

С.Н. Михайлова¹, В.М. Козлова¹, Т.П. Казубская¹, Е.В. Шаранова¹, М.Ю. Юрченко³,
Д.Б. Хестанов¹, Е.И. Трофимов², Л.В. Мехеда¹

Злокачественные опухоли у детей с нейрофиброматозом тип 1

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА», Москва

³ ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Нейрофиброматоз тип 1 (НФ1) моногенно наследуемый синдром с хорошо известной вариабельностью клинических манифестаций, склонностью к развитию злокачественных опухолей. Изучение ассоциации между НФ1 и разными типами раков у детей необходимы для понимания риска их возникновения и прогноза заболевания, а также последующих исследований этой предрасположенности.

Цель. Анализ клинических данных пациентов с НФ1 и, возникших у них злокачественных и доброкачественных опухолей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ клинических данных 19 пациентов от 0 до 18 лет со злокачественной опухолью, проведен в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 1997 по 2018 г.

Результаты. Клинические признаки НФ1 демонстрировали возраст зависимое время их проявления. Эмбриональные опухоли были наиболее частыми и возникли у 11 из 19 пациентов (57,9%), преобладала эмбриональная рабдомиосаркома (42,1%), чаще поражающая урогенитальный тракт. Семейный НФ1 обнаружен в 31,6% случаев. Заболевание НФ1 родителей этих детей (у четырех матерей и двух отцов) ограничивалось пигментным поражением кожи и множественными нейрофибромами. Тестирование гена *NF1* в семьях трех детей с эмбриональными детскими опухолями обнаружило две мутации *de novo* (p.V2635FS и p.W1314X) и мутацию (p.2363_2365del) у отца и его 10-месячного сына. Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов возникли у 15,8% пациентов к пубертатному возрасту. Саркомы мягких тканей и гемопоэтические опухоли возникли у 10,5% пациентов, соответственно. Заболевание меланомой обнаружено у одного пациента (5,3%).

Заключение. Полученные данные позволяют дополнить диапазон типов злокачественных опухолей у детей, ассоциированных с НФ1, возможность их применения в клиниче-

ской практике для более рационального и целенаправленного наблюдения за пациентами. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических и клинических аспектов НФ1 необходимо для разработок в области перспективных методов терапии НФ1.

Ключевые слова: нейрофиброматоз тип 1, мутации *NF1*, злокачественные, доброкачественные опухоли

Введение

Нейрофиброматоз (НФ) одно из распространенных наследственных заболеваний, предрасполагающих к возникновению опухолей с поражением нервов, кожи и центральной нервной системы. НФ включает три генетически отдельных нейрокожных синдрома: нейрофиброматоз тип 1, нейрофиброматоз тип 2 и шванноматоз. Их объединяют опухоли, исходящие из оболочек нервов, включающие периневральную и фибробластическую дифференцировку клеток при нейрофиброме, и шванновскую клеточную дифференцировку при шванноме. Характерной опухолью при нейрофиброматозе типа 1 являются нейрофибромы, тогда как, шванномы являются основным типом опухоли при нейрофиброматозе 2 типа и шванноматозе. Каждый из них имеет свой патогенез и ассоциируется с генетическими изменениями в разных генах: *NF1*, *NF2*, *SMARCB1* или *LZTR1*, соответственно, благодаря чему, стала возможной их генетическая диагностика [1, 2].

Нейрофиброматоз 1 типа (периферический нейрофиброматоз или болезнь Реклингаузена), безусловно, самый распространенный тип нейрофиброматоза и поражает примерно 1 из 2500–3000 новорожденных. Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) был первым, для которого было доказано генетическое происхождение, наследуется по аутосомно-доминантному типу с почти полной пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций. Около 50% случаев является результатом мутации *de novo*. Заболевание характеризуется вовлечением в патологический

процесс практически всех органов и систем, широким диапазоном и вариабельностью клинических проявлений, даже в пределах одной семьи, прогрессирующим течением и высоким риском осложнений, среди которых есть тяжелые (слепота за счет опухоли зрительных нервов, злокачественные опухоли). Типичные клинические проявления включают наличие множественных пятен цвета “кофе с молоком”, гиперпигментацией кожных складок, узелков Лиша, глиом зрительных нервов и нейрофибром. Другие особенности, связанные с НФ1 — это низкий рост, макроцефалия, сколиоз и специфические костные аномалии, когнитивные расстройства, дефицит внимания, расторможенность, трудности с обучением и повышенный риск злокачественных опухолей. Диагностические критерии для НФ1 установлены на конференции the National Institutes of Health (NIH) в 1988 г. [3]. Пациенты должны соответствовать двум или более из этих критериев: шесть или более пятен цвета кофе с молоком (>5 мм в диаметре у детей, >15 мм у лиц в постпубертатном периоде), две или более (под-) кожных нейрофибромы или одна плексиформная нейрофиброма, подмышечные или паховые пигментация, глиома зрительного нерва (хиазмы зрительного тракта), два или более узелков Лиша (пигментированные гамартомы радужной оболочки глаза), типичная дисплазия костей в виде дисплазии основной кости, истончения кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без такового, наличие родственника первой степени родства с НФ1.

