

Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция

А.М. Пивоварова, М.Ю. Дорофеева, А.Р. Забродина, С.В. Боченков, А.В. Григорьева, З.К. Горчханова, В.Р. Воронина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Александра Михайловна Пивоварова ampivovarova@gmail.com

Нейрофиброматоз 1-го типа – мультисистемное генетическое заболевание, предрасполагающее к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, обусловленное мутациями гена *NF1*. Клинические проявления заболевания разнообразны и носят возрастзависимый характер. Одним из наиболее частых осложнений нейрофиброматоза 1-го типа является развитие доброкачественных опухолей периферических нервов – плексиформных нейрофибром. Стандартов оказания медицинской помощи пациентам с нейрофиброматозом в РФ ранее не было, и лечение его осложнений, плексиформных нейрофибром, ограничивалось лишь симптоматической терапией и повторными хирургическими вмешательствами. В последние несколько лет подход к лечению пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, осложненным плексиформными нейрофибромами, изменился благодаря возможности применения таргетного препарата селуметиниба. В клинических исследованиях у 65 % пациентов детского возраста был достигнут частичный ответ (уменьшение объема плексиформных нейрофибром на 20 % и более) более 3 циклов (месяцев), у 56 % – длительный ответ на терапию (год и более) без применения травмирующих хирургических вмешательств. В нашей стране по программе раннего доступа и после регистрации в РФ (с января 2021 г. и по настоящее время) селуметинибом были обеспечены более 200 детей. В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева препарат был назначен 104 пациентам, из них под динамическим наблюдением в период с апреля 2021 г. по октябрь 2023 г. находилось 54 пациента. Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне приема селуметиниба у наших пациентов были кожная сыпь (угревидная сыпь/макуло-папулезные или экзематозные высыпания), сухость кожи, изменение цвета и выпадение волос, паронихии и бессимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы. В статье представлена информация по основным нежелательным явлениям селуметиниба и мерам их возможной профилактики, даны рекомендации по динамическому наблюдению пациентов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, плексиформные нейрофибромы, селуметиниб, нежелательные явления, контроль токсичности, профилактика осложнений

Для цитирования: Пивоварова А.М., Дорофеева М.Ю., Забродина А.Р. и др. Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):8–19.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19>

Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management

A.M. Pivovarova, M.Yu. Dorofeeva, A.R. Zabrodina, S.V. Bochenkov, A.V. Grigoryeva, Z.K. Gorchkhanova, V.R. Voronina

Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Aleksandra Mikhaylovna Pivovarova ampivovarova@gmail.com

Neurofibromatosis type 1 is a multisystem genetic disorder associated with an increased risk of benign and malignant tumors due to mutations in the *NF1* gene. Clinical manifestations of the disease vary and depend on the patient's age. One of the most common complications of neurofibromatosis type 1 is plexiform neurofibroma – a benign tumor affecting peripheral nerves. For a long time, there had been no standard care for such patients in the Russian Federation; treatment of plexiform neurofibromas was usually limited to symptomatic therapy and repeated surgical interventions. In the last few years, treatment approach to patients with neurofibromatosis type 1 complicated by plexiform neurofibromas changed, since a targeted drug, selumetinib became available. In clinical trials, 65 % of children receiving selumetinib demonstrated a partial response (reduction in the volume of plexiform neurofibromas by 20 % or more) for more than 3 cycles (months), 56 % of children demonstrated a long-term response (a year or more) without traumatic surgical interventions. In our country, more than 200 children have already received selumetinib under the early access program after its registration in the Russian Federation (January 2021). In Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, the drug was prescribed to 104 patients; of them, 54 patients were followed up between April 2021 and October 2023. The most common adverse events associated with selumetinib in our patients included skin rash (acne/maculopapular rash or eczema), dry skin, hair discoloration and hair loss, paronychia, and an asymptomatic elevation of creatine phosphokinase. This article provides information on the most common adverse events of selumetinib therapy, preventive measures, and recommendations for patient follow-up.

Keywords: neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, selumetinib, adverse events, toxicity control, prevention of complications

For citation: Pivovarova A.M., Dorofeeva M.Yu., Zabrodina A.R. et al. Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):8–19. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19>

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – мультисистемное генетическое заболевание, предрасполагающее к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, обусловленное мутациями гена *NF1*. Является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом. Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью к возрасту 20 лет. Как правило, манифестирует в раннем возрасте и прогрессирует в процессе жизни. Экспрессивность гораздо менее предсказуема. Влияние мутаций гена *NF1* на экспрессию и функцию белка в значительной степени может

различаться у близких родственников, а также у одного пациента в зависимости от возраста [2, 19, 22].

Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который является супрессором опухолевого роста. Генеративные мутации хотя бы 1 из аллелей приводят к развитию заболевания. Описано 3084 варианта генеративных мутаций в этом гене, но в связи с высокой гетерогенностью и вариативностью экспрессии отсутствует четкая взаимосвязь генотипа с фенотипом [4, 7, 10]. Только 3 варианта мутаций *NF1*, связанных с фенотипом, определены в настоящее время. Они различаются тяжестью течения и клиническими проявлениями (табл. 1) [13].

