

Fármacos candidatos para tratamiento de neurofibromas plexiformes inoperables en pacientes con neurofibromatosis tipo I

Leaflets for Drugs for the Treatment of Inoperable Plexiform Neurofibromas in Patients with Neurofibromatosis Type I

Jacqueline Del Río Islas,* Miriam Karina Hernández Juárez,* Jessica Guadalupe Montes Chávez,* Uriel Torales Rivera,*
Parménides Guadarrama Ortiz**

Resumen

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante que provoca el desarrollo de tumores denominados neurofibromas, su prevalencia es de un caso por cada 3 000 personas aproximadamente. Su diagnóstico es principalmente clínico. Un neurofibroma plexiforme (NP) es una neoplasia que afecta múltiples fascículos de un nervio y que crece a lo largo de los mismos, ocasionando la compresión de estructuras adyacentes. La transformación maligna ocurre hasta en 17% de los casos y se sospecha cuando hay un crecimiento rápido de los NP, dolor de difícil manejo, consistencia dura del tumor y déficit neurológico de nueva aparición. Las metástasis a pulmones y hueso son las más frecuentes. El manejo quirúrgico de estas lesiones se dificulta frecuentemente por la complejidad anatómica de los tumores y estructuras afectadas. Hasta ahora, el mejor tratamiento para NP inoperables sigue siendo controvertido. Nuevos fármacos han sido propuestos para lograr dicho objetivo; se espera que la terapia génica en un futuro no muy lejano pueda ofrecer una solución etiológica. En la presente revisión se proporciona información actualizada sobre nuevos fármacos candidatos para tratamiento de los NP que afectan a sujetos con NF1.

Palabras clave: Neurofibromatosis tipo 1, neurofibroma, neurofibromas plexiformes, neoplasias del sistema nervioso central

*Médico cirujano, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

**Médico neurocirujano, Departamento de Neurocirugía, Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México (CENMM), Ciudad de México.

Contacto:
Parménides Guadarrama O.
investigacion.cientifica@cennm.com

Sugerencia de citación: Del Río Islas J, Hernández Juárez MK, Montes Chávez JG, Torales Rivera U, Guadarrama Ortiz P. Fármacos candidatos para tratamiento de neurofibromas plexiformes inoperables en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. *Aten Fam.* 2019;26(2):72-76. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68830>

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disease that causes the development of tumors called neurofibromas, its prevalence is one case per 3000 people approximately. Its diagnosis is mainly clinical. A plexiform neurofibroma (PN) is a neoplasm that affects multiple fascicles of a nerve and that grows along them, causing the compression of adjacent structures. Malignant transformation occurs in up to 17% of cases and is suspected when there is fast growth of PN, difficult-to-manage pain, hard tumor consistency, and new onset neurological deficit. Metastases to the lungs and bones are the most common. The surgical management of these lesions is often difficult due to the anatomical complexity of the tumors and affected structures. Until now, the best treatment for inoperable PN remains controversial. New drugs have been proposed to achieve this goal; gene therapy is expected to be able to offer an etiologic solution in the near future. This review provides updated information on new leaflets drugs for treatment of PN of patients diagnosed with NF1.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, neurofibroma, neurofibroma plexiform, central nervous system neoplasms

Introducción

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante provocada por una mutación en el gen *NF1* localizado en la región cromosómica 17q.11.2. Este gen es un supresor tumoral que codifica una Ras GTPasa llamada neurofibromina, la cual controla el crecimiento celular de las neuronas.¹ Las características de los neurofibromas

y la gravedad dependen de si la mutación se presenta en uno o dos alelos. También hay afectación de las células de Schwann.²

La prevalencia es de un caso por 3 000 personas aproximadamente. No predomina en ningún grupo de edad, sexo ni grupo social. Sin embargo, se ha observado que en pacientes jóvenes ocasiona una muerte temprana, lo cual podría explicar la baja prevalencia observada.³ El diagnóstico es principalmente clínico. Se realiza cuando hay seis o más manchas “café con leche” con topografía variable, pero la mayoría de las veces están distribuidas en las axilas o ingle. También tiene que haber dos o más nódulos de Lisch, neurofibromas (ya sea plexiforme o subcutáneos), alguna displasia ósea, antecedente de historia familiar, y algunos criterios secundarios como son macrocefalia y baja estatura.⁴

Es importante señalar que si bien es una enfermedad poco frecuente dentro de la práctica diaria del médico de primer contacto, es necesario tener un contexto de esta patología y su tratamiento para poder referir estos casos a otros especialistas.

