

## Zespół von Recklinghausena (Neurofibromatoza typu 1) – najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich

Maciej Sałamacha<sup>1</sup>, Hanna Koseła<sup>1</sup>, Sławomir Falkowski<sup>1</sup>,  
Bożena Cybulska-Stopa<sup>3</sup>, Zbigniew I. Nowecki<sup>2</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

*Terminem neurofibromatoza określamy trzy rodzaje zaburzeń: są to schwannomatoza, neurofibromatoza typu 2, oraz najczęstsza postać – neurofibromatoza typu 1 (NF1). Zaburzenie to dziedziczone jest autosomalnie dominująco i występuje z częstością 1/3500 osób. Przyczyną jest mutacja w obrębie genu NF1; koduje on cytoplazmatyczne białko neurofibrominę, kontrolujące poprzez sprzężenie zwrotne ujemne rodzinę kinaz protoonkogennych Ras. Zaburzenie neurofibrominy powoduje utratę tej regulacji i w konsekwencji niekontrolowaną proliferację komórki. Objawy choroby są zróżnicowane i wahają się od niegroźnych zmian skórnych po nowotwory złośliwe. Mutacja w obrębie NF1 związana jest ze zwiększoną zachorowalnością na mięsaki tkanek miękkich, takie jak MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor) czy GIST (nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego). MPNST powstaje na tle nerwiakowłókniaków splotowatych na skutek somatycznej mutacji, prowadzącej do utraty heterozygotyczności genu NF1. Wymaga intensywnego leczenia, często prowadzącego do kalectwa i charakteryzuje się złym rokowaniem. Poszukiwane są obecnie nowe możliwości terapeutyczne, związane z odkryciem szlaków komórkowych prowadzących do powstania tego nowotworu. Innym mięsakiem, częściej występującym w grupie chorych z mutacją w obrębie genu NF1, jest GIST. Obecnie standardem leczenia w tej chorobie jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej imatynibu, który jednak w guzach związanych z NF1 nie wykazuje oczekiwanej aktywności, ze względu na odmienny mechanizm patogenetyczny powstania nowotworu niż w grupie guzów sporadycznych.*

### **von Recklinghausen disease (neurofibromatosis type 1) – the most common hereditary syndrome associated with soft tissue sarcomas**

*Neurofibromatosis comprises a group of three disorders – schwannomatosis, type 2 neurofibromatosis, and the most common – type 1 neurofibromatosis (NF1). NF1 is inherited in an autosomal dominant fashion and is found in 1 per 3500 live births. Type 1 neurofibromatosis is caused by a mutation in the NF1 gene, the gene product being neurofibromin. This protein is a negative regulator of the Ras kinase pathway. Neurofibromin alters or weakens this protein, allowing rapid, uncontrolled growth of cells. The range of symptoms is very wide; they vary from minor cutaneous lesions to malignancies. NF1 is associated with a higher incidence of soft tissue sarcomas, such as MPNST and GIST. MPNST arise from preexisting plexiform neurofibromas, due to a somatic mutation leading to the loss of heterozygosity of the NF1 gene. It requires intensive treatment modalities, often leading to disability and the prognosis is often poor. New therapeutic modalities have been investigated recently, as a consequence of discovering cell pathways leading to this type of cancer. GIST (gastrointestinal stromal tumor) is another soft tissue sarcoma often occurring in NF1 patients. Imatinib – an inhibitor of tyrosine kinases – applied as a standard therapy in the group of sporadic GIST, can be useless for NF1 patients with GIST, because of different pathogenesis.*

**Słowa kluczowe:** neurofibromatoza, mięsak, złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych, GIST

**Key words:** neurofibromatosis, sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, GIST

### **Wstęp**

Termin neurofibromatoza obejmuje kilka typów zaburzeń, które łączy wiele cech, ale generalnie zdecydowanie się od siebie różnią. Naturalny przebieg poszczególnych form neurofibromatozy jest odmienny. Określenie typu choroby zależy od częstości występowania, liczby i rozmieszczenia plam *cafe-au-lait*, nowotworów układu

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków

<sup>2</sup> Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie

<sup>3</sup> Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie

nerwowego, (nerwiakowłókników i nerwiaków osłonkowych) oraz od nieprawidłowości w badaniu okulistycznym [1].

Obecnie używana klasyfikacja neurofibromatozy wyróżnia trzy postacie choroby:

- neurofibromatozę typu 1 (NF1),
- neurofibromatozę typu 2 (NF2),
- schwannomatozę.

NF1, opisana przez von Recklinghausena w 1882 r., występuje w populacji z częstością 1 na 2500-3500 osób. Cechuje ją występowanie, między innymi licznymi plamami typu *cafe-au-lait*, włókniakonerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego [2]. Charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem zachorowania na liczne nowotwory, w tym mięsaki tkanek miękkich. Ta postać neurofibromatozy jest głównym przedmiotem poniższej pracy.

NF2 występuje rzadziej od NF1, z częstością około 1/33000. Podobnie jak NF1 jest dziedziczona autosomalnie dominująco. Przyczyną tego zespołu jest mutacja w obrębie genu *NF2*, zlokalizowanego na chromosomie 22. Produktem genu jest białko o nazwie merlina (lub schwannomina), odgrywające kluczową rolę w komunikacji w środowisku zewnątrzkomórkowym oraz cytoszkieletcie. NF2 powoduje znacząco większą chorobowość oraz śmiertelność niż pozostałe postacie neurofibromatozy. Przebiega z obustronnymi (80-90% przypadków NF2) nerwiakami nerwu słuchowego, z towarzyszącą często postępującą głuchotą oraz zaburzeniami równowagi. NF2 towarzyszy zwiększona zachorowalność na nerwiaki osłonkowe rdzenia oraz oponiaki [1].

Szwannomatoza to najmniej znana postać neurofibromatozy. Występuje głównie u dorosłych, charakteryzuje się występowaniem obwodowych nerwiaków osłonkowych oraz bardzo silnych bólów [3].

Inne wcześniej wyróżniane podtypy neurofibromatozy występują bardzo rzadko i nie są wystarczająco zdefiniowane, by stać się częścią oficjalnej klasyfikacji [1].

