 119 больных НФ1 [34]. Наиболее безопасен неодим-иттрий-алюминиево-гранатовый (Nd:YAG) лазер, поскольку глубина повреждения дермы с его помощью до 230 мкм, тогда как для углекислого лазера – до 920 мкм, электрокоагуляции – до 780 мкм [35].

Анализ российских научных публикаций свидетельствует об эффективности применения лазерной хирургии при лечении опухолевого синдрома у больных НФ1. Получены сведения об успешном применении Nd:YAG лазера в лечении плексиформных нейрофибром лица у 23 больных НФ1 в ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ» [36] и в контролируемом исследовании лечения экстрамедуллярных опухолей спинного мозга у 145 больных в клинике нейрохирургии Новосибирского НИИТО [37]. Согласно данным ФГБУ «Новосибирский

НИИТО им. Я.Л. Цивьяна», в контролируемых исследованиях при хирургическом лечении опухолей спинного мозга типа «песочные часы» (n=83) [38], экстрamedулярных опухолей спинного мозга (n=412) [39] и невриномах корешков спинного мозга (n=203) применение неодимового лазера позволяет повысить частоту радикального удаления опухолей [40], улучшить функциональные показатели [38] и получить значимо более высокие отдаленные результаты лечения [39].

Современные методы химиотерапии нейрофиброматоза 1-го типа

Поскольку патогенез нейрофибром при НФ1 связан с дефицитом нейрофибромина, который инактивирует онкоген RAS за счет его трансформации из ГТФ- в ГДФ-связанное состояние, что ведет к активации путей Raf/MEK/ERK [41], в лечении оказались эффективными ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы MEK. Из данной группы препаратов для лечения плексиформных нейрофибром в 2020 г. FDA (Food and Drug Administration) был одобрен селуметиниб [42]. В 2016 г. опубликованы результаты терапии селуметинибом 24 детей, больных НФ1, согласно которым в 71 % уменьшались размеры нейрофибром [43]. При лечении 25 пациентов с НФ1 у 38 % выявлена эффективность в отношении опухолей головного мозга [44]. В 2020 г. рядом авторов опубликованы данные о снижении объема плексиформных нейрофибром: у 16 из 17 [42], 18 из 19 [45], 35 из 44 больных НФ1 [46] и уменьшении размеров спинальных нейрофибром у 18 из 24 пациентов [47].

В 2021 г. опубликованы результаты исследования, проведенного с 2014 по 2017 г., 383 детей с НФ1, страдающих плексиформными нейрофибромами, согласно которому у 7,1 % пациентов опухоли удалены хирургическим путем, а ингибиторы MEK использованы у 1,6 % из них [48], что свидетельствует о необходимости широкого внедрения высокоэффективных методов лечения данного заболевания. В России, согласно данным Агентства социальной информации (<https://www.asi.org.ru/report/2020>), Межрегиональная общественная организация содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17» (<https://nf2217.ru>) в ноябре 2020 г. анонсировала программу доступа к препарату селуметиниб для детей с НФ1 в России. Данная программа рассчитана на больных НФ1 с неоперабельными нейрофибромами в возрасте от 2 до 18 лет с бесплатным обеспечением лекарством. В настоящее время для получения селуметиниба пациент должен обратиться в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Возможна онлайн-консультация через лечащего врача. На сайте «22/17» (<https://nf2217.ru>)

размещена информация о возможности бесплатного генетического анализа на НФ1 (поиск точковых мутаций и протяженных делеций в генах *NF1* и *NF2* с помощью секвенирования нового поколения (NGS), подтверждение выявленной мутации с помощью секвенирования по Сенгеру) в ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова» по направлению 057/у. Кроме того, на сайте «22/17» можно ознакомиться с последними новостями об эффективном лечении НФ1. Среди последних сообщений имеется важная информация о завершении 2а фазы исследования геля для лечения кожных нейрофибром. Методика основана на местном применении нового MEK-ингибитора NFX-179 непосредственно на области поражения. Преимуществом является отсутствие побочных эффектов при системном применении селуметиниба.