Причиной НФ1 является потеря функции гена *NF1* (MIM: 613113) в результате генетических мутаций. Ген *NF1* идентифицирован в 1989 г., с тех пор полностью расшифрован и охарактеризована его функция [4, 5]. Ген *NF1* локализуется в проксимальной части короткого плеча 17-й хромосомы (в локусе 17q11.2). Этот ген протяженный и сложно организованный, перекрывает область геномной ДНК в 300 kb (kb — килобаза, равная 1 тыс. пар нуклеотидов) состоит из 60 экзонов. Ген *NF1* экспрессируется в нейронах, шванновских клетках, олигодендроцитах, лейкоцитах и является одним из самых крупных генов, кодирующих заболевания человека. Высокая частота спонтанных мутаций объясняется большими размерами гена и/или определенными особенностями его внутренней структуры. Ген *NF1* — опухолевый супрессор, кодирует протеин — neurofibromin (нейрофибромин), состоящий из 2800 аминокислот и включает множество функциональных доменов. [6]. Важную роль в онкогенезе играет домен связанный с GTPase активирующим протеином (GAP), который негативно регулирует RAS, превращая активный RAS-гуанозинтрифосфат (RAS-GTP)

в неактивный RAS-гуанозиндифосфат (RAS-GDP), через его GAP-связанный домен (GRD), тем самым, подавляя передачу сигнала RAS/MAPK каскада в нисходящем направлении [7, 8]. Кроме того, было показано, что Ras GTPases связанные домены взаимодействуют со многими путями, включая Raf/Mek/Erk — каскад митоген-активированной протеинкиназы, который участвует в регулировании роста и дифференцировки клеток [9, 10]. Нейрофибромин также функционирует в PI3K/mTOR и с AMP сигналинге и эти два пути могут быть запущены негативной регуляцией гена *NF1* [11, 12]. Открытие роли *NF1* в передаче сигнала в RAS/MAPK каскаде позволили рассматривать НФ1 как один из многих аутосомно-доминантных генетических синдромов, разделяющих многие клинические признаки и риск развития рака, которые в настоящее время называют RAS-опатиями. К ним относятся синдромы, вызываемые герминальными мутациями в генах, кодирующих компоненты или регуляторы Ras/митоген-активируемой протеинкиназы, включая синдромы Нунан (ген *PTPN11*); Легиус (ген *SPRED1*) и др. [13–15]. Предполагается, что наблюдаемые при НФ1 и других RAS-опатиях мутации в генах происходят одновременно, подтверждая, что они действуют синергично. Указанием на комплексность молекулярных изменений при НФ1 является пример ребенка с билатеральной оптической глиомой, у которого обнаружены мутации в генах *NF1* и *PTPN11*, а у членов его семьи, носителей аналогичной *NF1* мутации, признаками НФ1 были только пятна «кофейного цвета» на коже [16,17].

НФ1 это моногенное наследуемое заболевание и каждая клетка будущего ребенка несет мутацию в одном аллеле гена *NF1*(+/-) (гетерозиготное состояние). Если такую мутацию находят в периферической крови ребенка, это подтверждает наследственный характер НФ1. При мутациях *NF1*(+/-) заболевание может развиваться, только если во втором аллеле этого гена, произойдет независимая мутация *NF1*(+/+) (потеря гетерозиготности — LOH) уже в соматической клетке. Эмбрионы с гомозиготной мутацией *NF1*(+/+) нежизнеспособны [18]. В процессе эмбриогенеза мутации могут происходить на ранних этапах постзиготических рекомбинаций развития эмбриона, в результате только часть его клеток будет носить *NF1* мутацию. Такие мутации имеют мозаичный характер, так как первоначальные мутации имеются не во всех, а только в некоторых клетках тела. Согласно данным литературы, мозаичные мутации гена *NF1* встречаются в случаях классического поражения НФ1 *de novo* и при сегментарной форме нейрофиброматоза [19].