### Kryteria diagnostyczne

Neurofibromatoza typu 1 (dawniej zwana zespołem von Recklinghausena) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, przy czym ponad połowa to nowe spontaniczne mutacje [4]. Występuje z jednakową częstością u obu płci i u wszystkich ras. Postęp w dziedzinie genetyki pozwala u większości chorych na rozpoznanie zaburzenia za pomocą testów laboratoryjnych, które jednak nie zastąpiły powszechnie stosowanych kryteriów klinicznych [1].

Przebieg choroby jest bardzo różny u poszczególnych pacjentów. W przeciwieństwie do pozostałych postaci neurofibromatozy, w typie pierwszym zauważamy zwiększoną zachorowalność także na inne choroby, nie tylko na nowotwory. Ostatnio wyszczególniona została łagodniejsza postać NF1, zwana zespołem Legiusa. W postaci tej występują plamy koloru kawy z mlekiem (*cafe-au-lait*), trudności z nauką i pomniejsze zaburzenia w obrębie

układu kostnego, bez zwiększonego ryzyka nowotworów wywodzących się z układu nerwowego [3].

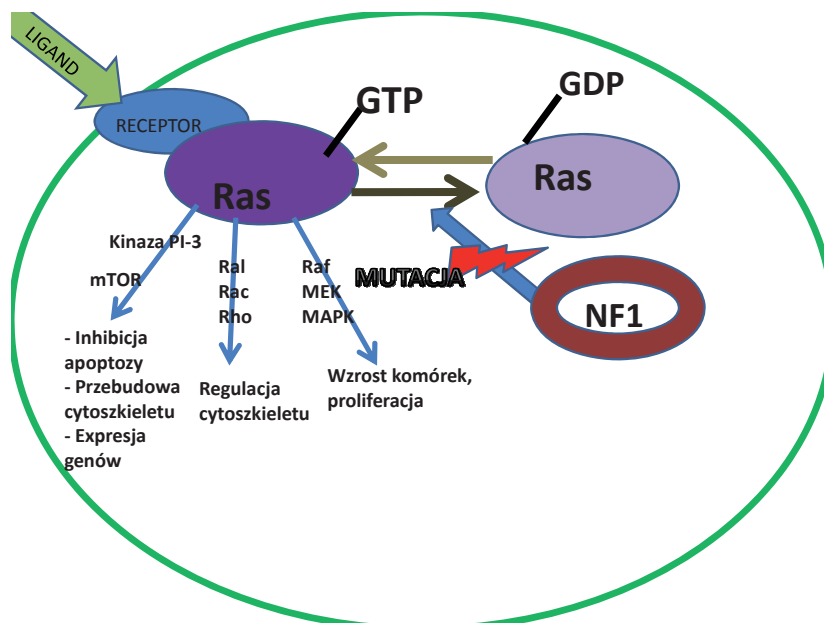
Kryteria diagnostyczne neurofibromatozy 1 (do rozpoznania NF1 konieczne jest stwierdzenie u chorego występowania dwóch lub więcej z poniższych objawów):

1. 6 lub więcej *plam cafe au lait*:
  - wielkości 1,5 cm lub większych u chorych po okresie pokwitania;
  - wielkości 0,5 cm lub większych u chorych przed okresem pokwitania.
2. Dwa lub więcej nerwiakowłókników lub jeden nerwiakowłóknik splotowaty.
3. Piegi skóry w okolicy pach i pachwin.
4. Glejaki nerwu wzrokowego.
5. Dwa lub więcej guzków Lischa (łagodne naczyniaki tęczówki).
6. Charakterystyczne zmiany patologiczne w obrębie układu kostnego:
  - dysplazja kości klinowej,
  - dysplazja lub ścieńczenie warstwy korowej kości długich.
7. Krewny pierwszego stopnia z NF1 [2].

Powyższe kryteria diagnostyczne są wysoce czułe i swoiste u dorosłych chorych na NF1. Czułość jest mniejsza u dzieci, szczególnie do 8. roku życia, ponieważ część objawów manifestuje się dopiero w starszym wieku. W 2000 r. badanie retrospektywne na grupie prawie 1900 chorych wykazało, że 46% chorych ze spontaniczną mutacją genu *NF1* nie spełniło kryteriów do 1. roku życia, ale już w wieku 8 lat – 97%, a po 20. roku życia już wszyscy w tej grupie chorych spełniali kryteria diagnostyczne. Badania przesiewowe chorych przy pomocy testów molekularnych wykazały obecność mutacji w ponad 95% przypadków. Skłoniło to część badaczy do prac nad uzupełnieniem kryteriów diagnostycznych o badania genetyczne [5].

### Zaburzenia genetyczne w neurofibromatozie

Przyczyną zespołu von Recklinghausena jest mutacja w obrębie genu *NF1*; składa się on z 60 egzonów i zlokalizowany jest na chromosomie 17q11.2. Mutacja ta dziedziczona jest autosomalnie dominującą. Homozygotyczność jest letalna dla płodów, tak więc wszyscy dotknięci chorobą są heterozygotami dla mutacji *NF1* [6]. Produktem genu jest białko *neurofibromina*, którego ekspresja wykazana została w licznych tkankach, ale głównie w komórkach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Obszar tego cytoplazmatycznego białka, kodowany przez egzony 20-27a, jest strukturalnie i funkcjonalnie homologiczny do białka aktywującego GTP-azę (GAP) białka p21 RAS. Jest to jedyna część *neurofibrominy*, której funkcje zostały poznane (Ryc. 1). Cząsteczki GAP przyspieszają hydrolizę p21<sup>RAS</sup>-GTP do p21<sup>RAS</sup>-GDP, przemieniając w ten sposób protoonkogen z jego aktywnej do nieaktywnej formy. Związana z GAP domena genu *NF1* reguluje ze sprzężeniem zwrotnym ujemnym p21<sup>RAS</sup> poprzez przyspieszenie poziomu hydrolizy. Muta-



**Ryc. 1.** Poznane zaburzenia wewnątrzkomórkowe, związane z mutacją w genie *NF1*  
**PI-3K** – kinaza 3-fosfatydyloinozytolowa; **MAPK, MEK** – kinazy białkowe aktywowane mitogenem (*mitogen activated protein kinase*); **Ras** – rodzina kinaz protoonkogennych; **Kinaza mTOR**, tzw. cel rapamycyny u ssaków (*mammalian target of rapamycin kinase*); **NF1** – gen kodujący neurofibrominę 1

cja w obrębie tego genu może zatem skutkować utratą tej regulacji i w konsekwencji niekontrolowaną proliferacją komórki. Badania na myszach wykazały główną rolę tego ujemnego sprzężenia RAS w neuronach i komórkach Schwanna [7].