Заключение

Важнейшим критерием постановки диагноза НФ1 служит молекулярно-генетическая идентификация мутации в гене *NF1* с помощью секвенирования или выявления микроделеции в локусе 17q11.2 методом MLPA. Это позволит исключить синдромы Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Банная–Зоннаны, LEOPARD, нейрофиброматоз 2-го типа, липоматозы. Поскольку ген *NF1* имеет большие размеры (57 экзонов) и характеризуется отсутствием горячих точек мутагенеза, перспективна разработка универсальной панели молекулярно-генетической верификации НФ1, что позволило бы упростить и снизить затраты на подтверждение диагноза болезни. Мутации в гене *NF1* являются причинами химиорезистентности sporadических злокачественных новообразований, поэтому их выявление с помощью универсальной панели диагностики позволит использовать современные методы терапии, эффективные при НФ1 (использование ингибиторов MEK). В лечении НФ1 необходим комплексный подход с использованием хирургических методов и терапии одобренным FDA селуметинибом. Для удаления нейрофибром, во избежание рецидивов и осложнений, рационально применение электродиссекции и хирургического лазера (наиболее оптимально использовать неодим-иттрий-алюминиево-гранатовый (Nd:YAG) лазер). Перспективно широкое внедрение в клинику эффективных для лечения НФ1 ингибиторов MEK, для чего необходимо привлечь общественные организации с целью бесплатного обеспечения препаратами больных НФ1. В Российской Федерации с ноября 2020 г. работает Межрегиональная общественная организация содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17», которая анонсировала программу доступа к препарату селуметиниб для детей с НФ1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gutmann D.H., Ferner R.E., Listerick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
- Kang E., Kim Y.M., Seo G.H., Oh A., Yoon H.M., Ra Y.S., Kim E.K., Kim H., Heo S.H., Kim G.H., Osborn M.J., Tolar J., Yoo H.W., Lee B.H. Phenotype categorization of neurofibromatosis type I and correlation to NF1 mutation types. *J Hum Genet*. 2020; 65(2): 79–89. doi: 10.1038/s10038-019-0695-0.
- van Minkelen R., van Bever Y., Kromosoeto J.N., Withagen-Hermans C.J., Nieuwlaet A., Halley D.J., van den Ouweland A.M. A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet*. 2014; 85(4): 318–27. doi: 10.1111/cge.12187.
- Bata B.M., Hodge D.O., Mohney B.G. Neurofibromatosis Type 1: A Population-Based Study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019; 56(4): 243–7. doi: 10.3928/01913913-20190321-02.
- Мустафин Р.Н. Атипичные формы и гено-фенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 98–109. [Mustafin R.N. Atypical clinical manifestations and genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(4): 98–109. (In Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109.
- Ly K.I., Blakeley J.O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019; 103(6): 1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
- Anderson J.L., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015; 132: 75–86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv*. 2020; 2: 85–7. doi: 10.1093/oaajnl/vdz040.
- Glombova M., Petrak B., Lisy J., Zamecnik J., Sumerauer D., Liby P. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev*. 2019; 41(8): 678–90. doi: 10.1016/j.braindev.2019.04.003.
- Bernardo P., Cinalli G., Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(10): 2333–50. doi: 10.1007/s00381-020-04710-7.
- Philpott C., Tovell H., Frayling I.M., Cooper D.N., Upadhyaya M. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics*. 2017; 11(1): 13. doi: 10.1186/s40246-017-0109-3.