На сегодня известно более 2800 различных патогенных герминальных вариантов гена *NF1* и наиболее частые из них, это точковые мутации [20]. Более 80% мутаций прогнозируемо ведут к синтезу «усеченного» протеинового продукта — нейрофибромина, либо к полному отсутствию транскрипта (нонсенс-мутации, мутации в сайтах сплайсинга, делеции, вставки со сдвигом рамки, крупные делеции, охватывающие значительную часть или весь ген). Остальные мутации представляют собой внутренние делеции, без сдвига рамки и миссенс-мутации, затрагивающие функционально важные участки нейрофибромина [21, 22]. Важным аспектом НФ1 является то, что точковые мутации, влияющие на правильный сплайсинг гена *NF1*, являются частой причиной, как герминальных, так и соматических мутаций [23]. У носителя герминальных *NF1* мутаций могут возникать доброкачественные и злокачественные опухоли. Большинство пациентов с НФ1 имеют риск малигнизации оболочек периферических нервов. Злокачественные опухоли могут возникать в разном возрасте, как у детей, так и у взрослых. Согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость раком при НФ1 примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции [24]. Учитывая повышенную предрасположенность пациентов с НФ1 к развитию разных типов неоплазий, важным является исследование взаимосвязи между НФ1 и различными злокачественными опухолями, чтобы определить возможность оценки риска их возникновения и прогноза у пациентов с НФ1.

Целью исследования является проведение анализа клинических данных пациентов с нейрофиброматозом типа 1 и возникших у них злокачественных и доброкачественных опухолей.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ клинических данных 19 пациентов с нейрофиброматозом 1 типа, лечившихся в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 1997 по 2018 г. В исследование включались дети от 0 до 18 лет со злокачественной опухолью и с установленным диагнозом нейрофиброматоз 1 типа. Из всех пациентов у 18 отмечалась классическая клиника НФ1 и 1 случай — сочетание НФ1 с синдромом Нунан. В анализ включалась информация о возрасте диагностики злокачественной опухоли у пациентов, её локализация и морфологическая структура, клиническая картина заболевания для каждого пациента. У пациентов собирались данные клинического осмотра, возраст манифестации первых симптомов нейрофиброматоза, МРТ, осмотр офтальмолога, семейная история заболевания нейрофиброматозом у ближайших родственников. У всех пациентов и доступных для обследования членов их семей получено информированное согласие на включение их в изучение. У некоторых из пациентов, имеющих семейную историю заболевания НФ1, обследованы все доступные родственники. С 2017 г. стало возможным тестирование герминальных мутаций в гене *NF1* и проводилась у доступных для этого обследования пациентов и их родствен-

ников. ДНК-тестирование мутаций в гене *NF1* выполнено в ФГБНУ «Медико-генетического центра им. акад. Н.П. Бочкова». В таблице 1 собраны и систематизированы все полученные у пациентов данные.

Результаты

Наиболее характерные клинические признаки НФ1, обнаруженные в группе исследуемых больных. Общим клиническими проявлениями заболевания НФ1 у пациентов со злокачественными опухолями были пятна «кофе с молоком» на коже от светло- до темно-коричневого цвета, разной формы и размеров, преимущественно на туловище и конечностях. В исследуемой группе пятна «кофе с молоком» присутствовали у 100% пациентов. Их число нарастало примерно до 4 лет, далее интенсивность стихала и вновь увеличивалось в пубертатный период. Другим общим признаком синдрома является диффузная пигментация (по типу веснушек) в подмышечных областях и крупных складках. Наличие этого признака наблюдалась у 16 (84,2%) пациентов и не было только у пациентов № 2,4 и 8, возраст которых был от 10 мес до 2,2 года (таблица). Узелки Лиша (меланитарные гамартумы радужной оболочки глаза) представляющие собой узелки, возвышающиеся над поверхностью радужки, выявлялись у 8 пациентов (42,1%), возраст обнаружения в 10 лет и позднее в 13–18 лет. Различного рода деформации скелета характерные для синдрома (врожденный ложный сустав костей голени, сколиоз, деформация грудины, дисплазия крыла клиновидной кости) наблюдались у 13 (68,4%) пациентов в разном возрасте, но в основном после 4-х лет жизни.

Из всей группы кожные и подкожные нейрофибромы встречались у 10 (52,6%) пациентов на туловище, шее, голове, конечностях. Возраст их появления от 10 лет и старше, кроме пациента № 14, у которого нейрофибромы возникли к 4,5 годам. Это доброкачественные, кофейного и розоватого цвета, мягкие кожные папулы или узелки на коже или под кожей. Они увеличиваются в размерах с возрастом, но имеют ограниченный потенциал роста. Диаметр опухоли обычно колеблется от нескольких миллиметров до 2 см, редко превышает 3 см.

Плексиформная нейрофиброма диагностирована у пациента № 11 в возрасте 5 лет. Это болезненные твердые подкожные узелки, часто с гиперпигментацией и гипертрихозом, которые могут проникать в подлежащие ткани, вызывать деформацию прилегающих структур мягких тканей и костей, вызывая неврологические нарушения. У этого пациента в возрасте 14 лет на фоне плексиформной нейрофибромы возникла злокачественная шваннома.