Таблица 1. Мутации в гене *NF1*, связанные с фенотипом

Table 1. *NF1* gene mutations affecting the phenotype

Синдром Syndrome	Клинические проявления Clinical manifestations
<i>NF1</i> -микроделеционный синдром (OMIM: 613675) <i>NF1</i> microdeletion syndrome (OMIM: 613675)	Раннее появление большого числа кожных нейрофибром. Деформация лицевой части черепа. Задержка развития и/или когнитивные нарушения. Пороки сердца. Скелетные аномалии Early development of multiple cutaneous neurofibromas. Facial skull deformity. Developmental delay and/or cognitive impairment. Heart defects. Skeletal abnormalities
Делеции отдельных аминокислот <i>NF1</i> (c.2970_2972del [p.Met992del]) <i>NF1</i> deletions affecting individual amino acids (c.2970_2972del [p.Met992del])	Более легкое течение заболевания. Множественные пятна цвета «кофе с молоком» в сочетании с пигментными пятнами типа веснушек или без них. Отсутствие видимых нейрофибром Milder disease. Multiple café au lait spots with or without pigment spots such as freckles. No visible neurofibromas
Любая из миссенс-мутаций в кодоне Arg1809 экзона 29 Any missense mutation in the Arg1809 codon of exon 29	Множественные пятна цвета «кофе с молоком». Трудности в обучении. Низкорослость. Стеноз клапана легочной артерии. Отсутствие видимых плексиформных нейрофибром или симптоматических глиом зрительного нерва Multiple café au lait spots. Learning difficulties. Stunting. Pulmonary valve stenosis. No visible plexiform neurofibromas or symptomatic optic nerve gliomas

Нейрофиброматоз 1-го типа является распространенным среди редких/орфанных заболеваний, частота встречаемости в популяции составляет 1 случай на 3 тыс. новорожденных. В среднем считается, что частота мутаций составляет около 1 на 10 тыс. гамет, что в 10 раз выше, чем при других наследственных заболеваниях.

Нейрофибромин играет важную роль в подавлении опухолевого роста, ингибируя пролиферацию клеток через сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK и другие пути. Наиболее выражена экспрессия нейрофибромина в спинном и головном мозге, а также в периферической нервной системе [2].

Клинические проявления заболевания разнообразны и носят возрастзависимый характер:

- гиперпигментированные пятна (цвета «кофе с молоком»);
- веснушчатость в подмышечной и паховой областях;
- кожные и подкожные нейрофибромы;
- плексиформные нейрофибромы (ПН);
- глиомы зрительных нервов;
- аномалии костной системы;
- гамартомы радужной оболочки глаза;
- особенности психоречевого и психомоторного развития.

Отсутствие возможности в настоящее время сделать прогноз о развитии, характере и степени выраженности осложнений НФ1, а также высокий онкогенный потенциал заболевания требуют постоянного динамического наблюдения пациентов для мониторинга их состояния и своевременного оказания медицинской помощи в случае прогрессирования симптомов болезни [3].

Одним из наиболее частых осложнений НФ1 является развитие ПН – доброкачественных опухолей оболочек периферических нервов. В отличие от кожных и подкожных нейрофибром, ПН часто выявляются в детском возрасте и считаются врожденным состоянием, могут возникать в любой части тела, включая голову и шею, глазницу, конечности, грудную клетку, брюшную полость и таз. Рост опухоли может привести к гипертрофии и пигментации наружных кожных покровов. Увеличение объема ПН может протекать бессимптомно, но при росте опухоли высоковероятно сдавление внутренних органов, нервов, сосудов, что приводит к нарушению их функций, развитию болевого синдрома и косметических дефектов, ограничению движений, что способствует снижению качества жизни, развитию депрессии, тревожных расстройств, нарушению социализации пациентов. Рост ПН может продолжаться на протяжении всей жизни пациента, но наиболее высок в первые годы жизни.

Стандартов оказания медицинской помощи пациентам с НФ1 в РФ ранее не было, и лечение осложне-

ний ПН ограничивалось лишь симптоматической терапией и повторными хирургическими вмешательствами.

В связи с тем, что ПН вовлекают в процесс не только нервы, но и окружающие ткани, радикальная резекция таких опухолей может быть проведена только в ~15 % случаев. Оперативное вмешательство часто выполнялось лишь с целью уменьшения объема опухолевой массы и купирования ПН-ассоциированных симптомов. Риск рецидива опухоли очень высок не только при частичной резекции, но и после радикально выполненных вмешательств [2, 15, 16].

Проведение лучевой терапии ПН противопоказано в связи с риском развития злокачественных новообразований оболочки периферических нервов [11, 18].