- Пащенко М.С., Карандашева К.О., Кузнецова Е.Б., Анисимова И.В., Бессонова Л.А., Галкина В.А., Гусева Д.М., Демина Н.А., Макенко О.Н., Маркова Т.В., Матющенко Г.Н., Петухова М.С., Семенова Н.А., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Молекулярно-генетический анализ 617 российских пациентов с клиническим диагнозом «нейрофиброматоз»: новые патогенные и редкие непатогенные генетические варианты. Медицинская генетика. 2018; 17(11): 20–4. [Pashchenko M.S., Karandasheva K.O., Kuznetsova E.B., Anisimova I.V., Bessonova L.A., Galkina V.A., Guseva D.M., Demina N.A., Makienko O.N., Markova T.V., Matyushchenko G.N., Petuhova M.S., Semenova M.A., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Genetic analysis of 617 Russian neurofibromatosis patients: novel pathogenic and rare non-pathogenic mutations. *Medical Genetics*. 2018; 17(11): 20–4. (in Russian)]. doi: %2010.25557/2073-7998.2018.11.20-24.
- Hölzel 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.
- Beauchamp E.M., Woods B.A., Dulak A.M., Tan L., Xu C., Gray N.S., Bass A.J., Wong K.K., Meyerson M., Hammerman P.S. Acquired resistance to dasatinib in lung cancer cell lines conferred by DDR2 gatekeeper mutation and NF1 loss. *Mol Cancer Ther*. 2014; 13(2): 475–82. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0817.
- de Bruin E.C., Cowell C., Warne P.H., Jiang M., Saunders R.E., Melnick M.A., Gettinger S., Walther Z., Wurtz A., Heynen G.J., Heide-man D.A., Gómez-Román J., García-Castaño A., Gong Y., Ladanyi M., Varmus H., Bernards R., Smit E.F., Politi K., Downward J. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014; 4(5): 606–19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0741.
- Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D., Garsed D.W., George J., Fereday S., Nones K., Cowin P., Alsop K., Bailey P.J., Kas-sahn K.S., Newell F., Quinn M.C., Kazakoff S., Quek K., Wilhelm-Benartzi C., Curry E., Leong H.S.; Australian Ovarian Cancer Study Group; Hamilton A., Mileskin L., Au-Yeung G., Kennedy C., Hung J., Chiew Y.E., Harnett P., Friedlander M., Quinn M., Pyman J., Cordner S., O'Brien P., Leditschke J., Young G., Strachan K., Waring P., Azar W., Mitchell C., Traficante N., Hendley J., Thorne H., Shackleton M., Miller D.K., Arnau G.M., Tothill R.W., Holloway T.P., Semple T., Harliwong I., Nourse C., Nourbakhsh E., Manning S., Idrisoglu S., Bruxner T.J., Christ A.N., Poudel B., Holmes O., Anderson M., Leonard C., Lonie A., Hall N., Wood S., Taylor D.F., Xu Q., Fink J.L., Waddell N., Drapkin R., Stronach E., Gabra H., Brown R., Jewell A., Nagaraj S.H., Markham E., Wilson P.J., Ellul J., McNally O., Doyle M.A., Vedururu R., Stewart C., Lengyel E., Pearson J.V., Waddell N., deFazio A., Grimmond S.M., Bowtell D.D. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature*. 2015; 521(7553): 489–94. doi: 10.1038/nature14410. Erratum in: *Nature*. 2015; 527(7578): 398.
- Sokol E.S., Feng Y.X., Jin D.X., Basudan A., Lee A.V., Atkinson J.M., Chen J., Stephens P.J., Frampton G.M., Gupta P.B., Ross J.S., Chung J.H., Oesterreich S., Ali S.M., Hartmaier R.J. Loss of function of NF1 is a mechanism of acquired resistance to endocrine therapy in lobular breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(1): 115–23. doi: 10.1093/annonc/mdy497.
- Pearson A., Proszek P., Pascual J., Fribbens C., Shamsher M.K., Kingston B., O'Leary B., Herrera-Abreu M.T., Cutts R.J., Garcia-Murillas I., Bye H., Walker B.A., Gonzalez De Castro D., Yuan L., Jamal S., Hubank M., Lopez-Knowles E., Schuster E.F., Dowsett M., Osin P., Nerurkar A., Parton M., Okines A.F.C., Johnston S.R.D., Ring A., Turner N.C. Inactivating NF1 Mutations Are Enriched in Advanced Breast Cancer and Contribute to Endocrine Therapy Resistance. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(3): 608–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4044.