Глиома зрительно нерва обнаружена у 4-х пациентов (21,1%), самый ранний возраст ее диагностики был у пациента в 4 года. Глиома зрительных нервов возникает из глиальных элементов зрительного нерва, чаще развивается из астроцитов, сопровождается нарушением зрения, косоглазием, нистагмом и другими неврологическими симптомами. Кроме того, у детей развития глиом наблюдается в гипоталамусе [25].

Клинические признаки НФ1 у родителей изучаемых детей были выявлены в шести семьях (се-

мейный НФ1 — 31,6%), у четырех матерей и двух отцов. Заболевание НФ1 у родителей ограничивалось пигментным поражением кожи и нейрофибромами от 0,5 до 2 см на туловище и конечностях. Тестирование мутаций в гене *NF1* удалось провести в трёх семьях, обнаружены мутации, две из которых были *de novo*, пациент № 1 — с.7903delG; p.V2635FS (экзон 53) и пациент № 6 — нонсенс мутация: с.G3942A; p.W1314X (экзон29). У 10-месячного пациента № 2 и его отца выявлена делеция *NF1* (с.7089_7094; p.2363_2365del, экзон 47).

Злокачественные опухоли, возникшие у детей с НФ1и обнаруженные у них клинические признаки НФ1

№ пациента	Злокачественная опухоль	Возраст манифестации злокачественной опухоли	Множественные пятна «кофе с молоком»	Веснушки	Аномалии скелета	Глиома зрительного нерва	Подкожные и кожные нейрофибромы	Узелки Лиша	Мутации в гене <i>NF1</i>	Семейный анамнез
1	Эмбриональная рабдомиосаркома паратестикулярная	1 год 5 мес	+	+		-	-	-	с.7903delG; p.V2635FS (53 экзон)	De novo
2	Нейробластома заднего средостения с распространением в позвоночный канал	10 мес	+	-		-	-	-	с.7089_7094 p.2363_2365del (47 экзон)	У отца НФ1
3	Эмбриональная рабдомиосаркома орбиты глаза	3 года 3 мес	+	+		-	-			У матери НФ1
4	Эмбриональная рабдомиосаркома придатка левого яичка	2 года	+		+	-	-	-		У матери НФ1
5	Эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря	10 лет	+	+	Синдром Нунан	+ в 7 лет	-	-		-
6	Эмбриональная рабдомиосаркома преддверия влагалища	3 мес	+ с 6 мес	+	«Ложный сустав» правой голени	-	-	-	с.G3942A p.W1314X (29 экзон)	De novo
7	Эмбриональная рабдомиосаркома забрюшинная	10 лет 8 мес	+	+	+	+	+	-		-
8	Эмбриональная рабдомиосаркома малого таза	2 года 2 мес	+							У матери НФ1
9	Эмбриональная рабдомиосаркома орбиты	10 лет	+	+	+		+	+		У матери НФ1
10	PNET подчелюстной области	4 года	+	+	-	+		-		-
11	Злокачественная шваннома области голеностопного сустава на фоне плексиформной нейрофибромы	14 лет	+	+	+	+	+	+		-
12	Злокачественная неврилемома правого бедра	17 лет	+	+	+	-	+	+		-
13	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов грудной стенки	14 лет	+	+	+	-	+	+		-
14	Ювенильная фибросаркома мягких тканей шеи	4 года 5 мес	+	+	+	-	+	-		-
15	Синовиальная саркома бедра	13 л 11 мес	+	+	+	-	+	+		-
16	Острый миелоидный лейкоз	14 лет	+	+	+	-	+	+		-
17	Лимфома Ходжкина	17 лет	+	+	+		+	+		У отца НФ1
18	Меланома кожи надлопаточной области	18 лет	+	+	+	-	+	+		-
19	Нефробластома левой почки	4 года	+	+	-	-	+	-		-

Злокачественные опухоли у детей больных нейрофиброматозом 1 типа. В исследуемой выборке больных манифестация злокачественного новообразования наблюдалась в разном возрасте. Наиболее ранний возраст диагностики неоплазии был у ребенка 3 мес, наиболее поздний — у пациента 18 лет (см. таблицу). Средний возраст пациентов на момент диагностирования злокачественного новообразования составлял 8,6 года, соотношение мальчики/девочки было 10/9. Из всех типов неоплазий наиболее частой была эмбриональная рабдомиосаркома. Как видно из таблицы эмбриональная рабдомиосаркома у детей с НФ1 возникала в разных органах, включая орбиту глаза (пациенты № 3, 9), забрюшинно — в малом тазу (пациенты № 7, 8), но во всем диапазоне локализаций, превалировало поражение уrogenитального тракта (пациенты № 1,4, 5, 6). Самый ранний дебют опухоли у пациентки № 6 в возрасте 3 мес. У нее диагностирована эмбриональная рабдомиосаркома и саблевидная деформация оси костей правой голени по типу «ложного сустава» (рисунок).