В последние несколько лет подход к лечению пациентов с НФ1, осложненным ПН, изменился благодаря возможности применения таргетного препарата селуметиниба.

В апреле 2020 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) был одобрен селуметиниб в качестве монотерапии симптоматических неоперабельных ПН у пациентов детского возраста от 2 лет и старше с НФ1. Летом 2021 г. селуметиниб также был зарегистрирован в Европейском союзе. В РФ селуметиниб в качестве монотерапии симптоматических неоперабельных ПН у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с НФ1 был зарегистрирован 01.11.2021.

Селуметиниб представляет собой пероральный высокоселективный ингибитор MEK1/2, который разработан для лечения ПН при НФ1. Нормальный нейрофибромин подавляет сигнальный путь Ras-Raf. Нейрофибромин регулирует активность сигнального пути Ras-Raf, удерживая Ras в неактивной форме, что приводит к подавлению пролиферации клеток и усилению их гибели. После активации при взаимодействии с лигандом (например, фактором роста) мембранные рецепторы стимулируют обмен гуаниновых нуклеотидов с формированием активированного комплекса Ras и ГТФ. Таким образом, нейрофибромин подавляет активацию последующих белков сигнального пути Ras, включая MEK [2, 22]. Дефектный нейрофибромин не способен переводить активную форму Ras-ГТФ в неактивную Ras-ГДФ, Ras-ГТФ остается активным и потенцирует передачу сигналов по сигнальному пути RAS-RAF-MEK-ERK.

Селуметиниб блокирует активность MEK и сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK. Таким образом, ингибирование MEK может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK [1].

Эффективность и безопасность селуметиниба оценивали в открытом несравнительном многоцентровом

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления в исследовании SPRINT, n (%)

Table 2. Most common adverse events in the SPRINT study, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести по СТКАЕ версии 4.0 CTCAE 4.0 grading scale for adverse events			
	I	II	III	IV
Рвота Vomiting	30 (60,0)	8 (16,0)	2 (4,0)	—
Повышение уровня креатинфосфокиназы крови Elevated creatine phosphokinase	31 (62,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Сухость кожи Dry skin	20 (40,0)	13 (26,0)	1 (2,0)	—
Диарея Diarrhea	24 (48,0)	2 (4,0)	7 (14,0)	—
Тошнота Nausea	27 (54,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	—
Акнеформный дерматит Acneiform dermatitis	16 (32,0)	11 (22,0)	3 (6,0)	—
Боль в животе Abdominal pain	23 (46,0)	5 (10,0)	—	—
Оральный мукозит Oral mucositis	18 (36,0)	7 (14,0)	—	—
Утомляемость Fatigue	22 (44,0)	1 (2,0)	—	—
Макуло-папулезный дерматит Maculopapular rash	17 (34,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	—

Примечание. Здесь и далее: СТКАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – Общие терминологические критерии нежелательных явлений.

Note. Here and further: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

исследовании II фазы SPRINT с участием 50 детей с НФ1 с неоперабельными ПН, приводящими к клинически значимым осложнениям. Пациенты получали селуметиниб в суточной дозе 25 мг/м² перорально дважды в день по непрерывному графику дозирования (1 цикл = 28 дней). Пациенты с момента включения в исследование могли продолжать лечение в течение максимум 2 лет, если не наблюдался частичный ответ, в этом случае лечение могло продолжаться до тех пор, пока не будут выполнены критерии прекращения исследования (терапию прекращали при отсутствии клинической пользы у пациента, развитии неприемлемой токсичности или прогрессировании ПН, или по усмотрению исследователя) (протокол исследования SPRINT).

По результатам исследования у большинства пациентов на фоне терапии селуметинибом наблюдалось уменьшение объема ПН, а также увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с неоперабель-

ными симптоматическими ПН. Некоторое улучшение в отношении по крайней мере 1 ПН-ассоциированного осложнения было отмечено у 68 % пациентов [6, 9].

Более 1 нежелательного явления (НЯ) было зарегистрировано у 49 (98 %) пациентов. Большинство (97 %) НЯ на фоне терапии селуметинибом были I–II степени тяжести. Только 3 (6 %) пациента имели НЯ IV степени тяжести (повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), гиперурикемия, изъязвление кожи) [8]. Наиболее частые НЯ представлены в табл. 2.

Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в исследовании SPRINT, включали желудочно-кишечные и дерматологические осложнения, которые наблюдались практически у 90 % пациентов. Наиболее распространенными дерматологическими НЯ были алопеция, кожные инфекции, паронихии, макуло-папулезная сыпь, акнеформная сыпь, изъязвления кожи, сухость кожи. Наиболее частые типы высыпаний: акнеформная сыпь (54 %), макуло-папулезная сыпь (39 %) и экзема (28 %).