Potencjał mutageny w obrębie genu *NF1* jest jednym z największych ze znanych wśród wszystkich genów u ludzi. Około 50% chorych z *NF1* nie ma żadnego rodzinnego wywiadu choroby. Chorzy mają 50% szans przekazania zaburzenia potomkom. Stopień ciężkości choroby może różnić się pomiędzy kolejnymi pokoleniami w dotkniętej nią rodzinie, a także pomiędzy chorym rodzeństwem.

Część chorych prezentuje objawy choroby dotyczące tylko jednej części ciała, mówimy wówczas o tzw. segmentalnej neurofibromatozie. Przyczyną części tych przypadków jest mozaicyzm w mutacji genu *NF1*. Opisane są też przypadki z mozaicyzmem genu, ale bez zmian segmentalnych, chorzy ci mają uogólnioną chorobę, choć ich objawy są łagodniejsze. Mozaicyzm dotyczący tylko gonad, będący najrzadszą z tych trzech postaci, podejrzewa się, gdy choruje dwoje lub więcej dzieci zdrowych rodziców. Mozaicyzm w obrębie genu *NF1* występuje z częstością 1/36000-40000 osób [8].

Możliwych jest wiele rodzajów mutacji w obrębie genu *NF1*: od całkowitych delecji genu, po rearanżacje chromosomowe zaburzające gen, mniejsze delecje lub insercje zasad, substytucje aminokwasów czy mutacje w *splicingu*. Ostatnie z wymienionych są w szczególności rozpowszechnione, większość prowadzi do przedwczesnej terminacji translacji [6].

Korelacje pomiędzy genotypem i fenotypem nie zostały określone, z wyjątkiem dwóch przypadków. Jest

to fenotyp chorych z mikrodelecjami w obrębie genu *NF1*; dotyczy to grupy 5% spośród wszystkich chorych, obserwuje się wówczas więcej nerwiakowłókniaków skórnych, objawiających się we wcześniejszym wieku, niższe IQ, dysmorfie rysów oraz większe ryzyko zachorowania na MPNST w stosunku do grupy chorych bez mikrodelecji.

Pacjenci zaś z charakterystyczną delecją 3bp w egzonie 17 charakteryzują się łagodniejszym przebiegiem choroby, bez występowania skórnych i splotowatych nerwiakowłókniaków [9].

### Przebieg kliniczny *NF1*

Mutacja w obrębie genu *NF1* wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń ze strony wielu narządów i układów. Charakterystyczne dla tej grupy chorych są anomalie w obrębie skóry i tkanki podskórnej, ośrodkowego układu nerwowego, w obrębie układu ruchu, zaburzenia endokrynologiczne, okulistyczne, sercowo-naczyniowe, w obrębie układu pokarmowego, a także najgroźniejsze dla życia, zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym mięsaki tkanek miękkich.

#### 1. Zmiany skóry i tkanki podskórnej:

- Plamy *cafe-au-lait*: ich obecność jest jednym z siedmiu podstawowych kryteriów diagnostycznych *NF1*. Są to gładkie, dobrze odgraniczone od otoczenia, jednorodne w zabarwieniu zmiany, zwykle w odcieniu jasnego brązu. Często są pierwszym objawem neurofibromatozy, pojawiającym się u 99% chorych w ciągu pierwszego roku życia. W zdrowej populacji mnogie

plamy *cafe-au-lait* wysypują z częstością mniejszą niż 1%. Zmiany u chorych na NF1 biorą swoją barwę ze zwiększonej w ich obrębie koncentracji melanocytów. Istnieją doniesienia, że w skórze osób chorych na NF1, w obrębie zmian *cafe au lait* i poza ich obrębem, zwiększona jest, w stosunku do skóry zdrowych osób, koncentracja w organellach komórkowych melaniny i makro melanosomów. Ostatnie badania wykazały, że w melanocytach w obrębie zmian obie kopie genu *NF1* uległy mutacji.

- Piegi w fałdach skóry (objaw Crowe'a) pach i pachwin uznany za niemalże patognomoniczny objaw choroby von Recklinghausena. Objawiają się zwykle w 3.-5. roku życia, występują u około 90% chorych dorosłych. Mogą występować także na szyi, klatce piersiowej i wokół ust. Ich obraz jest taki sam jak piegów powstających u zdrowych ludzi pod wpływem słońca na odsłoniętych częściach ciała. Przyczyna ich występowania w NF1 nie została odkryta.
- Nerwiakowłókniaki skórne – zbudowane z komórek Schwanna, mastocytów, fibroblastów, komórek onerwii i kolagenu. Komórki Schwanna uważane są za prekursorowe w tych nowotworach, zawierają (możliwe różnice w poszczególnych zmianach u różnych chorych) mutacje w jednej lub obu kopiach genu *NF1*. Zmiany mogą pojawić się w dowolnym miejscu na skórze, różnić się mogą kształtem i rozmiarem. Zwykle nie pojawiają się przed okresem pokwitania, a wraz z wiekiem zwiększa się ich ilość oraz rozmiary. Istotnie też wzrastają w okresie ciąży; wytłumaczeniem tego zjawiska może być występowanie na powierzchni około 75% nerwiakowłókniaków receptorów progesteronowych. Wykazano też zwiększony potencjał proliferacyjny komórek w bogatym hormonalnie podścielisku [8], co sugeruje możliwość leczenia hormonalnego w tych zmianach [10]. Nerwiakowłókniaki ze względu na swoją ilość i rozmiar są poważną przyczyną choroby w tej grupie.
- Nerwiakowłókniaki splotowate – w odróżnieniu od skórnych nerwiakowłókniaków są zwykle wrodzone. Pojawiają się u około 30% chorych z NF1. Zbudowane są z tych samych komórek co skórne nerwiakowłókniaki, ale w przeciwieństwie do nich dotyczą wielorakich nerwów i są bogato unaczynione [8]. Powierzchnowe zmiany, jeśli są związane ze współwystępującą hiperpigmentacją i hipertrychozą, mogą zostać pomyłone z wrodzonym znamieniem melanocytowym. Zmieniony obszar skóry często sprawia wrażenie pogrubiałej. Te zmiany nowotworowe mogą być rozlane, rosnąć wzdłuż długości nerwów. Bywają zniekształcające, mogą zaburzać zarówno wzrost, jak i funkcje dotkniętego obszaru ciała. 8-12% chorych z nerwiakowłókniakowością typu 1 rozwinię MPNST, i zwykle wyrastają one z współistniejących nerwiakowłókniaków splotowatych. Sygnałem ostrzegawczym powinien być uporczywy ból lub gwałtowny wzrost wcześniej stabilnych zmian [5]. Leczenie chirurgiczne splotowatych nerwiakowłókniaków jest trudne, z powodu często dużego rozmiaru zmian, nieregularnego zajęcia licznych ner-