- Georgiou A., Stewart A., Cunningham D., Banerji U., Whittaker S.R. Inactivation of NF1 Promotes Resistance to EGFR Inhibition in KRAS/NRAS/BRAFV600-Wild-Type Colorectal Cancer. *Mol Cancer Res*. 2020; 18(6): 835–46. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1201.
- Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Валеев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Нейрофиброматоз 1-го типа: результаты собственного исследования (Республика Башкортостан). Успехи молекулярной онкологии. 2021; 8(1): 17–25. [Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Valiev R.R., Khunutdinova E.E. Neurofibromatosis type 1: results of our own study (Republic of Bashkortostan). *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8(1): 17–25. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25.
- Friedrich R.E., Tuzcu C.T. Surgery for Peripheral Nerve Sheath Tumours of the Buttocks, Legs and Feet in 90 Patients With Neurofibromatosis Type 1. *In Vivo*. 2021; 35(2): 889–905. doi: 10.21873/invivo.12329.
- Gottfried O.N., Viskochil D.H., Fuhs D.W., Coudwell W.T. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery*. 2006; 58(1): 1–16. doi: 10.1227/01.neu.0000190651.45384.8b.
- Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multi-disciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8): 834–43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
- Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J., Chatten J., Phillips P.C., Shochat S., Sutton L.N., Vaughan S.N., Zackai E.H., Zhao H., Molloy P.T. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr*. 1997; 131(5): 678–82. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70092-1.
- Prada C.E., Rangwala F.A., Martin L.J., Lovell A.M., Saal H.M., Schorry E.K., Hopkin R.J. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2012; 160(3): 461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
- Diao X., Liu W., Zhang B., Yan D. [Head and neck neurofibromas: analysis of 46 cases]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015; 37(7): 526–9.
- Ahsan S., Ge Y., Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget*. 2016; 7(35): 57171–85. doi: 10.18632/oncotarget.11036.
- Hill C.S., Khan M., Phipps K., Green K., Hargrave D., Aquilina K. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2021; 37(6): 1917–29. doi: 10.1007/s00381-021-05060-8.
- Chamseddin B.H., Hernandez L., Solorzano D., Vega J., Le L.Q. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight*. 2019; 5(11). doi: 10.1172/jci.insight.128881.
- Yuan S.M., Cui L., Guo Y., Wang J., Hu X.B., Jiang H.Q., Hong Z.J. Surgical management of giant neurofibroma in soft tissue: a single-center retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 5245–53.
- Levine S.M., Levine E., Taub P.J., Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type I. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008; 61(8): 958–62. doi: 10.1016/j.bjps.2007.03.035.
- Katalinic D. Laser surgery of Neurofibromatosis 1 (NF 1). *J Clin Laser Med Surg*. 1992; 10(3): 185–92. doi: 10.1089/clm.1992.10.185.
- Moreno J.C., Mathoret C., Lantieri L., Zeller J., Revuz J., Wolkenstein P. Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. *Br J Dermatol*. 2001; 144(5): 1096–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04214.x.
- Algermissen B., Muller U., Katalinic D., Berlien H.P. CO2 Laser Treatment of Neurofibromas of Patients with Neurofibromatosis Type 1: Five Years Experience. *Medical Laser Application*. 2001; 16(4): 265–74. <https://doi.org/10.1078/1615-1615-00031>.