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы при развитии нежелательных явлений, связанных с применением селуметиниба

Table 3. Recommended dose modifications for adverse events associated with selumetinib

Степень тяжести по СТСАЕ CTCAE grade	Рекомендации по изменению дозы Recommended dose modification
I или II (переносимая — контролируется с помощью поддерживающей терапии) Grade I or II (tolerable — can be managed with supportive care)	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показаниям Continue treatment and monitor as clinically indicated
II (непереносимая — не контролируется с помощью поддерживающей терапии) или III Grade II (intolerable — cannot be managed with supportive care) or Grade III	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях) Interrupt treatment until toxicity is grade 0 or I and reduce by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions)
IV	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях). Рассмотреть необходимость прекращения терапии Interrupt treatment until toxicity is grade 0 or I, reduce by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions). Consider discontinuation

Сыпь III степени тяжести наблюдалась у 8 % пациентов. Сыпь привела к прекращению приема препарата у 11 % пациентов и снижению дозы у 4 % пациентов [8].

Также в исследовании оценивались НЯ, представляющие особый интерес:

- отслойка пигментного эпителия сетчатки;
- центральная серозная хориоретинопатия и окклюзии вен сетчатки;
- снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
- злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов.

Ни у одного из пациентов не наблюдалось симптоматических изменений ФВЛЖ или эффектов, угрожающих функции органа зрения.

Большинство НЯ были управляемыми и не требовали прекращения терапии. В табл. 3 представлены рекомендации по коррекции дозы селуметиниба в за-

висимости от степени выраженности НЯ по шкале СТСАЕ [1, 8].

В исследовании фазы II SPRINT у 17 (34 %) пациентов имело место хотя бы 1 снижение дозы препарата и 5 (10 %) пациентам потребовалось снижение дозы более 2 раз.

В нашей стране с января 2021 г. по программе раннего доступа (до регистрации в РФ) и по настоящее время селуметиниб получили более 200 детей.

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии (НИКИПДХ) им. акад. Ю.Е. Вельтищева препарат был назначен 104 пациентам, из них под динамическим наблюдением в период с апреля 2021 г. по октябрь 2023 г. находилось 54 пациента. Выявленные НЯ представлены в табл. 4.

Наиболее часто у наших пациентов регистрировались следующие НЯ: кожная сыпь (угревидная сыпь/

Таблица 4. Нежелательные явления, выявленные на фоне приема селуметиниба у пациентов Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Table 4. Adverse events registered among patients receiving selumetinib in Yu.E. Veltishev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Кожная сыпь, зуд Skin rash, itching	48	88,8
Угревидная сыпь/макуло-папулезные или экзематозные высыпания Acneiform dermatitis/maculopapular or eczema-like rash	25	46,2
Сухость кожи Dry skin	31	57,4

Окончание табл. 4
End of table 4

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Носовые кровотечения Nosebleeds	12	22,2
Изменение цвета волос Changes in hair color	25	46,3
Выпадение волос Hair loss	24	44,4
Стоматит Stomatitis	7	12,9
Паронихии Paronychia	25	46,2
Тошнота Nausea	11	20,4
Диарея Diarrhea	14	25,9
Боли в животе Abdominal pain	6	11,1
Отечность Edema	9	16,6
Повышение уровня креатинфосфокиназы крови Elevated creatine phosphokinase	21	38,9
Снижение фракции выброса левого желудочка Reduced left ventricular ejection fraction	1	1,8
Увеличение массы тела Weight gain	4	7,4

макуло-папулезные или экзематозные высыпания), сухость кожи, изменение цвета и выпадение волос, паронихии и бессимптомное повышение уровня КФК крови. На рис. 1–3 представлены дерматологические НЯ, зафиксированные у наших пациентов.



Рис. 1. Угревидная сыпь
Fig. 1. Acneiform rash



Рис. 2. Макуло-папулезная сыпь
Fig. 2. Maculopapular rash



Рис. 3. Сухость кожи

Fig. 3. Dry skin

У 6 (11 %) пациентов отмечались НЯ III степени, потребовавшие временной отмены препарата и в дальнейшем — приема препарата в сниженной дозе, у остальных пациентов НЯ были I–II степени тяжести. В табл. 5 представлены данные по изменению дозы препарата у пациентов, имеющих НЯ.

В зависимости от возраста пациента кожная сыпь, вызванная приемом селуметиниба, будет иметь свои особенности. Так, например, у пациентов препубертатного возраста чаще возникает макуло-папулезная сыпь, а у пациентов в постпубертатном периоде — акнеформная сыпь. Наиболее распространенные дерматологические НЯ селуметиниба легко распознать и вылечить, что дает возможность пациенту продолжать лечение препаратом в рекомендованной дозе [6, 8, 20].

В табл. 6 представлены характеристики степеней тяжести НЯ, связанных с сыпью, согласно СТСАЕ версии 5.0 [14].