Саблевидная деформация оси костей правой голени
неравномерная структура и неоднородная толщина коркового
слоя большеберцовой и малоберцовой костей

По разным наблюдениям, НФ1 встречается у 50–75 % больных с врожденными «ложными суставами». Тестирование гена *NF1* обнаружило у нее герминальную *NF1* мутацию в 29 экзоне, в семье единичный случай заболевания. Интересным является пациент № 5, с сочетанной клиникой синдрома Нунан и НФ1, у которого диагностирована эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря. Эмбриональная рабдомиосаркома возникла у 8 из 19 пациентов (42,1%).

В целом эмбриональные детские опухоли поражали 11 из 19 пациентов, составив 57,9%. Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов возникли у 3-х пациентов (№ 11–13) в возрасте от 14 до 17 лет (15,8%). Саркомы мягких тканей возникли (пациенты № 14,15) у 10,5%, гемопозитические опухоли (пациенты № 16,17) — у 10,5% пациентов. Случай заболевания меланомой у одного пациента (5,3%).

Обсуждение

НФ1 является моногенно наследуемым синдромом и его клинические проявления могут быть не полностью пенетрантными, или могут демонстрировать возраст зависимое время проявления. В исследуемой группе пациентов с НФ1 диагностированы разные неоплазии, которые возникали в разном возрасте. Однако наиболее частыми были эмбриональные опухоли, составив 57,9%, среди которых преобладала эмбриональная рабдомиосаркома (42,1%) (таблица). Основываясь на эпидемиологических исследованиях, риск малигнизации при НФ1 составляет от 5% до 15%, и по этим данным, злокачественные опухоли, возникающие в раннем возрасте, имели плохой прогноз [26]. У трех пациентов (№ 1, № 2 и № 6) тестирование гена *NF1* обнаружило делеции и нонсенс мутации, затрагивающие экзоны 53, 47 и 29 гена *NF1*. У этих детей неоплазии возникли в раннем возрасте. Семейный случай заболевания был только у пациента № 2, отец которого был носителем аналогичной мутации, однако неоплазий у него обнаружено не было, в то время как у его 10-месячного ребенка развилась нейробластома заднего средостения с распространением в позвоночный канал. У отца клиническими проявлениями НФ1 были только множественные «кофейные пятна», кожные, подкожные нейрофибромы и веснушки. В этом семейном случае НФ1, при наличии одной и той же *NF1* мутации, в инициации или прогрессии раннего развития неоплазии у ребенка, определенную роль могут играть другие гены RAS-сигнального пути. По некоторым данным фенотипическую вариабельность при НФ1 можно объяснить влиянием модифицирующих генов [27]. У других пациентов молекулярная диагностика гена *NF1* не проводилась. В мировой литературе имеются данные о корреляции течения заболевания у пациентов с НФ1 с протяженными делециями в гене *NF1*, которые приводят к тяжелой форме заболевания. Кроме того, пациенты с НФ1 и хромосомными микроделециями характеризуются склонностью к образованию опухолей в более раннем возрасте, признаками дисморфизма лица и когнитивными аномалиями. Предполагаемой причиной

такого фенотипа считается потеря генетического материала, соседнего с геном *NF1* [28]. Другая ассоциация обнаружена между делецией в экзоне 17 (с.2970-2972 delAAT) гена *NF1* мягким фенотипом проявления НФ1. Эти пациенты имеют типичные пигментные пятна и узелки Лиша, но у них не развиваются кожные и/или клинически определяемые плексиформные нейрофибромы [29]. Интересным является пациент № 5 с фенотипическими признаками, включающими: невысокий рост, антимонголоидный разрез глаз, широкую переносицу, эпикант, аномальные ушные раковины, короткую шею, микрогнатию, врожденный порок сердца (дефект перегородки). Кожных нейрофибром у него обнаружено не было. Однако наличие глиомы зрительного нерва, множественные пятна «кофе с молоком», веснушки подмышечных областей, локализация эмбриональной рабдомиосаркомы в мочевом пузыре, позволили идентифицировать синдром Нунан, вариант НФ1. Тестирование мутаций *NF1* у него не проводилось, но по данным Jouhilahti EM et al., у пациентов с синдромом Нунан, ассоциированным с мутацией *NF1*, кожные нейрофибромы могут не развиваться, но возникают забрюшинные и висцеральные нейрофибромы [30]. Типичные для НФ1 пигментные пятна типа «кофе с молоком» могут встречаться и при других синдромах, не связанных с мутацией гена *NF1*, которые необходимо дифференцировать с нейрофиброматозом 2 типа, с синдромами: Легиус, дефекта репарации неспаренных оснований (или Turcot syndrome).

Глиомы зрительных нервов также обнаружены ещё у 3-х пациентов (21,1%), разного возраста (пациента № 7, № 10 и № 11). По данным Listernick R. и соавт., глиомы зрительного нерва встречается у 15% пациентов с НФ1, но только менее одной трети из них прогрессирует и требует лечения. Интересно отметить клиническую вариабельность проявления глиом, которые могут спонтанно регрессировать без лечения, в отличие от оптической глиомы у пациентов без НФ. [31].