35. Kriebchaumer L.K., Susani M., Kircher S.G., Happak W. Vaporization of cutaneous neurofibromas with an erbium: yttrium-aluminum-garnet laser: a comparative histologic evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(3): 602–4. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182419d22.

36. Неробеев А.И., Голубева С.Н. Возможности применения лазерных технологий при лечении пациентов с нейрофиброматозом 1 типа. *Институт стоматологии.* 2011; 2(51): 58–9. [Nerobeev A.I., Golubeva S.N. Laser technologies in the treatment of patients with type 1 neurofibromatosis. *Institute of Dentistry.* 2011; 2(51): 58–9. (in Russian)].

37. Ступак В.В., Моисеев В.В. ND-YAG-лазер в хирургии экстрамедуллярных опухолей. *Хирургия позвоночника* 2004; (1): 71–7. [Stupak V.V., Moiseev V.V. ND-YAG laser in extramedullary tumor surgery. *Spine Surgery.* 2004; (1): 71–7. (in Russian)].

38. Елисеенко И.А., Ступак В.В. Неодимовый лазер в хирургии опухолей спинного мозга типа «песочные часы». *Лазерная медицина* 2019; 23(S3): 36–7. [Eliseenko I.A., Stupak V.V. Neodymium laser in surgery for hourglass-type spinal cord tumors. *Laser Medicine* 2019; 23(S3): 36–7. (in Russian)].

39. Елисеенко И.А., Лукинов В.Л., Струц С.Г., Ступак В.В. Результаты применения неодимового лазера в хирургии экстрамедуллярных опухолей: многоцентровое ретроспективное исследование 412 клинических случаев. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; 5: 98. [Eliseenko I.A., Lukinov V.L., Struts S.G., Stupak V.V. Results of neodymium laser application in extramedullary tumor surgery: a multicenter retrospective study of 412 clinical cases. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; 5: 98. (in Russian)]. doi: 10.17513/spno.31161.

40. Елисеенко И.А., Струц С.Г., Васильев И.А., Ступак В.В. Хирургия неврином спинного мозга: анализ отдаленных результатов 203 больных. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 1: 92. [Eliseenko I.A., Struts S.G., Vasiliev I.A., Stupak V.V. Surgery for spinal neuromas: analysis of long-term results of 203 patients. *Modern Problems of Science and Education.* 2022; 1: 92. (in Russian)].

41. Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(5): 290–301. doi: 10.1038/nrc3911.

42. Baldo F., Grasso A.G., Cortellazzo Wiel L., Maestro A., Trojaniak M.P., Murru F.M., Basso L., Magnolato A., Bruno I., Barbi E. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs.* 2020; 22(4): 417–23. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y.

43. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R.,

Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L., Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016; 375(26): 2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.

44. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Packer R.J., Kilburn L.B., Goldman S., Pollack I.F., Qaddoumi I., Jakacki R.I., Fisher P.G., Dhall G., Baxter P., Kreissman S.G., Stewart C.F., Jones D.T.W., Pfister S.M., Vezina G., Stern J.S., Panigrahy A., Patay Z., Tamrazi B., Jones J.Y., Haque S.S., Enterline D.S., Cha S., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel I.J., Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 1011–22. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.

45. Espirito Santo V., Passos J., Nzwalo H., Carvalho I., Santos F., Martins C., Salgado L., Silva C.E., Vinhais S., Vileiras M., Salgado D., Nunes S. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020; 147(2): 459–63. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6.

46. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Bornhorst M., Shah A.C., Martin S., Roderick M.C., Pichard D.C., Carbonell A., Paul S.M., Therrien J., Kapustina O., Heisey K., Clapp D.W., Zhang C., Peer C.J., Figg W.D., Smith M., Glod J., Blakeley J.O., Steinberg S.M., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020; 382(15): 1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1290.

47. Jackson S., Baker E.H., Gross A.M., Whitcomb P., Baldwin A., Dordak J., Tibery C., Desanto J., Carbonell A., Yohay K., O'Sullivan G., Chen A.P., Widemann B.C., Dombi E. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv.* 2020; 2(1). doi: 10.1093/oaajnl/vdaa095.

48. Yang X., Desai K., Agrawal N., Mirchandani K., Chatterjee S., Sarpong E., Sen S. Characteristics, treatment patterns, healthcare resource use, and costs among pediatric patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a retrospective database analysis of a medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37(9): 1555–61. doi: 10.1080/03007995.2021.1940907.

Поступила/Received 01.01.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 25.01.2023

Принята к публикации/Accepted 10.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия). E-mail: ruji79@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Rustam N. Mustafin, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-4091-382X.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.