Рекомендации по предотвращению и коррекции НЯ у пациентов, принимающих селуметиниб. Контроль кожной токсичности имеет решающее значение для продолжения жизненно важного лечения. Цель профилактики осложнений заключается в предотвращении снижения дозы или отмены препарата. Конечно, снижения дозы или отмены препарата следует избегать. Раннее лечение дерматологической токсичности, связанной с терапией селуметинибом, может свести к минимуму необходимость перерывов в лечении [12]. Перерыв в терапии селуметинибом повышает риск прогрессирования ПН. В исследовании SPRINT большинству пациентов с прогрессированием ПН на фоне терапии ранее было проведено снижение дозы селуметиниба.

Особое внимание должно быть направлено на воспаление кожи, инфекцию и дефекты кожного барьера, такие как сухость и трещины. Поэтому важно информировать пациентов о профилактических мерах, таких как:

Таблица 5. Изменение дозы препарата у пациентов, имеющих нежелательные явления

Table 5. Dose modifications in patients with adverse events

Изменение дозы Dose modification	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Снижение (однократное) Dose reduction (single)	29 (53,7)
Временная отмена Dose interruption	11 (20,4)
Отмена в связи с непереносимостью Discontinuation due to intolerable adverse events	—

- отказ от лосьонов на спиртовой основе и раздражающих продуктов;
- необходимость использования мягких очищающих средств;
- необходимость регулярного использования смягчающих средств;
- соблюдение мер защиты от солнца;
- ношение свободной одежды из натуральных тканей.

Необходимо помнить, что раннее лечение дерматологической токсичности, связанной с терапией селуметинибом, может свести к минимуму необходимость перерывов в лечении. При кожной токсичности умеренной и тяжелой степени врач, курирующий пациента, должен тесно сотрудничать с дерматологом. Несмотря на симптоматическую терапию, может оказаться необходимым снижение дозы селуметиниба (однократное или повторное). Если снижение дозы не приводит к разрешению или снижению выраженности симптомов, следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом [5, 14].

При возникновении у пациента паронихии необходимо проводить увлажнение пораженного участка и антисептические ванночки с хлоргексидином по 10–15 мин 3–4 раза в день, избегать травмирования пораженного участка, применить тейпирование ногтевого валика, использовать топические антибактериальные препараты (например, мупироцин), топические глюкокортикостероиды и/или топические противогрибковые средства. В зависимости от тяжести течения может потребоваться частичная резекция ногтя или вскрытие и дренирование паронихии. Если инфекция идентифицирована, возможно назначение системной антибактериальной терапии. При неэффективности поддерживающей терапии или при развитии паронихии тяжелой степени следует обратиться за консультацией к подологу и рассмотреть приостановку/отмену терапии.

Таблица 6. Определение степени тяжести нежелательных явлений, связанных с сыпью, согласно СТСАЕ версии 5.0
Table 6. Assessment of the severity of adverse events associated with skin rash according to CTCAE 5.0

Термин CTCAE term	Степень тяжести Severity grade				
	I	II	III	IV	V
Зуд Pruritus	Легкий или локали- зованный — местное вмешательство Mild or localized; topical intervention indicated	Распространенный и непостоянный; изменения кожи, начиная с паралин- (например, отек, папулы, экскори- ации, шелушения, мокнутие/корки) — пероральная терапия, ограничение инструментальной повседневной деятельности Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental activities of daily living	Распространенный и постоянный, мешающий повседневной дея- тельности, связанной с самообслу- живанием, — системная терапия глюкокортикостероидами или иммуносупрессорами Widespread and constant; limiting self care activities of daily living or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated	—	—
Угревид- ная сыпь Rash acneiform	Папулы и/или пустулы, покрыва- ющие <10 % площади поверхности тела, которые могут сопро- вождаться зудом или болезненностью Papules and/or pustules covering <10 % body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Папулы и/или пустулы, покрыва- ющие 10–30 % площади поверхности тела, которые могут сопровождаться зудом или болезненностью; связаны с психологическим воздействием; ограничивают инструментальную повседневную деятельность. Папулы и/или пустулы, покрыва- ющие >30 % площади поверхности тела, с легкими симптомами или без таковых Papules and/or pustules covering 10–30 % body surface area, which may or may not be asso- ciated with symptoms of pruritus or tender- ness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental activities of daily living; papules and/or pustules covering >30 % body surface area with or without mild symptoms	Папулы и/или пустулы, покрыва- ющие >30 % площади поверхности тела, с умеренными или тяжелыми симптомами, ограничивающими повседневную инструментальную деятельность, связанную с самооб- служиванием; сопровождающиеся локальной суперинфекцией — показано пероральное применение антибиотиков Papules and/or pustules covering >30 % body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self-care activities of daily living; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Последствия, угрожающие жизни. Папулы и/или пустулы, покрывающие любой процент поверхности тела, которые могут быть связаны с симпто- мами в виде зуда или болезненности и сопровождаются обширной суперинфекцией — показана внутривенная терапия антиби- отиками Life-threatening consequences; papules and/or pustules covering any % body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or ten- derness and are associated with ex- tensive superinfection with intra- venous antibiotics indicated	Смерть Death

