

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Los neurofibromas plexiformes inoperables de la neurofibromatosis podrían mejorar con selumetinib

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Aizpurua Galdeano P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. CS Entrevías. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

<sup>2</sup>Pediatra. CS Ondarreta. San Sebastián. España.

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, [maria.aparicio.rodrigo@gmail.com](mailto:maria.aparicio.rodrigo@gmail.com)

---

**Palabras clave en español:** neurofibroma plexiforme; supervivencia sin progresión; niño; bencimidazoles: uso terapéutico.

**Palabras clave en inglés:** neurofibroma, plexiform; progression-free survival; child; benzimidazoles: therapeutic use.

**Fecha de recepción:** 13 de septiembre de 2020 • **Fecha de aceptación:** 5 de octubre de 2020

**Fecha de publicación del artículo:** 21 de octubre de 2020

---

Evid Pediatr. 2020;16:45

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M, Aizpurua Galdeano P. Los neurofibromas plexiformes inoperables de la neurofibromatosis podrían mejorar con selumetinib. Evid Pediatr. 2020;16:45.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:45>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

# Los neurofibromas plexiformes inoperables de la neurofibromatosis podrían mejorar con selumetinib

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, Aizpurua Galdeano P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. CS Entrevías. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

<sup>2</sup>Pediatra. CS Ondarreta. San Sebastián. España.

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, maria.aparicio.rodrigo@gmail.com

**Artículo original:** Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020; 382:1430-42.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la mayoría de los niños con neurofibromatosis tipo I y neurofibromas plexiformes inoperables tratados con selumetinib presentaron una reducción duradera del tumor y mejoraron su sintomatología.

**Comentario de los revisores:** selumetinib podría ser eficaz en el tratamiento de los neurofibromas plexiformes de la neurofibromatosis tipo I con complicaciones, con un estancamiento en la evolución de la enfermedad junto a una disminución del volumen de los neurofibromas de un 20-30% en la mitad de los tratados y una mejoría clínica leve-moderada de otros síntomas. Se trata de una medicación que hay que considerar en un futuro en el tratamiento de la neurofibromatosis tipo I (NFI), ya que es una enfermedad sin otro posible tratamiento y su sintomatología repercute de forma significativa en la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** neurofibroma plexiforme; supervivencia sin progresión; bencimidazoles: uso terapéutico.

## Inoperable plexiform neurofibromas of neurofibromatosis may benefit from selumetinib

### Abstract

**Authors' conclusions:** most children with neurofibromatosis type I and inoperable plexiform neurofibromas had durable tumor shrinkage and clinical benefit from selumetinib.

**Reviewers' commentary:** selumetinib could be effective in the treatment of plexiform neurofibromas of neurofibromatosis type I with complications, with a plateau in the evolution of the disease along with a decrease in the volume of neurofibromas of 20-30% in half of those treated and a mild-moderate clinical improvement of other symptoms such as pain or functional impotence. This is a medication to be considered in the future in the treatment of neurofibromatosis type I since it is a disease with no other possible treatment and its symptoms have a significant impact on the quality of life of the patient.

**Key words:** neurofibroma, plexiform; progression-free survival; benzimidazoles: therapeutic use.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar el efecto de selumetinib sobre los neurofibromas plexiformes (NFP) (objetivo primario) y la asociación del tratamiento con el beneficio clínico (objetivo secundario).

**Diseño:** ensayo clínico de fase 2 abierto.

**Emplazamiento:** cuatro hospitales pediátricos de EE. UU.

**Población de estudio:** 50 niños de 2 a 18 años afectados de neurofibromatosis tipo I (NFI) que presentaban NFP, medibles e inoperables, y que eran capaces de tragar las cápsulas del fármaco evaluado. El artículo actual describe el estrato I de un estudio más amplio, que incluye solo a los pacientes que presentaban al menos una complicación relacionada con los neurofibromas. Cinco pacientes abandonaron el estudio por presentar efectos secundarios, posiblemente relacionados con selumetinib.