wów, oraz słabo odgraniczonych marginesów. Często trudne jest oddzielenie guza od nerwu, co powoduje konieczność wyboru pomiędzy niekompletną resekcją albo poświęceniem funkcji nerwu. Tak więc stale poszukiwane są nowe metody leczenia różnicowanych zmian o często nieprzewidywalnym przebiegu. Prowadzone są badania na pifenydonie, antybiotyku modulującym aktywność czynników wzrostu płytkowego oraz fibroblastów; badania pierwszej i drugiej fazy wykazały dobrą tolerancję leczenia. Obiecujące są także wyniki badań nad lekiem antyangiogenym talidomidem [8].

## 2. Zaburzenia układu kostnego

Problemy ortopedyczne chorych na NF1 wynikają z takich zaburzeń jak skolioza, która dotyczy 10% chorych na zespół von Recklinghausena. Zwykle dotyka ona dolnego odcinka szyjnego oraz górnego odcinka piersiowego kręgosłupa. Najczęściej objawia się między 6. a 10. rokiem życia. Typowym obrazem jest krótka krzywizna, z poważną rotacją kręgu szczytowego, dystorsją trzonów kręgowych i żeber oraz gwałtownym przebiegiem choroby, mogącym prowadzić do restrykcyjnych zaburzeń oddychania i zaburzeń neurologicznych. Wczesna interwencja chirurgiczna jest często niezbędna [10].

Dysplazja w obrębie kości długich jest kolejną powszechną manifestacją NF1, zaburzenie to dotyka 14% pacjentów zwykle już w pierwszym roku życia. Najczęściej dotyczy to kości piszczelowej, która zgina się w przednio-bocznym kierunku. Razem z odpowiednią ilością *plam cafe-au-lait* ten ortopedyczny objaw wystarcza do rozpoznania nerwiakowłókniakowości typu 1. W grupie tych chorych można zaobserwować także przerost kończyny lub wrodzoną pseudoartrozę (także zwykle dotyczy kości piszczelowej) z nieprawidłowym gojeniem złamań, mogącym prowadzić do powstania stawów rzekomych. Ostatnio wykazano utratę heterozygotyczności genu *NF1* w obrębie tkanki kostnej u dwóch chorych z pseudoartrozą piszczeli, sugerującą mutacje, jako przyczynę dysplazji kostnych [5].

Inne zaburzenia w obrębie układu kostnego w tej grupie chorych to makrocefalia, niski wzrost, wystające czoło [5]. Chorzy ci także mają zwiększone ryzyko zachorowania na osteoporozę i osteopenię, zwykle dotyczącą kości podporowych [6]. Przyczyna tego nie jest w pełni poznana, ale sugeruje się niedobór osteoblastów, osteoklasty zaś mają mieć zwiększoną przeżywalność, prowadzącą do przyspieszonej degeneracji tkanki kostnej [5]. Komplikacje mogą także wynikać z przerostu kostnego oraz destrukcji spowodowanych przez okoliczne nerwiakowłókniaki [6].

## 3. Zaburzenia układu neurologicznego

W skład objawów zespołu von Recklinghausena wchodzi także zaburzenia w układzie nerwowym, a także choroby narządu wzroku, począwszy od guzków Lisch'a, czyli małych, okrągłych hiperpigmentarnych plamek tęczę-

ki, niepowodujących zaburzeń widzenia. Znajdowane są one w dokładnym badaniu w lampie szczelinowej u 95% chorych [5], a skończywszy na znacznie poważniejszych zaburzeniach neurologicznych, takich jak zaburzenia neurologiczne spowodowane nerwiakowłókniami spłotowatymi, rosnącymi w obrębie dużych nerwów czy spłotów nerwowych. Gdy dotknięty jest spłot krzyżowy, może dojść do masywnej proliferacji guza z uciskiem na pęcherz, macicę i odbytnicę. Nerwiakowłókniaki korzeni rdzeniowych powodują dolegliwości bólowe, erozję kanałów nerwowych i ucisk na pęczki; znajdują się na każdym poziomie rdzenia kręgowego, mogą być mnogie. Zmiany umiejscowione na wysokim, szyjnym, poziomie rdzenia są potencjalną przyczyną postępującej ataksji, ożywionych głębokich odruchów ze ścięgien, obustronnego klonusu kolan, oraz parestezji dłoni i stóp. Zajęcie korzeni w odcinku lędźwiowym powoduje ból, potęgowany pod wpływem wysiłku.

Trudności z nauką oraz koncentracją dotyczą 60% chorych. Nie ma jednego charakterystycznego zaburzenia, ale częściej obserwowane są trudności w orientacji przestrzennej, a także zaburzenia uwagi z towarzyszącą lub nie nadmierną ruchliwością. Iloraz inteligencji nie jest generalnie zmniejszony, można ten objaw zaobserwować u zaledwie 3% chorych.