Окончание табл. 6
End of table 6

Термин ICD-10 term	Степень тяжести Severity grade				
	I	II	III	IV	V
Макуло-папулезная сыпь Rash maculopapular	Макулы или папулы, покрывающие <10 % площади поверхности тела, с симптомами (например, зудом, жжением, чувством сжатия) или без таковых Macules/papules covering <10 % body surface area with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Макулы или папулы, покрывающие 10–30 % площади поверхности тела, с симптомами (например, зудом, жжением, чувством сжатия) или без таковых; ограничивающие инструментальную повседневную деятельность; сыпь, покрывающая >30 % площади поверхности тела, с легкими симптомами или без таковых Macules/papules covering 10–30 % body surface area with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental activities of daily living; rash covering >30 % body surface area with or without mild symptoms	Макулы или папулы, покрывающие >30 % площади поверхности тела, с умеренными или тяжелыми симптомами, ограничивающими повседневную инструментальную деятельность Macules/papules covering >30 % body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self care activities of daily living	—	—
Сухость кожи Dry skin	Покрывает <10 % площади поверхности тела и не сопровождается покраснением или зудом Covering <10 % body surface area and no associated erythema or pruritus	Покрывает 10–30 % площади поверхности тела и сопровождается покраснением или зудом; ограничивает повседневную инструментальную деятельность Covering 10–30 % body surface area and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental activities of daily living	Покрывает >30 % площади поверхности тела и сопровождается зудом; ограничивает повседневную инструментальную деятельность Covering >30 % body surface area and associated with pruritus; limiting self care activities of daily living	—	—
Экзема Eczema	Бессимптомная или с легкими симптомами; дополнительная лекарственная терапия не показана Asymptomatic or mild symptoms; additional medical intervention over baseline not indicated	Умеренная – показано применение местной или пероральной терапии; показана дополнительная лекарственная терапия Moderate; topical or oral intervention indicated; additional medical intervention over baseline indicated	Тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но без непосредственной угрозы для жизни – показана внутривенная терапия Severe or medically significant but not immediately life-threatening; intravenous intervention indicated	—	—

Повседневный уход за ротовой полостью необходим для профилактики и лечения мукозита или сухости слизистых оболочек. Зубы следует чистить дважды в день с применением фторсодержащей зубной пасты и мягкой зубной щетки, утром перед завтраком и вечером непосредственно перед сном, примерно через 30 мин после еды. Следует регулярно (не реже 1 раза в 3 мес) менять зубную щетку. Язык (на котором нет повреждений) можно аккуратно чистить мягкой зубной щеткой. Полоскание полости рта жидкостями, не содержащими алкоголя, с частотой от 4 до 6 раз в день (например, после каждого приема пищи) или в соответствии с инструкциями необходимо для профилактики возможных НЯ. Рекомендуется проводить регулярные осмотры полости рта.

Сразу после первого эпизода диареи (неоформленного жидкого стула) следует начинать прием лоперамида: 1 таблетку под язык после каждого стула, но не более 3 таблеток в день. Необходимо учитывать возрастные ограничения лоперамида — он противопоказан детям до 6 лет. Детям от 3 до 6 лет показана цитомукопротективная терапия (наиболее эффективным препаратом является смектит диоктаэдрический по 2 пакетика в сутки до 7 дней) в сочетании с пробиотиками (Аципол форте, Линекс форте (не более 3–4 пакетиков или капсул в сутки), Бак-сет форте (детям с 3 до 12 лет по 1 капсуле 1 раз в день во время приема пищи; детям старше 12 лет и взрослым по 2 капсулы 1–2 раза в день во время приема пищи)). В случае развития гемоколита возможно применение нифуратела.

При отсутствии стула более 12 ч лечение лоперамидом следует прекратить. Пациенту необходимо соблюдать диету, допустимо употреблять бананы, рис, яблочное пюре, тосты и легкоусвояемую пищу; следует избегать употребления жареной, жирной или острой пищи, а также продуктов, содержащих лактозу. Следует увеличить потребление жидкости (включая воду, нежирный бульон, а также жидкости, содержащие соль и сахар) до 8–10 стаканов в день. При неэффективности поддерживающей терапии или развитии диареи тяжелой степени необходимо рассмотреть приостановку/отмену терапии.

При неэффективности поддерживающей терапии, возникновении тошноты в сочетании с диареей и невозможности перорального приема жидкости следует незамедлительно обратиться к врачу-гастроэнтерологу.

При применении селуметиниба могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени, в частности повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также уровня КФК крови. Лабораторные показатели следует определять до начала терапии селуметинибом и не реже 1 раза в месяц в течение первых 6 мес терапии, в дальнейшем — по клиническим показаниям.