**Intervención:** selumetinib a la dosis recomendada para la fase 2 (25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) cada 12 horas en ciclos de 28 días de forma continua. Los pacientes con enfermedad progresiva al comienzo del estudio ( $\geq 20\%$  de aumento de volumen del neurofibroma en los 15 meses previos a la incorporación al estudio) pudieron continuar el tratamiento con selumetinib mientras no hubiera progresión de los neurofibromas.

**Medición del resultado:** la evaluación de la respuesta del tumor se realizó mediante un análisis volumétrico de la resonancia nuclear magnética del NFP considerado diana (al inicio del estudio el médico responsable seleccionó el tumor más relevante desde el punto de vista clínico), que fue el que se utilizó para determinar la respuesta al tratamiento.

Asimismo, se evaluaron diferentes aspectos relacionados con el beneficio clínico (objetivos secundarios) tanto por los padres como por los niños: nivel de intensidad del dolor (escala NRS de 11 puntos), interferencia del dolor en la vida diaria (Pain Interference Index), calidad de vida relacionada con la salud (escalas genéricas de calidad de vida pediátricas) y cambios percibido con el tratamiento (Global Impresion of Change Scale). Los niños que presentaban complicaciones motoras relacionadas con el neurofibroma completaron también el cuestionario PROMIS T.

Según la localización del NFP diana y de su presentación clínica, los pacientes se clasificaron en varias categorías clínicas: desfiguración, alteración de las vías aéreas, disfunción intestinal o vesical, disfunción motora, visual, dolor y otras. Para cada categoría se eligieron evaluaciones funcionales estandarizadas.

**Resultados principales:** objetivo principal: 37 de los 50 pacientes (74%; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 60 a 85) tuvieron una respuesta parcial y 56% tuvieron una respuesta duradera de más de un año). La mediana del tiempo para observar una respuesta fue de 16 ciclos de tratamiento (rango de 4 a 36). La mediana del cambio de volumen a la mejor respuesta fue de -27,9% (rango -55,1 a 2,2). En el momento del corte, 46% de los pacientes continuaban con respuesta parcial, 12% estaban estables y 21 pacientes (42%) habían abandonado el tratamiento por diferentes motivos. En contraste, 73 de los 93 pacientes controles ajustados por edad, que participaban en un estudio sobre la historia natural de la neurofibromatosis tipo 1, presentaron un aumento del volumen del tumor de al menos el 20% durante el periodo de seguimiento de este estudio (3,2 años).

Objetivos secundarios: tras un año de tratamiento, la disminución media del dolor referida por el niño fue de 2 puntos, considerado como una mejora clínicamente significativa; también se encontraron mejoras clínicamente significativas en la interferencia del dolor en el funcionamiento diario según padres e hijo (50 y 38% respectivamente), en la calidad de vida (58 y 48% respectivamente), así como en la mejora en fuerza y el rango de movimiento referidos por el niño (56 y 38%).

**Conclusión:** la mayoría de los niños con NFI y NFP inoperables tratados con selumetinib presentaron una reducción duradera del tumor y mejoraron su sintomatología.

**Conflicto de intereses:** 25 de los 29 autores refieren no tener conflicto de interés. Cuatro autores citan alguna relación con empresas farmacéutica, dos con AstraZeneca.