20% chorych cierpi na nawracające migreny, 10% zaś doświadcza napadów padaczkowych. Głuchota, charakterystyczna dla NF2, dotyka 10% chorych z NF1. Szczególnie groźne jest zwiększone ryzyko nowotworów ośrodkowego układu nerwowego – glejaków. 15% chorych zachoruje na guzy drogi wzrokowej – glejaki nerwu wzrokowego [2]. 30-50% z tej grupy chorych będzie miało objawy. Histologicznie glejaki nerwu wzrokowego są nisko zróżnicowanymi gwiaździaakami pilocytarnymi. Nie jest znana przyczyna, dlatego część guzów ulega gwałtownej progresji, powodując objawy, inne zaś pozostają bezobjawowe przez wiele lat. Powszechnymi objawami tych guzów są: zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia pola widzenia, wytrzeszcz, zez oraz zaburzenia czynności podwzgórza. Badania chorych cierpiących na NF1 z towarzyszącym przedwczesnym pokwitaniem wykazały, że każdy z tych przypadków spowodowany był pierwotnym lub wtórnym zajęciem podwzgórza przez nowotwór drogi wzrokowej. Pierwszym objawem u małych dzieci może być akceleracja wzrostu. Tak więc, zaawansowany wiek kostny w tej grupie chorych powinien skłonić do wykonania badań obrazowych w celu wykluczenia nowotworów podwzgórza. Kontrolne badania rezonansu magnetycznego nie są zalecane u dzieci z zespołem von Recklinghausena, jako że asymptotyczny glejak nerwu wzrokowego nie jest wskazaniem do leczenia. Resekcja chirurgiczna jest metodą z wyboru dla wewnątrzczodolowych zmian, powodujących masywny wytrzeszcz, znaczną utratę widzenia, albo radiologiczne cechy progresji, z towarzyszącym ubytkiem wzroku. Rzadko możliwa jest operacja zmian w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych. Seria badań wykazała dobrą odpowiedź na chemioterapię (karboplatyna i winkrystyna) albo, u starszych dzieci, radioterapię [11].

4. Zaburzenia w obrębie pozostałych narządów i układów u chorych z mutacją w obrębie genu *NF1* to spotykane u 7-10% chorych włóknienie śródmiąższowe płuc, symetrycznie umiejscowione głównie w podstawnych płatach, z towarzyszącymi w części przypadków bullami rozejmowymi, zlokalizowanymi zwykle w płatach górnych [12]; a także choroby układu naczyniowego; rozpoznane u 2% chorych, dotyczą głównie nerek oraz ośrodkowego układu nerwowego. Dysplazja naczyń zwykle jest wielogniskowa i obustronna. Jeśli dotyka naczyń nerkowych może być przyczyną nadciśnienia tętniczego. Zaś u 1% chorych może być przyczyną nawet udaru niedokrwiennego. Wykazano ekspresję neurofibrominy w komórkach śródbłonna oraz w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Zaburzenia funkcji neurofibrominy wskutek mutacji mogą powodować nieprawidłową odpowiedź tych komórek na supresorowe czynniki wzrostu [2, 6].

### Nowotwory złośliwe związane z NF1

Mutacja w obrębie genu *NF1* związana jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową. Zwiększona zachorowalność dotyczy rzadkich w ogólnej populacji nowotworów, takich jak: złośliwe nowotwory z osłonek nerwów obwodowych (MPNST – *malignant peripheral nerve sheath tumor*), nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*), rakowiaki, *pheochromocytoma*, guzy mózgu (w tym omawiane już glejaki nerwu wzrokowego), a także rzadziej mięsaki kościopochodne (*osteosarcoma*), białaczki, mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (*rhabdomyosarcoma*) oraz guz Wilmsa [2, 4, 6].

Badania epidemiologiczne chorych na zespół von Recklinghausena w Stanach Zjednoczonych wykazały, że w stosunku do zdrowej populacji mają oni przeżycie krótsze o około 15 lat. Ponad 50% z tej grupy chorych umiera na nowotwory złośliwe, z czego znaczący odsetek na mięsaki tkanek miękkich, które występują w tej grupie chorych nawet 34 razy częściej niż w pozostałej populacji [19].

#### 1. MPNST

*Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST), dawniej zwane *malignant schwannoma* lub *neurofibrosarcoma* występuje u około 8-12% chorych z zespołem von Recklinghausena. Roczne ryzyko zachorowania w tej grupie chorych wynosi 0,16% w stosunku do ryzyka 0,001% w populacji. Mają oni około 113 razy większe ryzyko zachorowania niż osoby nieobciążone mutacją [14], najczęściej nowotwór ten występuje w 15.-40. roku życia. Istnieją dane mówiące, że w grupie chorych na NF1 wiek ten obniża się nawet o 10 lat.

MPNST stanowi generalnie około 5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Rokowanie w tym rodzaju mięsaka jest złe, gorsze w grupie chorych z NF1, pięcioletnie przeżycie wynosi tu około 21%, w porównaniu z 42% w grupie nieobciążonej mutacją [1, 15]. Negatywne czynniki rokownicze to guz wielkości >10 cm, brak rady-

kalizmu chirurgicznego resekcji oraz przerzuty odległe. Nowotwory te u chorych z NF1 powstają na tle nerwiakowłókniaków splotowatych.

Szczególą czujność należy zachować u chorych z:

- nowotworem złośliwym lub napromienianiem w wywiadzie; radioterapia jest osobnym czynnikiem ryzyka powstania MPNST (w ten sposób indukowane jest 10% tych nowotworów, średnio około 15 lat po leczeniu [16]);
- dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MPNST;
- głębokimi nerwiakowłókniakami;
- zmianami umiejscowionymi w splocie ramiennym lub krzyżowo-lędźwiowym;
- neuropatią, związaną z nerwiakowłókniakami [6].

Objawami alarmowymi powinny być nerwiakowłóknaki splotowate, które gwałtownie zwiększają rozmiar, zmieniają kształt, powodują silne dolegliwości bólowe ciągłe lub nasilające się w godzinach nocnych, lub nowo powstałe ubytki neurologiczne, takie jak niedowłady czy zaburzenia czucia [16,17].

#### 1A. Podstawy genetyczne rozwoju MPNST towarzyszących NF1

Teorią tłumaczącą powstawanie nowotworów złośliwych w zespole Recklinghausena jest tzw. teoria dwóch strzałów, według której w komórkach nowotworowych na skutek somatycznie nabytej mutacji dochodzi do utraty heterozygotyczności genu *NF1*, całkowitej utraty jego funkcji, a w konsekwencji, uruchomienia szlaków komórkowych prowadzących do nieograniczonego wzrostu, proliferacji i powstawania nowotworów. Utrata heterozygotyczności występuje w około 20% skórnych nerwiakowłókniaków, w 50-70% nerwiakowłókniaków splotowatych oraz aż w 90% MPNST [9].