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов возникли у 3-х пациентов (№ 11–13) в возрасте от 14 до 17 лет, составив 15,8%, что соответствует данным литературы, где эти опухоли встречаются с нарастанием к препубертатному возрасту и риск их возникновения составляет от 10% до 13%. [32]. Кожные и подкожные нейрофибромы у наших пациентов возникали в основном после 4-х лет. Хотя нейрофибромы являются доброкачественными образованиями, однако влияют на качество жизни, в основном из-за своего внешнего вида. Стандартное лечение доброкачественных опухолей в случае сдавления ими соседних тканей, приво-

дящих к нарушению их функций, ограничивается хирургическим удалением.

Злокачественная шваннома возникла у пациента (№ 11) в 14 лет на фоне плексиформной нейрофибромы области голеностопного сустава, которая появилась у него к 5 годам жизни и течение которой, имело рецидивирующий характер. По данным Evans D. и соавт. плексиформные нейрофибромы клинически проявляются к 4–5 годам жизни и прогрессируют в злокачественную опухоль от 2% до 5% случаев [32]. Медленный рост и усиливающаяся боль может быть признаком малигнизации, существующей плексиформной нейрофибромы. Плексиформные нейрофибромы являются патогномоничными для НФ1 и могут быть предшественниками злокачественного перерождения оболочек периферических нервов и возникновения саркомы непосредственно из плексиформной нейрофибромы. Было показано, что культивируемые из кожных нейрофибром человека субпопуляции шванновских клеток, несут двухаллельную инактивацию гена *NF1*(+/+) [33]. Кроме того, изучение соматических *NF1* мутаций в опухолях и других тканях пациентов с НФ1 показало наличие биаллельной мутации *NF1*(+/+) и в доброкачественных нейрофибромах [34]. В опухолях, исходящих из оболочек периферических нервов, были описаны мутации в регуляторных генах, включающих гомозиготную делецию в гене *CDKN2A*, кодирующем p16INK4A и p14ARF, и потерю *TP53* [35]. На основании этих данные было предположено, что для прогрессии от плексиформной нейрофибромы к злокачественной опухоли оболочек периферических нервов одной инактивирующей *NF1* мутации недостаточно.

Ювенильная мягкотканая фибросаркома области шеи диагностирована у пациента (№ 14) в 4,5 лет. Как и у нашего пациента, эта опухоль, исходящая из фиброзной ткани, часто проявляет ассоциативную связь с областью головы и шеи, имеет высокий показатель выживаемости. Синовиальная саркома диагностирована у пациента № 15 в пубертатном возрасте. Интересно отметить, что это редкая мягкотканая опухоль, мезенхимального происхождения, может возникать в любом месте, но у юных пациентов чаще поражает конечности. Это заболевание у детей, в отличие от взрослых, имеет лучший прогноз [36].

У двух пациентов № 16 и 17 также в пубертатном возрасте возникли острый миелоидный лейкоз и лимфома Ходжкина соответственно. Биаллельную инактивацию гена *NF1* наблюдали в опухолевой ткани пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом [37]. О неслучайности этой ассоциации свидетельствуют также данные литературы, где есть указания на

развитие гемопозитических опухолей у больных с НФ1 [38].

Меланома кожи диагностирована у пациентки 18 лет. Поскольку злокачественные опухоли оболочек периферических нервов могут быть похожими на десмопластическую меланому, диагностике помогает наличие предшествующего меланоцитарного невуса. Seminog O.O. и соавт. показали, что несмотря на то, что в меланоме пациентов с НФ1 присутствуют соматические *NF1* мутации, для пациентов с НФ1, риск развития меланомы не высокий [39].

Заключение

Изучение 19 детей с НФ1 показало разную степень тяжести проявления как для признаков характерных для этого синдрома, так и для неоплазий, которые у них возникали. Из всей группы, у 57,9% пациентов, идентифицирована повышенная предрасположенность к развитию эмбриональных опухолей, среди которых преобладали рабдомиосаркомы. К пубертатному возрасту у пациентов с НФ1 имеется риск развития разных неоплазий, включая опухоли оболочек периферических нервов, саркомы, гемопозитические опухоли, меланому. Учитывая наличие у пациентов с НФ1 склонности к развитию разных злокачественных опухолей, пациенты нуждаются в систематическом медицинском наблюдении клиницистов разного профиля: невролога, окулиста, нейрохирурга, дерматолога, ортопеда, генетика, онколога, с применением современных методов диагностики. Полученные данные позволяют дополнить диапазон типов злокачественных опухолей у детей, ассоциированных с НФ1 и возможность их применения в клинической практике для более рационального, и целенаправленного наблюдения за пациентами. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических и клинических аспектов НФ1 необходимы для разработок в области перспективных методов терапии НФ1.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Вклад авторов:

