

Selumetynib — pierwszy lek skuteczny w terapii nerwiakowłókniaków spłotowatych w przebiegu neurofibromatozy typu 1

Selumetinib — first drug efficacious in the treatment of plexiform neurofibromas in type 1 neurofibromatosis

Marta Kołt-Kamińska¹, Karolina Krawczyk¹, Adam Reich^{1,2} 

¹Klinika Dermatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 w Rzeszowie, Rzeszów

²Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

STRESZCZENIE

Nerwiakowłókniaki spłotowate wykazują progresję i wzrost przez całe życie pacjenta, przez co powodują zniekształcenia ciała, niepełnosprawność i wpływają na większą śmiertelność. Całkowita resekcja guza często jest utrudniona z uwagi na duże rozmiary nerwiakowłókniaków spłotowatych i naciekanie nerwów. Leczenie za pomocą inhibitorów MEK wydaje się być obiecującą opcją terapeutyczną, która pozwala na zmniejszenie masy guzów. W badaniu klinicznym NCT01362803, które analizowało wpływ selumetynibu na nieoperacyjne nerwiakowłókniaki spłotowate w przebiegu neurofibromatozy typu 1, brały udział dzieci w wieku od 3 do 18 lat. U 74% pacjentów wykazano częściową odpowiedź definiowaną jako zmniejszenie objętości guza o co najmniej 20%. Czas wolny od progresji wynosił średnio 3 lata. Najlepsze rezultaty obserwowano po 16. cyklu terapii. Oprócz zmniejszenia objętości guza, wykazano również znaczną kliniczną redukcję intensywności dolegliwości bólowych, co przełożyło się na poprawę ogólnej jakości życia i codziennego funkcjonowania. W tym samym czasie u 78% dzieci z próby kontrolnej wykazano wzrost nerwiakowłókniaka spłotowatego przynajmniej o 20%. Wyniki badań nad wpływem selumetynibu w populacji dorosłych również są obiecujące. Leczenie selumetynibem było dobrze tolerowane w obu grupach wiekowych. Najczęściej obserwowano dolegliwości z układu pokarmowego i skóry. Większość objawów można było złagodzić za pomocą odpowiedniego leczenia. Do poważniejszych, ale rzadszych powikłań należały kardiomiopatia i powikłania okulistyczne.

Forum Derm. 2020; 6, 2: 50–54

Słowa kluczowe: choroba Recklinghausena, genodermatoza, neurofibromina

ABSTRACT

Plexiform neurofibromas progress and increase their size throughout the patient's life, causing body deformity, disability, and higher mortality. Complete tumour resection is often difficult due to the large size of the plexiform neurofibroma and nerve infiltration. Treatment with MEK inhibitors appears to be a promising therapeutic option that allows reducing the mass of tumours. In the clinical trial NCT01362803 on the effect of selumetinib on inoperable plexiform neurofibromas in type 1 neurofibromatosis, children aged 3 to 18 years were involved. 74% of patients showed a partial response, defined as a reduction of at least 20% in tumour volume. Progression-free time was on average 3 years. The best results were observed after the 16th cycle of therapy. In addition to reducing tumour volume, a significant clinical reduction in pain intensity has also been demonstrated, which has resulted in an improvement in overall quality of life and daily functioning. At the same time, 78% of children from the control sample showed an increase of at least 20% in neurofibroma size. The results of studies on the effects of selumetinib in the adult population are also promising. Selumetinib treatment was well tolerated in both age groups. Gastrointestinal and skin complaints were most commonly observed. Most symptoms could be alleviated by appropriate treatment. More serious but rarer complications were cardiomyopathy and ophthalmic complications.