При повышении уровня КФК необходимо оценивать наличие таких клинических симптомов, как мышечные боли, быстрая утомляемость, одышка. Как правило, повышение уровня КФК менее чем в 5 раз выше верхней границы нормы не сопровождается клинической симптоматикой. При более высоких показателях уровня КФК для исключения рабдомиолиза необходима оценка фракций КФК (КК-МВ и КК-ММ) крови и миоглобина мочи.

Отклонения лабораторных показателей (активности КФК, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) следует контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (в соответствии с рекомендациями по изменению дозы при развитии НЯ, связанных с применением селуметиниба).

В соответствии с клинической практикой рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала терапии и при получении информации от пациента о новых нарушениях зрения. Пациентам рекомендуется сообщать о любых новых нарушениях зрения. Рекомендации по изменению дозы селуметиниба при проявлении токсичности со стороны органа зрения представлены в табл. 7.

На фоне терапии селуметинибом может развиваться снижение ФВЛЖ. В исследовании SPRINT ни у одного из пациентов не наблюдалось симптоматических изменений ФВЛЖ или эффектов, угрожающих функции органа зрения. Во время наблюдения за пациентами в НИКИПидХ им. акад. Ю.Е. Вельтищева у 1 пациента отмечалось снижение ФВЛЖ; данное НЯ протекало бессимптомно, тем не менее этот пациент нуждается в более тщательном динамическом контроле.

Таким образом, во время наблюдения пациентов на фоне приема селуметиниба необходимо проведение оценки ФВЛЖ методом эхокардиографии до начала терапии для определения исходного значения. Перед началом терапии селуметинибом значение ФВЛЖ у пациентов должно быть выше установленной нижней границы нормы. Во время терапии ФВЛЖ следует оценивать примерно каждые 3 мес или чаще, при наличии клинических показаний. Снижение ФВЛЖ можно контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (табл. 8).

Перед началом терапии МЕК-ингибиторами пациенты должны быть проинформированы о возможности развития периферических отеков. При приеме селуметиниба в исследовании SPRINT данное НЯ не было зарегистрировано, но в процессе наблюдения за пациентами в НИКИПидХ им. акад. Ю.Е. Вельтищева были отмечены жалобы на отеки лица и конечностей у 6 (6,17 %) пациентов. В клинических исследованиях применение МЕК-ингибиторов (траметиниба и селуметиниба) ассоциировалось с высокой частотой

Таблица 7. Тактика коррекции дозы селуметиниба при проявлении токсичности со стороны органа зрения

Table 7. Selumetinib dose modification advice for ocular toxicities

Выявленное изменение Toxicity	Тактика Tactics
Диагностированная на фоне терапии селуметинибом отслойка пигментного эпителия сетчатки или центральная серозная ретинопатия со снижением остроты зрения Retinal pigment epithelial detachment or central serous retinopathy with reduced visual acuity detected in patients receiving selumetinib	Терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на 1 уровень (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях) Selumetinib treatment should be interrupted until resolution. Selumetinib dose should be reduced by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions).
Диагностированная на фоне терапии селуметинибом отслойка пигментного эпителия сетчатки или центральная серозная ретинопатия без снижения остроты зрения Retinal pigment epithelial detachment or central serous retinopathy without reduced visual acuity detected in patients receiving selumetinib	Проводить офтальмологическое обследование каждые 3 нед до разрешения явления Ophthalmic assessment should be conducted every 3 weeks until resolution
Окклюзия вены сетчатки Retinal vein occlusion	Полностью прекратить применение селуметиниба Treatment with selumetinib should be permanently discontinued

Таблица 8. Тактика ведения пациента с диагностированным снижением фракции выброса левого желудочка

Table 8. Dose modification advice for patients with left ventricular ejection fraction reduction

Степень тяжести снижения ФВЛЖ Severity of LVEF reduction	Рекомендации по изменению дозы Recommended dose modification
Бессимптомное снижение ФВЛЖ на ≥ 10 процентных пунктов от исходного значения и ниже установленной нижней границы нормы Asymptomatic LVEF reduction of ≥ 10 percentage points from baseline and below the institutional lower level of normal	Терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на 1 уровень (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях) Selumetinib treatment should be interrupted until resolution. Once resolved, selumetinib should be reduced by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions).
Симптоматическое снижение ФВЛЖ или снижение ФВЛЖ III или IV степени тяжести Symptomatic LVEF reduction or a grade III or IV LVEF reduction	Прекратить применение селуметиниба и незамедлительно обратиться к кардиологу Selumetinib should be discontinued and a prompt cardiology referral should be carried out

Примечание. ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note. LVEF — left ventricular ejection fraction.