Михайлова С.Н., Казубская Т.П., Козлова В.М., Шарапова Е.В., Юрченко М.Ю., Хестанов Д.Б., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В. — концепция и дизайн исследования;

Козлова В.М., Трофимов Е.И., Михайлова С.Н., Шарапова Е.В., Юрченко М.Ю., Хестанов Д.Б., Мехеда Л.В. — сбор и обработка материала;

Казубская Т.П., Козлова В.М., Трофимов Е.И. — статистическая обработка;

Казубская Т.П., Козлова В.М., Михайлова С.Н., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В., Шарапова Е.В., Юрченко М.Ю., Хестанов Д.Б. — написание текста;

Козлова В.М., Михайлова С.Н., Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В., Шарапова Е.В., Юрченко М.Ю., Хестанов Д.Б. — редактирование.

Финансирование

Источник финансирования отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Lloyd SK, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management // Clin Neurol. 2013;115:957–967. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00054-0>
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 // J Med Genet. 2007;44(2):81–86. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
- Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF et al. Neurofibromatosis conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference // Arch Neurol. 1988;45:575–578.
- Goldgar DE, Green P, Parry DM, Mulvihill JJ. Multipoint linkage analysis in neurofibromatosis type I: an international collaboration // Am J Hum Genet. 1989;44:6–12. PMID: 2491784.
- Fain PR, Goldgar DE, Wallace MR et al. Refined physical and genetic mapping of the NF1 region on chromosome 17 // Am J Hum Genet. 1989;45:721–728. PubMed: 2573276.
- Larribere L, Utika IJ. Multiple role of NF1 in the melanocyte lineage // Pigment Cell Melanoma Res. 2016;29:417–425. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12488>
- Xu GF, O'Connell P, Viskochil D et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP // Cell. 1990;62(3):599–608. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90024-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90024-9).
- Klose A, Ahmadian MR, Schuelke M et al. Selective deactivation of neurofibromin GAP activity in neurofibromatosis type 1 // Hum Mol Genet. 1998;7(8):1261–8. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.8.1261>
- Ballester R, Marchuk D, Boguski M et al. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins // Cell. 1990;63(4):851–859. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90151-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90151-4)
- DeClue JE, Cohen BD, Lowy DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product // Proc Natl. Acad. Sci. USA. 1991;88:9914–9918–28. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.22.9914>
- Cichowski K, Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP // Cell 2001;4(4):593–604. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00245-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00245-8)
- David H, Viskochil DH, William T, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications // Neurosurg Focus. 2010;28(1):E8. <https://doi.org/10.3171/2009.11>
- Tidyman W, Rauen K. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation // Curr Opin Genet Dev. 2009;19(3):230–236. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>