Forum Derm. 2020; 6, 2: 50–54

Key words: Recklinghausen disease, genodermatosis, neurofibromin

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, Polska
e-mail: adi_medicalis@go2.pl

WPROWADZENIE

Selumety nib, występujący pod nazwą handlową Kospelugo, został zatwierdzony 10 kwietnia 2020 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jako pierwszy preparat do leczenia dzieci z neurofibromatozą typu 1 (*NF1*). Jest on dedykowany dzieciom powyżej 2. roku życia z objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniami splotowatymi (PN, *plexiform neurofibromas*). Lek ten ma postać kapsułek przyjmowanych doustnie, na czczo. Rekomendowana dawka leku to 25 mg/m² co 12 godzin w 28-dniowych cyklach. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) powinni otrzymywać dawkę zredukowaną do 20 mg/m², nie ustalono natomiast dawkowania w przypadku chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg Child-Pugh). Do wyboru są kapsułki zawierające 20 i 50 mg substancji. Kapsułki powinny być przyjmowane w całości. Zgodnie z informacją producenta, nie istnieją przeciwwskazania do stosowania leku, za wyjątkiem okresu karmienia piersią u kobiet, kiedy to przyjmowanie selumety nibu nie jest zalecane. Należy unikać jednoczesowego stosowania selumety nibu i inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu [1–3].

PATOMECHANIZM I PODŁOŻE MOLEKULARNE NEUROFIBROMATOZY 1

Gen *NF1* znajduje się na ramieniu długim chromosomu 17q11.2. Jego największa ekspresja występuje w neuronach, komórkach Schwanna, oligodendrocytach, astrocytach i leukocytach [4]. Mutacja w jego obrębie prowadzi do zahamowania syntezy lub utraty funkcji białka — neurofibrominy. Stwierdzono ponad 1500 mutacji w genie *NF1* związanych z nerwiakowłókniakowością typu 1. W zdecydowanej większości są to mutacje związane z utratą funkcjonalności kodowanego białka. Najczęściej występują mutacje punktowe typu nonsens, małe delecje i insercje, a także duże delecje. Homozygotyczność jest letalna dla płodu, dlatego wszystkie osoby dotknięte tą chorobą są heterozygotami. Z mutacją genu *NF1*, a w związku z tym z zaburzoną funkcją białka neurofibrominy, wiąże się szerokie spektrum objawów i zmian klinicznych. Zależność ta świadczy o tym, że neurofibromina jest białkiem wielofunkcyjnym odpowiedzialnym za działanie i regulację wielu komórkowych szlaków sygnałowych. Neurofibromina reguluje aktywność białka RAS i jego szlaki efektorowe. Reguluje również aktywność cykazy adenylowej i poziom cAMP w komórce. Bierze udział w rearanżacji cytoszkieletu aktynowego, transporcie wewnątrzkomórkowym. Jest także regulatorem poziomu dopaminy w układzie nerwowym. Uczestniczy również w regulacji białek CRMP oraz białek sygnałowych poprzez

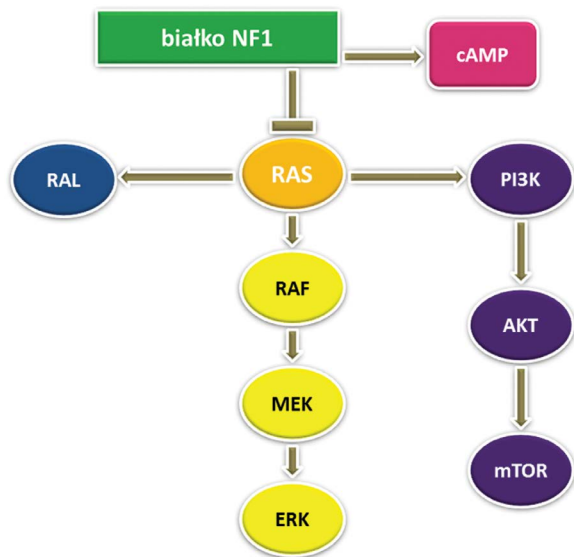
oddziaływanie z kaweoliną. Podstawową funkcją neurofibrominy jest regulacja aktywności białka RAS, które jest produktem protoonkogenu *KRAS* i jest odpowiedzialne za transmisję sygnałów w wielu procesach komórkowych. Białko to przenosi sygnał z receptora błonowego (aktywowanego przez czynniki wzrostowe) do jądra komórkowego [5–7].