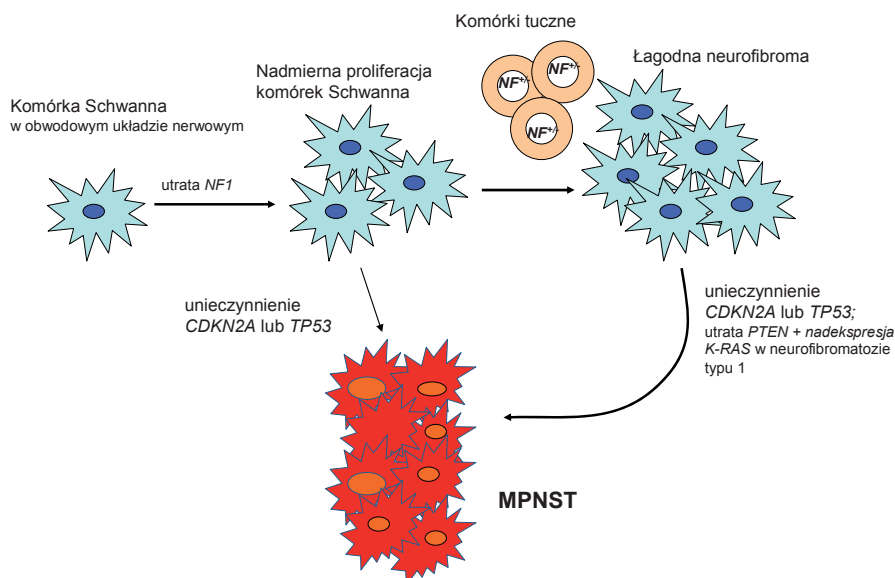
Sama utrata heterozygotyczności nie wystarcza do tego, by komórki nabrały cech złośliwości. Konieczna jest jeszcze dodatkowa mutacja. Nie ma jednej charaktery-

stycznej mutacji dla MPNST, zmiany w obrębie kariotypu są złożone i wielorakie. Często w tym typie guzów spotykane są zaburzenia liczbowe oraz strukturalne w obrębie chromosomów 1, 12, 22 [13].

Wśród zaburzeń, których wpływ został opisany, na nowotworową transformację u chorych z NF1, utrata bądź mutacja w genie *P53* łączy się z związanymi z NF1-MPNST ze szczególnie złym rokowaniem. Utrata genu *P53* skutkuje zaburzeniami w unaczynieniu i apoptozie komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym. Badania na myszach wykazały, że osobniki z heterozygotyczną mutacją zarówno w *NF1* i *P53* zachorowały na MPNST (Ryc. 2).

Kolejnym często obserwowanym zaburzeniem w MPNST, związanym z NF1, jest homozygotyczna delecja genu *CDKN2A*, wykrywana u połowy chorych i związana ze zwiększoną proliferacją komórkową [6].

Interesujące, mogące mieć wpływ na udoskonalenie leczenia systemowego w tej grupie chorych, jest odkrycie w komórkach tego nowotworu podwyższonej aktywności genu *TOP2A* (topoizomerazy 2A). Może być ona spowodowana częstą amplifikacją odcinka 17q, na którym leży, ale także u chorych bez tej mutacji genetycznej aktywność topoizomerazy w komórkach nowotworu jest podwyższona. Ekspresja *TOP2A* związana jest ze zwiększonym potencjałem proliferacyjnym, częstszym tworzeniem zmian przerzutowych i złym rokowaniem. Topoizomeraza 2 jest głównym wewnątrzkomórkowym celem wielu szeroko stosowanych chemioterapeutyków, takich jak etopozyd i dokсорubicyna. Mimo jej zwiększonej ekspresji jest to stosunkowo chemiooporny nowotwór. Wyjaśnienia tego zjawiska należałoby szukać w powszechnie występującej w mięsach tkanek miękkich zwiększonej aktywności P-glikoproteiny, przezbłonowej pompy eliminującej inhibitor *TOP2A* z wnętrza komórki nowotworowej i będącej jedną z przyczyn odporności tych nowotworów na leczenie chemioterapeutyczne [18].



Ryc. 2. Hipotetyczne mechanizmy związane z powstawaniem MPNST

Wyróżniono kaskady molekularne, mogące mieć wpływ na powstawanie procesów złośliwych u chorych z NF1, takie jak RAS, mTOR, Cdc42/Rac czy PAK1 [9].

W genetyce powstawania MPNST znaczący wpływ ma nadmierne pobudzenie szlaku komórkowego białka Ral. Nadmierne pobudzenie w tym szlaku zostało znalezione w każdej z badanych komórek MPNST, zaś innych efektorów kinazy Ras tylko w części linii komórkowych. Inhibicja bądź wyciszenie *in vivo* Ral spowodowało znaczącą redukcję proliferacji, inwazji oraz skłonności do tworzenia guzów w komórkach MPNST. Neurofibromina reguluje aktywację Ral; naprawa związanej z GAP domeny NF1 spowodowała spadek proliferacji, inwazyjności i progresji cyklu komórkowego oraz wzmogła śmierć komórek [7]. Innym faktem, stwierdzanym przy transformacji nerwiakowłókniaków w zespole NF1 do MPNST, jest utrata genu *PTEN* i nadekspresja *K-RAS* [19, 20].

### 1B. Diagnostyka

Jak już wcześniej wspomniano, MPNST powstają na podstawie nerwiakowłókniaków, często odróżnienie tych dwóch typów zmian może być bardzo trudne (Ryc. 3). Wykazano, że 100% czułość i 83% swoistość w rozróżnianiu zmian złośliwych od łagodnych wykazuje badanie PET-CT, z użyciem znakowanej fluorem glukozy [21, 22]. Większą trudnością diagnostyczną może sprawiać odróżnienie guzów MPNST o małym stopniu złośliwości od zmian niezłośliwych, wówczas pomocny może okazać się PET ze znakowaną węglem tymidyną, wykrywający zwiększoną syntezę DNA w komórkach [15,16].