14. Rauen KA, Huson SM, Burkitt-Wright E et al. Recent developments in neurofibromatoses and RASopathies: management, diagnosis and current and future therapeutic avenues // *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):1–10. https://doi: 10.1002/ajmg.a.36793.]
15. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H et al. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes // *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(2):83–89. https://doi: 10.1002/ajmg.c.30300
16. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor // *Nat Rev Cancer*. 2015;15(5):290–301. https://doi: 10.1038/nrc.391125
17. Tidyman WE, Rauen KA. Mutational and functional analysis in human Ras/MAP kinase genetic syndromes. // *Methods Mol Biol*. 2010;661:433–47. https://doi: 10.1007/978-1-60761-795-2_2
18. John AM, Ruggieri M, Ferner R, Upadhyaya M. A search for evidence of somatic mutations in the NF1 gene // *J Med Genet*. 2000;37(1):44–9. https://doi: 10.1136/jmg.37.1.44.
19. Weihong Xu, Xiao Yang, Xiaoxia Hu, Shibo Li. Fifty-four novel mutations in the NF1 gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing // *Int J Mol Med*. 2014;34:53–60. https://doi: 10.3892/ijmm.2014.1756
20. Koczkowska M, Chen Y, Callens T et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844–848 // *Am J Hum Gen*. 2017;102:1–19. https://doi: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001
21. Messiaen LM, Callens T, Mortier G et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects // *Hum Mutat*. 2000;15:541–555. https://doi: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541
22. .Ars E, Serra E, Garcia J et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1 // *Hum Mol Genet*. 2000;9:237–247. https://doi: 10.1093/hmg/9.2.237
23. Serra E, Ars E, Ravella A et al. Somatic NF1 mutational spectrum in benign neurofibromas: mRNA splice defects are common among point mutations // *Hum Genet*. 2001;108:416–429. https://doi: 10.1007/s004390100514
24. Zoller ME, Rembeck B, Oden A et al. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population // *Cancer*. 1997;79:2125–2131. PMID: 9179058.
25. Albers AC, Gutmann DH. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1 // *Expert Rev Neurother*. 2009;9:535–539. https://doi: 10.1586/ern.09.4
26. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // *Am J Hum Genet*. 2001;68:1110–1118. https://doi: 10.1086/320121
27. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype // *J Med Genet*. 2012;49:483–489. https://doi: 10.1186/s13023-020-1310-3
28. Descheemaeker M, Roelandts K, De Raedt T et al. Intelligence in individuals with a neurofibromatosis type 1 microdeletion // *Am J Med Genet*. 2004;131:325–3263. https://doi: 10.1002/ajmg.a.30346
29. Maertens O, Brems H, Vandesompele J et al. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas // *Hum Mutat*. 2006;7:030–1040. https://doi: 10.1002/humu.20389
30. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. // *Am J Pathol*. 2011;178(5):1932–39. https://doi: 10.1016
31. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations // *Ann Neurol*. 2007;61:189–198. https://doi: 10.1097/WNO.0000000000000550
32. Evans D, Baser M, McGaughan J et al. Malignant peripheral nerves heath tumours in neurofibromatosis 1 // *J Med Genet*. 2002;39:311–314. https://doi: 10.1136/jmg.39.5.311
33. Maertens O, Brems H, Vandesompele J T et al. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas // *Hum Mutat*. 2006;27:1030–1040. https://doi: 10.1002/humu.20389
34. Serra E, Rosenbaum T, Winner U et al. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations // *Hum Mol Genet*. 2000;9:3055–3064. https://doi: 10.1093/hmg/9.20.3055
35. Peltonen J, Peltonen S. Composition of neurofibromas, NF1 expression, and comparison of normal and NF1 haploinsufficient cells // In: *Neurofibromatoses*. Ed by D Kaufmann. Basel, Karger, 2008:129–142.
36. Smolle MA, Parry M, Jeys L, Abudu S, Grimer R. Synovial sarcoma: Do children do better? // *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):254–260. https://doi: 10.1016/j.ejso
37. De Raedt T, Maertens O, Serra E, Legius E: Somatic NF1 mutation s l tumors and other tissue // In: *Neurofibromatoses*. Edited by D Kaufmann. Basel, Karger, 2008:143–153
38. Side L.E, Emanuel P.D, Taylor B et al. Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1 // *Blood*. 1998;2:267–272. PMID: 9639526
39. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study // *Br J Cancer*. 2013;108:193–198. https://doi: 10.1038/bjc.2012.535

Поступила в редакцию 12.01.2021

*S.N. Mikhaylova¹, V.M. Kozlova¹, T.P. Kazubskaya¹,
E.V. Sharapova³, M.Yu. Yurchenko¹, D.B. Khestanov¹,
Yu.I. Trofimov², L.V. Mekheda¹*

Malignant tumors in children with neurofibromatosis Type 1

- ¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; Moscow
- ² Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology of FMBA, Moscow
- ³ «NPC of specialized medical care for children named after V.F. Voino-Yasenetsky» Moscow Department of Health

Neurofibromatosis type I (NF1) is the monogenic inherited syndrome with established variability of clinical manifestations and the predisposition to the development of malignant tumors.

Studying NF1 association with different types of cancers in children is necessary to understand the risk of their occurrence and the prognosis of the disease as well as subsequent studies of this predisposition.

Aim. Analysis the clinical data of patients with NF1 and malignant and benign tumors arisen in them.

Methods. A retrospective analysis of clinical data of 19 patients from 0 to 18 years old with a malignant tumor, carried out in N.N. Blokhin NMRCO from 1997 to 2018.

Results. The clinical signs of NF1 showed an age-dependent timing of their onset. Embryonal tumors were the most common and occurred in 11 out of 19 patients (57.9%), embryonal rhabdomyosarcoma predominated (42.1%), more often affecting the urogenital tract. Familial NF1 was found in 31.6% of patients. NF1 disease of the parents of these children (in four mothers and two fathers) was limited to pigmented skin lesions and multiple neuro-

fibromas. Genetic testing of NF1 gene in three families of children with embryonal tumors revealed 2 de novo mutations — p.V2635FS & p.W1314X and one inherited from father to son (p.2363_2365del). Malignant peripheral nerve sheath tumors developed in 15.8% of patients by puberty. Soft tissue sarcomas and hematopoietic tumors occurred in 10.5% of patients, respectively. Melanoma was found in one patient (5.3%).

Conclusion. The data obtained make it possible to supplement the diapason of types of malignant tumors in children associated with NF1 and the possibility of their use in clinical practice for a more rational and targeted observation for patients. Further study of the molecular genetics and clinical aspects of NF1 is necessary for the development of promising therapies for NF1.

Key words: neurofibromatosis type 1, mutations NF1, malignant, benign tumors