Białko RAS jest aktywowane i regulowane poprzez swoje centrum aktywne. Do centrum aktywnego przyłącza się białko GTP (guanozyno-5'-trifosforan), które aktywuje białko RAS do transdukcji sygnału. Hydroliza białka GTP do GDP (guanozyno-5'-difosforan) inaktywuje białko RAS, które przestaje pełnić swoje funkcje. Taką wewnętrzną aktywność GTPazową posiada samo białko RAS, ale jest ona bardzo niska. Dopiero rodzina białek GAP (*Ras GTPase-activating protein*) zwiększa tę zdolność aż 10⁵-krotnie. Do rodziny GAP należy neurofibromina, która wykazuje powinowactwo do białka RAS powiązanego z GTP. Nieprawidłowo działająca neurofibromina w wyniku mutacji genu *NF1* sprzyja nadmiernej aktywacji białka RAS prowadząc do zaburzeń cyklu komórkowego [4, 5].

Aktywne białko RAS stymuluje aktywację wielu szlaków sygnałowych (ryc. 1), w tym:

- a) RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinases*, szlak z udziałem kaskady kinaz aktywowanych działaniem czynników mitogennych) do której należą:
 - rodzina kinaz MAPKKK (MAP3K, białka z rodziny RAF)
 - rodzina kinaz MAPKK (MAP2K, białka MEK — regulują czynniki transkrypcyjne)
 - rodzina kinaz MAP — nazywane również białkiem ERK, które aktywują jądrowe czynniki transkrypcyjne
 Kaskada RAF-MEK-ERK stanowi centralny rdzeń złożonej sieci sygnalizacyjnej z odgałęzieniami na każdym poziomie i z mechanizmami sprzężenia zwrotnego,
- b) kinaza RAS/PI3K/AKT/mTOR (PI3K-3-fosfatydyloinozytol, mTOR- *mammalian target of rapamycin*, który odpowiada za inhibicję apoptozy, przebudowę cytoszkieletu, ekspresję genów, wzrost komórek i ich proliferację, migrację i przeżycie komórek) [5, 8, 9],
- c) ralGEF/Ral — podtrzymuje przeżycie i podziały komórkowe oraz uczestniczy w przebudowywaniu cytoszkieletu i egzocytozie [10].

W wyniku zaburzeń w szlakach RAS/MAPK oraz RAS/PI3K dochodzi do nadmiernej proliferacji, zahamowania apoptozy i w konsekwencji do nowotworzenia. W komórkach nowotworowych pacjentów z *NF1* stwierdzono znaczny wzrost aktywności obu tych szlaków [11]. Ponadto neurofibromina reguluje i zwiększa poziom wewnątrzkomórkowego cAMP, który jest współodpowiedzialny za zdolność przeżycia neuronów mózgowych, oraz dopaminy wpływającej na procesy uczenia się i zapamiętywania [8].



Rycina 1. Szlaki sygnałowe regulowane przez neurofibrominę

Wykazano również, że komórki krwiotwórcze wykazują większą ekspresję szlaku RAS/MAPK, natomiast komórki glejowe (komórki Schwanna oraz astrocyty) szlaku RAS/AKT, dlatego glejaki nerwu wzrokowego oraz MPNST stały się przedmiotem badań klinicznym pod kątem skuteczności terapii analogów rapamycyny. Wyżej wymienione szlaki są zatem elementem docelowym badań i tworzonych leków. Dotychczas stosowane leki ukierunkowane na inhibicję białka RAS okazały się jednak nieskuteczne, ponieważ hamowały tylko niektóre izoformy RAS, dlatego zasadnym było poszukiwanie nowych terapii ukierunkowanych na konkretną hiperaktywną izoformę RAS [7, 11].

Imatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej, wykazał się małą aktywnością wobec zaawansowanych nerwiakowłókniaków splotowatych. Z kolei selumetynib hamuje aktywność MEK 1 i 2, wiążąc się z unikalnym miejscem w jego cząsteczce, co zapewnia wysoką selektywność. Silnie hamuje fosforylację ERK w komórkach nowotworowych ze zmutowanymi białkami RAS i BRAF — m.in. w skórze [9]. Jest najbardziej obiecującym lekiem wśród nowych terapii wobec nerwiakowłókniaków splotowatych. W postępujących nerwiakowłókniakach splotowatych u dzieci z *NF1* lek ten wykazał się obiektywną odpowiedzią (zmniejszenie > 20% objętości guza) aż u 70% pacjentów [12, 13]. Aktualne badania kliniczne skupiają się głównie na efektach leczenia selumetynibem, trametynibem, lenalidomidem oraz pomalidomidem [13].

SKUTECZNOŚĆ SELUMETYNIBU

Selumetynib został zatwierdzony na podstawie badania klinicznego (NCT01362803) przeprowadzonego przez National Cancer Institute, w którym uczestniczyły dzieci z nieoperacyjnym nerwiakowłókniakiem splotowatym

w przebiegu neurofibromatozy typu 1 [14]. W badaniu wzięło udział 50 osób w wieku od 3 do 18 lat, będących w stanie w całości zażyć kapsułkę selumetynibu. Pacjentów podzielono na dwie grupy: do pierwszej zaliczano pacjentów z objawami wynikającymi z obecności guza, do drugiej pacjentów z obecnością nerwiakowłókniaków splotowatych bezobjawowych, ale z istniejącym ryzykiem pojawienia się dolegliwości. Wyniki wyżej wymienionego badania przedstawiono jedynie opisując pierwszą grupę pacjentów. Lek stosowano w dawce 25 mg/m², w dwóch dawkach podawanych co 12 godzin, w 28-dniowych cyklach, według ciągłego harmonogramu. Pacjenci z guzem wykazującym progresję przed włączeniem do badania (wzrost o więcej lub równo 20% objętości guza w czasie mniej lub równym 15 miesięcy przed rekrutacją) mogli kontynuować terapię aż do momentu pojawienia się progresji. Pacjenci bez wyjściowej progresji guza w wyżej wymienionym czasie przed rekrutacją zażywali lek maksymalnie 2 lata, chyba że zaobserwowano częściową odpowiedź w trakcie leczenia, wówczas terapię kontynuowano aż do spełnienia określonych kryteriów wykluczenia.

Skuteczność leczenia oceniano poprzez pomiar objętości nerwiakowłókniaka splotowatego przy pomocy badań z użyciem rezonansu magnetycznego. W przypadku wielu guzów u jednego pacjenta badacz na zmianę ocenianą wybierał ten guz, który był najbardziej istotny klinicznie. Ponadto prowadzono również wszechstronną, prospektywną, ujednoliconą ocenę mierników odpowiedzi na leczenie, odnotowywanych przez pacjenta i przez lekarza, dostosowanych do lokalizacji reprezentatywnego guza. Oceniana była obecność bólu i jego wpływ na codzienne funkcjonowanie chorego, jakość życia zależna od stanu zdrowia i subiektywne postrzeganie zmian w trakcie leczenia. Na podstawie lokalizacji ocenianego guza analiza uzupełniana była o kategorie wynikające z działań niepożądanych spowodowanych jego umiejscowieniem na przykład obecnością zniekształceń, problemami z oddychaniem, upośledzeniem funkcji pęcherza moczowego lub jelit.

Częściowa odpowiedź zdefiniowana została jako zmniejszenie objętości guza o co najmniej 20% w porównaniu z objętością na początku badania, potwierdzone dodatkowo po co najmniej 3 miesiącach. Trwała częściowa odpowiedź określona została jako częściowa odpowiedź trwająca m.in. 12 cykli terapii, czyli około roku. Dodatkowo porównywano zmiany w rozmiarze guza u dzieci, którym podawano selumetynib do rozmiarów guza u dzieci sparowanych pod względem wieku z bazy danych *National Cancer Institute*, pochodzącej z badania nad naturalnym przebiegiem *NF-1*, które nie były leczone selumetynibem.