развития периферических отеков легкой или умеренной степени тяжести. Точный механизм отека, вызванного ингибитором МЕК, неизвестен. Возможно, периферические отеки могут быть связаны со снижением ФВЛЖ, наблюдаемым в части случаев на фоне приема МЕК-ингибиторов. В связи с возможностью развития отеков перед началом лечения следует измерить объем конечностей пациента, чтобы облегчить оценку степени выраженности НЯ в случае его развития. Лечение отеков проводится эмпирически, с использованием общепринятых подходов, таких как ношение компрессионного белья, выполнение специальных упражнений, массаж, возвышенное положение конечностей, ограничение приема в пищу соли натрия, лечение диуретиками. При возникновении тяжелых отеков могут быть использованы глюкокортикоиды. При отеках II степени и более требуется

снижение дозы селуметиниба или прерывание терапии. Если сильный отек не может контролироваться, необходимо немедленно отменить препарат [17, 21].

Таким образом, у всех пациентов с НФ1 и симптомами неоперабельными ПН, принимавших селуметиниб под наблюдением команды врачей НИКИПДХ им. акад. Ю.Е. Вельтищева, были зарегистрированы НЯ. Наиболее частыми НЯ были кожная сыпь (угревидная сыпь/макуло-папулезные или экзематозные высыпания), сухость кожи, изменение цвета и выпадение волос, паронихии и бессимптомное повышение уровня КФК. Практически все НЯ не превышали II степени тяжести, были хорошо контролируемы, не требовали отмены препарата и уменьшались/прекращались на фоне временного снижения дозы селуметиниба.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (селуметиниб) ЛП-007563 от 01.11.2021. Instructions for medical use of the drug Koselugo® (selumetinib) LP-007563 dated November 1, 2021.
2. Blakeley J., Plotkin S. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18(5):624–38. DOI: 10.1093/neuonc/nov200
3. Carton C., Gareth Evans D., Blanco I. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *E Clin Med* 2023;56:101818. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101818
4. Cimino P., Gutmann D. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2018;148:799–811. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X
5. Dagher S., Blom A., Chabanol H. et al. Cutaneous toxicities from targeted therapies used in oncology: Literature review of clinical presentation and management. *Int J Womens Dermatology* 2021;7(5):615–24. DOI: 10.1016/j.ijwd.2021.09.009
6. Dombi E., Andrea Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943
7. Farschtschi S., Mautner V., Lawson A. et al. The neurofibromatoses. *Deutsches Arzteblatt Int* 2020;117(20):354. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0354
8. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2023;25(10):1883–94. DOI: 10.1093/neuonc/noad086
9. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735
10. Gutmann D., Ferner R., Listernick R. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4
11. Hirbe A., Gutmann D. et al. Neurofibromatosis type 1: A multi-disciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(8):834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8
12. Klesse L., Jordan J., Radtke H. et al. The use of MEK inhibitors in neurofibromatosis type 1-associated tumors and management of toxicities. *Oncologist* 2020;25(7):e1109–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0069
13. Koczkowska M., Chen Y., Callens T. Genotype-phenotype correlation in *NF1*: Evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting *NF1* codons 844–848. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):69–87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001
14. NCI CTCAE v. 5.0. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/Archive/CTCAE_5.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
15. Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr* 1997;131:678–8. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70092-1
16. Nguyen R., Ibrahim C., Friedrich R. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013;15:691–7. DOI: 10.1038/gim.2013.30
17. Nishio M., Kato T., Toyozawa R. et al. Management of peripheral edema in patients with MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer treated with small molecule MET inhibitors. *Target Oncol* 2022;17(5):597–604. DOI: 10.1007/s11523-022-00912-y
18. Prudner B., Ball T., Rathore R. et al. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neurooncol Adv* 2019;2(Suppl 1):i40–9. DOI: 10.1093/naojnl/vdz047
19. Scheer M., Leisz S., Sorge E. et al. Neurofibromatosis type 1 gene alterations define specific features of a subset of glioblastomas. *Int J Mol Sci* 2022;23(1):352. DOI: 10.3390/ijms23010352
20. Volonte M., Esoletta E., Gordon S. et al. Acneiform rash as a side effect of selumetinib in a child with neurofibromatosis type 1 treated for inoperable plexiform neurofibromas: Good results with doxycycline. *Dermatol Ther* 2022;35:e15607. DOI: 10.1111/dth.15607
21. Yang Y., Liu Y., Sun X. et al. Risk of peripheral edema in cancer patients treated with MEK inhibitors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1663–75. DOI: 10.1080/03007995.2017.1349657
22. Yap Y.-S., McPherson J.R., Ong C.-K. et al. The *NF1* gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget* 2014;5(15):5873–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2194

ORCID авторов / ORCID of authors

A.M. Пивоварова / A.M. Pivovarova: <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>
M.Yu. Дорофеева / M.Yu. Dorofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315x>
A.P. Забродина / A.R. Zabrodina: <https://orcid.org/0000-0003-4816-9369>
C.B. Боченков / S.V. Bochenkov: <https://orcid.org/0000-0002-7291-5459>
З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>
A.B. Григорьева / A.V. Grigoryeva: <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2024. **Принята к публикации:** 04.03.2024.
Article submitted: 15.01.2024. **Accepted for publication:** 04.03.2024.