W badaniu rezonansu magnetycznego w obrazach T1 guzy MPNST mają niski sygnał, hipointensywny w stosunku do otaczających mięśni, z kolei w obrazach T2 zmiany są jasne. Zwykle nie posiadają włóknistej torebki, ale raczej naciekają otaczające tkanki miękkie i warstwy mięśniowe. Po podaniu kontrastu gadolinowego obserwujemy nierównomierne wzmocnienie sygnału. W obrazie CT guzy te są hipodensyjne, niewyraźnie odgraniczone od otoczenia. U chorych z MPNST powinno się wykonać



Ryc. 3. Obraz kliniczny rozległego mięsaka typu MPNST u chorego z NF1, powstałego na podłożu nerwiakowłóknia; widoczne plamy typu *cafe-au-lait*

dodatkowe badania obrazowe w celu wykluczenia zmian w płucach, wątrobie i kościach [15, 23].

Metodą z wyboru w celu uzyskania materiału do badań patologicznych jest biopsja gruboigłowa lub naciągająca [16]. Biopsja wycinająca zarezerwowana jest dla zmian mniejszych niż 3 cm, położonych powierzchownie, które mogą być wycięte z odpowiednim marginesem [8]. Większość zmian MPNST zbudowana jest z wrzecionowatych komórek, ułożonych w wiązki; w niewielkim powiększeniu może przypominać obraz *fibrosarcoma*. Komórki wrzecionowate są zwykle duże, jednorodne; jądra komórkowe są z wysokim indeksem mitotycznym, w preparatach też zauważalne są ogniska martwicy. Rzadko spotykane są struktury rozetkowe, palisadowatość jąder komórkowych oraz neurotropiczny rozsiew nowotworu. Niewielki procent zmian ma w pełni epitelioidną budowę. Zbudowane są z dużych okrągłych komórek, zanurzonych w myksoidnej macierzy. Niektóre komórki mogą zawierać duże jądra komórkowe z wyróżniającymi się jąderkami; mogą one wówczas zostać pomyłone z czerniakiem, mięsakiem jasnokomórkowym tkanek miękkich (*clear cell sarcoma*) oraz pozakostnym chrzęstniakomięsakiem myksoidnym o wysokim stopniu złośliwości. Trudności w diagnostyce patologicznej MPNST spowodowane są brakiem specyficznych markerów immunohistochemicznych dla tego nowotworu. Białko S-100 jest najczęściej używane w celu jego identyfikacji, ale nie jest wykrywane we wszystkich guzach, a jeśli jest obecne, barwienie jest często punktowe i ograniczone tylko do części komórek [13].

Ocena stopnia złośliwości histologicznej (*grading*) dla MPNST jest taka sama, jak dla pozostałych mięsaków tkanek miękkich i opiera się na ocenie komórkowości, zróżnicowania, pleomorfizmu, martwicy oraz liczby mitoz [8].

### 1C. Leczenie

Jedyną możliwością wyleczenia jest obecnie radykalny zabieg operacyjny. Rokowanie co do przeżycia w tej grupie chorych w znacznym stopniu zależy od tego, czy operacja była radykalna. Nie został określony właściwy margines chirurgiczny, przy którym udałoby się uzyskać zmniejszenie odsetka wznów [15, 23, 24]. Resekcyjność zmian w dużym stopniu zależy od lokalizacji i sięga 95% w nowotworach umiejscowionych na kończynach, ale zaledwie 20% w zmianach okołokręgosłupowych [15]. Radykalne resekcje często obejmują duże nerwy i wiążą się z istotną utratą funkcji operowanego narządu [8]. Odsetek wznów miejscowych sięga nawet 40% (75% z nich w ciągu 2 lat po operacji). W nawrocie choroby często jedyną możliwością operacyjną jest amputacja kończyny [13, 15].

Przerzuty zwykle dotyczą płuc, wątroby, mózgu i kości. W przypadku ograniczonych zmian przerzutowych do płuc, przy nieobecności innych ognisk choroby, należy rozważyć u chorego metastazektomię. Choć większość wznów choroby obserwowana jest w ciągu dwóch lat, opisywane są przypadki nawrotów nawet 10 lat po zakończeniu leczenia [8].

Uzupełniająca radioterapia powinna zostać zastosowana zawsze w przypadku zmian w stopniu złośliwości 2. i 3., oraz w stopniu G1, wówczas, gdy nie udało się uzyskać odpowiednich marginesów wycięcia zmiany. Chemioterapia w leczeniu mięsaków tkanek miękkich w grupie chorych dorosłych zwykle zarezerwowana jest dla zmian z przerzutami odległymi. Do leków czynnych w leczeniu MPNST należy dokсорubicyna i ifosfamid. Choć taka terapia nie daje możliwości pełnego wyleczenia, mogą jednak być skutecznym leczeniem paliatywnym w dużej grupie chorych; uzyskano w ten sposób w niewielkiej grupie długoletnie remisje. Chemioterapia może także być przydatna w zmniejszeniu masy guza i uzyskaniu tym samym operacyjności zmiany.

MPNST jest średnio wrażliwe na klasyczną cytotoksyczną chemioterapię; częściową odpowiedź można uzyskać jedynie u 25-30% chorych (znacząco mniejsze odpowiedzi uzyskujemy w grupie chorych na MPNST, związane z zespołem Recklinghausena [13]). Chemioterapia adiuwantowa może wydłużyć czas do nawrotu choroby, ale nie udowodniono jej wpływu na całkowite przeżycie chorych. Stąd kwestia adiuwantowej chemioterapii jest nadal dyskusyjna [16].

Złe wyniki leczenia zmuszają do poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych. Odkrycie szlaków komórkowych, prowadzących do powstania MPNST, otwiera nowe szanse. Szlak RAS jest jednym z nich. Inhibitory transferazy farnezyli zapobiegają prenylacji (dodanie cząstek hydrofobowych do białka) RAS i przeniesienia do błon, gdzie zyskują swoją funkcję. Statyny, jako inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMGCoA), zapobiegają syntezie difosfatazy farnezyli oraz difosfatazie geranylgeranyli, także uczestniczących w tym procesie prenylacji. Użyte razem w warunkach *in vivo* spowodowały spadek proliferacji komórkowej oraz indukcję apoptozy. Takie samo działanie zaobserwowano badając inhibitor B-RAF sorafenib [9, 25]. Proponuje się również zastosowanie leczenia skojarzonego, hamującego szlaki RAS/RAF/MAPK i PTEN/PI3K/AKT [19, 20].

Potencjalnym celem dla terapii celowanych w tym nowotworze może być także EGFR (naskórkowy czynnik wzrostu; *epidermal growth factor*), który jest wczesnym markerem przemiany komórek Schwanna w złośliwe komórki MPNST. Pojawia się on w błonie komórkowej wraz z nabyciem przez nie cech złośliwości, a wykrywany jest u 26% chorych na MPNST.