W wyniku zastosowanego leczenia u 37 z 50 pacjentów (74%) wykazano częściową odpowiedź. Do zapoczątkowania odpowiedzi na leczenie potrzebne było średnio 8 cykli terapii, natomiast najlepsze rezultaty obserwowane były po

16 cyklach leczenia. Mediana czasu trwałej odpowiedzi oraz czasu wolnego od progresji wynosiła 3 lata od rozpoczęcia leczenia. Wiek pacjentów w momencie rekrutacji, objętość guza i jego skłonność do progresji, a także jego lokalizacja nie miały wpływu na uzyskanie częściowej odpowiedzi.

W momencie tak zwanego odciążenia wyników, 23 pacjentów (46%) nadal prezentowało częściową odpowiedź, u 6 (12%) choroba była stabilna, 21 zaś (42%) zaprzestało leczenia. Przyczynami przerwania terapii były: progresja choroby (5 pacjentów); brak poprawy w porównaniu do wartości wyjściowych (2 pacjentów); toksyczność leku (5 pacjentów); inne, ujawnione jedynie głównemu badaczowi, przyczyny (4 pacjentów); odmowa dalszego leczenia (2 pacjentów); brak współpracy (1 pacjent); rozwój innej choroby — złośliwy nerwiak osłonkowy (1 pacjent). U jednego pacjenta, który przerwał leczenie z powodu objawów toksyczności leku, zaobserwowano progresję choroby po 24 dniach od odstąpienia od terapii. U 6 pacjentów nastąpiła progresja choroby, u 5 chorych pojawiła się konieczność przedwczesnego zmniejszenia dawki.

W porównaniu z pacjentami przyjmującymi selumety nib, 73 z 93 (78%) dzieci będących w dobranej wiekowo próbie kontrolnej wykazało wzrost objętości nerwiakowłóknia splotowego o przynajmniej 20% w tym samym okresie czasu, co oceniana próba (3,2 lat). Ponadto po roku leczenia średni spadek intensywności dolegliwości bólowych zgłaszanych przez pacjentów wyniósł 2 punkty, co świadczy o klinicznie istotnej poprawie. Dodatkowo klinicznie znaczącą poprawę zaobserwowano w zgłaszanym przez dzieci oraz ich rodziców wpływie bólu na codzienne funkcjonowanie (odpowiednio 38% i 50%) oraz w ogólnej, zależnej od stanu zdrowia, jakości życia (odpowiednio 48% i 58%) [14].

Selumety nib wykazuje również korzyści, przy równoczesnie niskiej toksyczności, w populacji pacjentów dorosłych. W badaniu, w którym wzięło udział 26 pacjentów powyżej 18 roku życia i w którym dwa razy dziennie podawano doustnie selumety nib w dawce 50 mg/m², również w 28-dniowych cyklach, stwierdzono średni spadek objętości guza w czasie najlepszej odpowiedzi o 22%. Jedynie u czterech pacjentów zmniejszono dawkę leku z powodu objawów toksyczności, z czego u dwóch konieczna była powtórna redukcja dawki. Ponadto wykazano, że w tej grupie pacjentów wyniki dotyczące nasilenia bólu związanego z obecnością guza oraz wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie znacznie poprawiły się w porównaniu do stanu wyjściowego ($p < 0,002$) [15].

BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA SELUMETY NIBEM

Leczenie przy pomocy inhibitorów MEK jest dobrze tolerowane zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w przypadku terapii ludzi dorosłych, niemniej jednak jest obarczone

możliwością wystąpienia zarówno łagodnych, jak i ciężkich działań niepożądanych. W przypadku selumety nibu do najczęstszych (> 40%) działań niepożądanych należą: wymioty, zmiany skórne (takie jak zmiany trądzikopodobne, wysypka plamisto-grudkowa, zmiany wypryskowe, zespół dłoniowo-podeszwowy), ból brzucha, biegunka, nudności, suchość skóry, uczucie zmęczenia, bóle mięśniowo-kostne, gorączka, zapalenie jamy ustnej, świąd, zanokcica, wzrost aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. Do rzadszych, ale bardziej poważnych zaliczamy kardiomiopatię i powikłania okulistyczne.