**Fuente de financiación:** varias becas de instituciones relacionadas con el cáncer. Asimismo, AstraZeneca colaboró aportando selumetinib y con ayudas en los análisis farmacocinéticos y soporte al ensayo clínico.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la NFI es una enfermedad progresiva multisistémica que afecta a 1/3000 individuos a nivel mundial y repercute de forma importante sobre la calidad de vida del paciente. Hasta el momento, su tratamiento es muy limitado. Dado el papel de la activación de la vía RAS en la fisiopatología de la enfermedad<sup>1</sup>, el selumetinib, un inhibidor de la proteína quinasa-quinasa activada por mitógenos (MEK), podría mejorar la sintomatología de la enfermedad y este es el objetivo del estudio.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ensayo de fase 2. Estos estudios se realizan con pocos pacientes, no precisan aleatorización ni placebo y son previos a los ensayos aleatorizados de la fase 3. La población de estudio está adecuadamente definida. Se calculó el tamaño maestral para una tasa de respuesta de 15%. Aunque se incluyeron pacientes con o sin complicaciones clínicas, el estudio solo muestra los resultados de pacientes con complicaciones. La medición de la variable principal no fue ciega, pero al tratarse de la medición de una imagen en una resonancia magnética, este hecho parece no ser relevante. Se compararon los cambios en el tamaño de los NFP del estudio con los de los niños participantes en un estudio sobre la historia natural de la NFI que no habían recibido selumetinib. De las escalas de valoración clínica, solo dos estaban validadas previamente para la NFI. Se controló la ingesta del fármaco contando las pastillas restantes y revisando los diarios. Al final del estudio, 21 pacientes (42%) habían dejado el tratamiento. Por el momento no hay datos sobre los efectos secundarios a largo plazo. El estudio se financió parcialmente por la compañía farmacéutica productora del fármaco, que participó en la aprobación del protocolo, revisión y aprobación del manuscrito final del estudio, lo que recomienda analizar los resultados con precaución.

**Importancia clínica:** en paciente de 2-18 años diagnosticados de NFI y con complicaciones debidas a sus NFP, el 56% presentaron una disminución media de sus lesiones superior al 20%, mantenida más de un año (respuesta óptima a los 16 meses). La mejoría de otros síntomas clínicos fue leve-moderada, aunque clínicamente significativa: disminución del dolor de 2,14 puntos en una escala de 0 a 10 (significativo  $>2$ ); mejoría de 0,6 puntos sobre 6 en la interferencia del dolor;

mejoría de 6,7 puntos sobre 100 en la encuesta de calidad de vida (clínicamente relevante >8,7 puntos, presente en 48%); 58% de los pacientes con disfunción motora refirieron mejoría clínica al año. Al comparar con el grupo de control, en el grupo de tratamiento solo un 15% experimentaron progresión de la enfermedad a los 3 años frente al 84% en el grupo de control. Un 28% de los pacientes tuvieron efectos secundarios que obligaron a disminuir la dosis de medicación de los que 5 (10%) tuvieron que suprimir la medicación, aunque los efectos secundarios fueron reversibles. No se encontraron efectos secundarios cardiacos ni retinianos, observados en otros estudios. No se conocen los efectos a largo plazo. Estudios con otros inhibidores de la MEK también muestran una mejoría parcial de la enfermedad<sup>2-4</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el selumetinib parece que podría ser eficaz en el tratamiento de los NFP de la NFI con complicaciones. Los estudios iniciales muestran un estancamiento en la evolución de la enfermedad junto a una disminución del volumen de los neurofibromas de un 20-30% en la mitad de los tratados y una mejoría clínica leve- moderada de otros síntomas. Se trata de una medicación a considerar en un futuro en el tratamiento de la NFI ya que es una enfermedad sin otro posible tratamiento y su sintomatología repercute de forma significativa en la calidad de vida del paciente.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** los autores refieren no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, Wu J, Rizvi TA, Brundage ME, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Invest*. 2013;123:340-7.
2. McCowage GB, Mueller S, Pratilas CA, Hargrave DR, Moertel CL, Whitlock J. Trametinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF-1)-associated plexiform neurofibroma: A phase I/IIa study. *J Clin Oncol*. 2018;36:10504-10504.
3. Weiss B, Plotkin S, Widemann B, Tonsgard J, Blakeley J, Allen J, Schorry E, et al. NF106: phase 2 trial of the mek inhibitor pd-0325901 in adolescents and adults with nf1-related plexiform neurofibromas: an nf clinical trials consortium study. *Neuro Oncol*. 2018;20:i143.
4. Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, Willing R, Rosenbaum T. Trametinib induces neurofibroma shrinkage and enables surgery. *Neuropediatrics* 2019;50:300-3.