## 2. GIST

GIST są to najczęściej występujące nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego. Najprawdopodobniej biorą swój początek ze śródmiaższowych komórek Cajala, albo ich komórek prekursorowych, które są, związanymi z autonomicznym układem nerwowym, komórkami rozrusznikowymi, regulującymi perystaltykę przewodu pokarmowego. GIST występujące sporadycznie najczęściej (70%) umiejscawiają się w żołądku i jelicie cienkim (10-20%), mnogie guzy są rzadkie [9]. Ryzyko zachorowa-

nia na GIST dla chorych z mutacją w obrębie genu *NF1* jest duże i wynosi 6%. W tej grupie chorych nowotwór ten występuje 45 razy częściej niż w zdrowej populacji. Obraz kliniczny różni się od zachorowań sporadycznych. U chorych z *NF1* guzy są często wieloogniskowe i częściej wywodzą się z jelita cienkiego. Występuje też u chorych młodszych, z niewielką przewagą kobiet [9, 22]. Pierwszym objawem choroby zwykle jest krwawienie z przewodu pokarmowego (przewlekłe lub ostre) bóle, nudności, wymioty, a w bardziej zaawansowanych przypadkach guz wyczuwalny w badaniu brzucha.

Wieloletnie obserwacje wykazały lepsze rokowanie, co do przeżycia, oraz mniejszy potencjał do tworzenia zmian przerzutowych, w grupie chorych na GIST związany z nerwiakowłókniakowatością, niż dla guzów tego samego stopnia i rozmiaru występującego sporadycznie w populacji [9, 26]. Komórki nowotworowe większości (80-85%) sporadycznych przypadków GIST zawierają w materiale genetycznym mutację *gain-of-function* (zyskania funkcji) w genie *KIT*, część zaś aktywującą mutację w *PDGFRA*. Inaczej jest w przypadku GIST u chorych z *NF1*, gdzie mutacje w obrębie *KIT/PDGFR* spotykane są zaledwie u 11% chorych [22], a u większości chorych nie stwierdza się obecności mutacji *KIT* lub *PDGFRA* (*wild-type*). W materiale z guzów pochodzących od tych chorych oprócz, będącej pierwotną przyczyną choroby mutacji w obrębie genu *NF1*, skutkującej utratą funkcji neurofibrominy, znajdują się też częściej utraty chromosomów 11, 14, 22 i 1p (podobne znajdują się niekiedy w GIST sporadycznych) [9]. Ale w obu przypadkach GIST podstawowym mechanizmem powstawania nowotworu jest mutacja, powodująca nadmierną aktywację szlaku RAS; w *NF1* spowodowane jest to upośledzeniem neurofibrominy, w GIST sporadycznych mutacją *KIT*.

Odrębności patogenezy choroby stawiają pod znakiem zapytania skuteczność w tej grupie chorych imatynibu, który w grupie chorych sporadycznych wykazuje 80% skuteczność w przypadku mutacji *KIT* w egzonie 11, a 50%, gdy mutacja nastąpiła w egzonie 9. Komórki GIST związane z *NF1* wykazują podobny poziom ekspresji *KIT*, ale niższy poziom fosforylacji w stosunku do przypadków sporadycznych. Ponadto w *NF1* zwiększone jest przekazywanie sygnałów na szlaku komórkowym RAS-MAPK. Imatynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, hamuje fosforylację *KIT*, ale nie wpływa na drugi z wymienionych szlaków. Badania retrospektywne wykazały minimalny wpływ terapeutyczny imatynibu w tej grupie chorych [22].

**Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski**  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl



## Piśmiennictwo

1. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 295-308.
2. Tongsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 2-7.
3. Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE i wsp. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: new frontiers. *North Am J Med Genet A* 2010; 152A: 269-83.
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition.
5. Boyd KP, Korf BR, Theos AJ. Neurofibromatosis type 1. *Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1-14; quiz 15-6.
6. Upadhyaya M, Osborn MJ, Maynard J i wsp. Mutational and functional analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Genet* 1997; 99: 88-92.
7. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus* 2010; 28: E8.
8. Parsons CM, Canter RJ, Khatri VP. Surgical management of neurofibromatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 175-96.
9. Brems H, Beert E, de Ravel T i wsp. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-15.
10. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007; 6: 340-51.
11. North KN. Clinical aspects of neurofibromatosis 1. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 223-31.
12. Miyamoto K. Pulmonary manifestations in von Recklinghausen's disease. *Intern Med* 1997; 36: 381.
13. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1110-8.
14. Grobmyer SR, Reith JD, Shalhara A i wsp. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. *Surg Oncol* 2008 15; 97: 340-9.
15. Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2008; 19: 533-43.
16. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002; 62: 1573-7.
17. Stark AM, Buhl R, Hugo HH i wsp. Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 357-63; discussion 363-4.
18. Skotheim RI, Kallioniemi A, Bjerkhagen B i wsp. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. *Clin Oncol* 2003; 21: 4586-91.
19. Gregorian C, Nakashima J, Dry SM i wsp. PTEN dosage is essential for neurofibroma development and malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19479-84. Epub 2009 Oct 21.
20. Mawrin C. Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Future Oncol* 2010; 6: 499-501.
21. Basu S, Nair N. Potential clinical role of FDG-PET in detecting sarcomatous transformation in von Recklinghausen's disease: a case study and review of the literature. *J Neurooncol* 2006; 80: 91-5.
22. Benz MR, Czernin J, Dry SM i wsp. Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or Benin. *Cancer* 2010; 116: 451-458.
23. Murovic JA, Kim DH, Kline DG. Neurofibromatosis-associated nerve sheath tumors. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006; 20: E1.
24. Shimizu J, Arano Y, Murata T i wsp. A case of intrathoracic giant malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 42-7.
25. Wojtkowiak JW, Fouad F, LaLonde DT i wsp. Induction of apoptosis in neurofibromatosis type 1 malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines by a combination of novel farnesyl transferase inhibitors and lovastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 1-11.
26. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A i wsp. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4550-5.

Otrzymano: 21 czerwca 2010 r.

Przyjęto do druku: 10 sierpnia 2010 r.