W związku z ryzykiem wystąpienia kardiomiopatii, definiowanej jako spadek objętości wyrzutowej lewej komory (LVEF) o $\geq 10\%$ w stosunku do objętości wyjściowej, należy wykonać badanie echokardiograficzne przed włączeniem leczenia, następnie co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku terapii i kolejno co 6 miesięcy, oraz w każdym przypadku, gdy pojawią się wskazania do tego badania. Nieprawidłowy wynik badania echokardiograficznego jest wskazaniem do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia.

W szeregach możliwych powikłań okulistycznych znajduje się niewyraźne widzenie, światłowstręt, zaćma i wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Opisano również poważne powikłania ze strony narządu wzroku pod postacią zamknięcia żyły siatkówki czy odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki, jednak dotyczyły one niezatwierdzonej populacji dorosłych, z różnymi rodzajami nowotworów, przyjmujących selumety nib w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Z tego względu należy przeprowadzić dokładne badanie okulistyczne przed włączeniem leku, następnie w regularnych odstępach czasu, a także w każdym przypadku zaburzeń widzenia. W zależności od zaobserwowanych działań niepożądanych ze strony narządu wzroku należy zmodyfikować dawkę leku albo wstrzymać jego podawanie tymczasowo lub na stałe.

Do najczęstszych działań niepożądanych selumety nibu dotyczących układu pokarmowego należy biegunka. W tym przypadku należy zalecić pacjentowi przyjęcie leku przeciwbiegunkowego, np. loperamidu, natychmiast po pojawieniu się pierwszego luźnego stolca, a także nakazać zwiększone przyjmowanie płynów. Możliwe poważne działania toksyczne w zakresie przewodu pokarmowego obejmują perforację, zapalenie jelita grubego, niedrożność jelit. Objawy ze strony przewodu pokarmowego dotyczyły, podobnie jak w przypadku powikłań okulistycznych, niezatwierdzonej populacji dorosłych z różnymi rodzajami nowotworów, przyjmujących selumety nib w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Zmiany skórne, w przebiegu terapii selumety nibem, pojawiają się często i są głównym działaniem niepożądanym inhibitorów MEK u dzieci i dorosłych, zarówno chorujących na neurofibromatozę typu 1, jak i u osób bez tej choroby.

Jak wcześniej wspomniano, zaliczamy do nich zmiany trądzikopodobne, wysypkę plamisto-grudkową, zmiany wypryskowe, zespół dłoniowo-podeszwy. Ich pojawienie się, w zależności od nasilenia, również stanowi podstawę do modyfikacji dawki leku lub całkowitego przerwania terapii. Większość tych działań niepożądanych można złagodzić za pomocą odpowiedniego leczenia dermatologicznego. Znaczna część zmian skórnych pojawia się w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia inhibitorami MEK i są to zazwyczaj zmiany o niewielkim nasileniu, natomiast w przypadku wemurafenibu, trametynybu, a także selumetynybu częściej zgłaszane są wykwity o większej intensywności. Z badań na populacji dziecięcej wynika, że u 25–40% pacjentów konieczna była redukcja dawki z powodu zmian skórnych wywołanych terapią inhibitorami MEK. Niższe dawki jednakże nie wpłynęły na odpowiedź na leczenie, co wskazuje, że mniejsza dawka leku, przy lepszej tolerancji, może być również skuteczna.

W przypadku działań niepożądanych obejmujących skórę bardzo ważne jest nie tylko leczenie obecnych już zmian, ale również zapobieganie wystąpieniu nowych. Edukacja dotycząca odpowiedniej pielęgnacji skóry powinna rozpoczynać się równocześnie z terapią selumetynybem. Pacjent (lub jego rodzice) powinni zostać poinstruowani na temat utrzymania odpowiedniego nawilżenia skóry i redukcji ryzyka zakażeń. W trakcie leczenia zalecane są codzienne kąpiele z użyciem łagodnych środków myjących oraz nawilżanie skóry emolientami dwa razy dziennie oraz 5 minut po kąpielach. Można rozważyć zmniejszające ryzyko zakażenia oraz redukujące świąd kąpiele odkażające 3–4 razy w tygodniu. Bardzo ważna jest również edukacja dotycząca fotoprotekcji. Wiedza na temat odpowiedniej profilaktyki i leczenia działań niepożądanych ze strony skóry jest ważna, ponieważ odpowiednio wcześnie włączone leczenie minimalizuje potrzebę przerw w terapii z zastosowaniem selumetynybu [3, 12].

PODSUMOWANIE

Leczenie pacjentów z nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi za pomocą inhibitorów MEK wydaje

się być korzystną i obiecującą metodą terapeutyczną. Kilka aspektów związanych z tą terapią powinno zostać dokładniej zbadanych, jak chociażby skuteczność selumetynybu w populacji osób dorosłych, ponieważ jak dotąd większość obserwacji dotyczyła dzieci. Optymalna długość terapii, ryzyko i korzyści przerw w leczeniu, działania niepożądane w przypadku długoterminowego stosowania leku nie zostały jeszcze ostatecznie zbadane [12].

PIŚMIENNICTWO

1. FDA approves first treatment for inherited rare disease. Case Medical Research. 2019, doi: 10.31525/cmr-2241547.
2. Food and Drug Administration (FDA). Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. 2008, doi: 10.1002/9780471462422.eoct499.
3. Selumetinib. Definitions. 2020, doi: 10.32388/vak13x.
4. Le LQ, Parada LF. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPS. *Oncogene*. 2007; 26(32): 4609–4616, doi: 10.1038/sj.onc.1210261, indexed in Pubmed: 17297459.
5. Gentry L, Samatar AA, Der CJ. Inhibitors of the ERK mitogen-activated protein kinase cascade for targeting RAS mutant cancers. *Enzymes*. 2013; 34 Pt. B: 67–106, doi: 10.1016/B978-0-12-420146-0.00004-4, indexed in Pubmed: 25034101.
6. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med*. 2014; 18(3): 297–306, indexed in Pubmed: 25182393.
7. Gos M, Medycznej ZG. Neurofibromina – budowa i funkcje białka w kontekście patogenezy nerwiakowłóknikowości typu I. *Postep Hig Med Dosw*. 2015; 69: 1331–13.
8. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2018; 148: 799–811, doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X, indexed in Pubmed: 29478615.
9. Wu PK, Park JI. MEK1/2 Inhibitors: Molecular Activity and Resistance Mechanisms. *Semin Oncol*. 2015; 42(6): 849–862, doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.023, indexed in Pubmed: 26615130.
10. Neel NF, Martin TD, Stratford JK, et al. The RalGEF-Ral Effector Signaling Network: The Road Less Traveled for Anti-Ras Drug Discovery. *Genes Cancer*. 2011; 2(3): 275–287, doi: 10.1177/1947601911407329, indexed in Pubmed: 21779498.
11. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115: 939–955, doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9, indexed in Pubmed: 23931823.
12. Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities. *Oncologist*. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1634/theoncologist.2020-0069, indexed in Pubmed: 32272491.
13. Becker B, Strowd RE. Phakomatoses. *Dermatol Clin*. 2019; 37(4): 583–606, doi: 10.1016/j.det.2019.05.015, indexed in Pubmed: 31466597.
14. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020; 382(15): 1430–1442, doi: 10.1056/NEJMoa1912735, indexed in Pubmed: 32187457.
15. Selumetinib in Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(12): 1195–1195, doi: 10.1056/nejmc1701029.