El término neurofibroma plexiforme (NP) se refiere a aquellos tumores que afectan múltiples fascículos de un nervio y crecen a lo largo de éste. El crecimiento tumoral descontrolado ocasiona la compresión de estructuras aledañas al nervio. Por ejemplo, el tumor puede infiltrarse en la órbita y provocar displasia orbital con compromiso visual; si la localización es paraespinal puede comprimir la médula espinal causando parálisis; en el mediastino puede haber compresión de la tráquea o de grandes vasos; y en las extremidades causar déficit neurológico progresivo y dolor (figura 1). Todos los NP pueden afectar la calidad de vida y

existe mayor riesgo de que un NP sufra transformación maligna comparado con los neurofibromas subcutáneos.^{1,5}

La transformación maligna ocurre hasta en 17% de los NP y se sospecha cuando hay un crecimiento rápido de los mismos, dolor de difícil manejo, consistencia dura del tumor y déficit neurológico de nueva aparición. Las metástasis a pulmones y hueso son las más frecuentes.⁶ El diagnóstico de los NP es mediante resonancia magnética y se recomienda hacer un tamizaje espinal tanto para niños como adultos con NF1.⁷ El manejo de estas lesiones es generalmente quirúrgico, sin embargo, las diferentes localizaciones anatómicas de los NP tienden a ser complejas limitando su resección completa y haciendo más probable la lesión de estructuras vecinas por el procedimiento operatorio. La incidencia de recidivas también aumenta debido a la incapacidad de remover los tumores durante el evento quirúrgico. Debido a ello, en fechas recientes se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos a detener el crecimiento celular, y han mostrado su utilidad para el manejo de NP inoperables o aquellos con algún grado de malignización en estudios clínicos recientes. Es por ello que la finalidad de esta revisión es proporcionar información actualizada sobre los agentes farmacológicos propuestos como candidatos para el tratamiento de NF1, principalmente de los NP, los cuales se espera puedan contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con este padecimiento.

Nuevos tratamientos para los np en pacientes con nfi

Selumetinib

Selumetinib es un medicamento que inhibe a las cinasas MEK 1 y 2, las cuales

regulan el crecimiento celular. Este medicamento ha mostrado actividad contra ciertos tipos de cáncer avanzados.⁸ En un ensayo clínico fase I realizado en pacientes con NP inoperables, se les administró selumetinib con una dosis de 15 a 25 mg/m² de superficie corporal cada doce horas. Se administraron de seis a 56 ciclos del medicamento. Después del ciclo veinte de administración, se encontró una disminución mayor a 20% en el tamaño de los NP en 71% de los pacientes (el tamaño tumoral se determinó mediante volumetría en resonancia magnética). El estudio refiere que ninguno de los pacientes ha tenido progresión hasta dos años después de la fecha de su publicación. Algunos de los efectos adversos que se observaron durante el ciclo tres fueron: urticaria, celulitis y elevación de creatinina; en el ciclo cinco: disminución de la fracción de eyección observado por ecocardiograma.⁹ Selumetinib es un medicamento prometedor para el tratamiento de neurofibromas inoperables. Se sigue en espera de ensayos clínicos fase II y III para poder evaluar su eficacia.

Ketotifeno

Es un antihistamínico de primera generación con efecto estabilizador en los mastocitos. Existe controversia sobre la efectividad de este fármaco, ya que en algunos pacientes se ha visto que funciona reduciendo el número o tamaño de los neurofibromas en etapas tempranas, o como preventivo para la aparición de lesiones en más segmentos corporales.⁹ El riesgo tumoral no disminuye, pero los pacientes presentan menos prurito.⁶ Sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad puede no ser de gran utilidad. Algunos de sus efectos adversos a corto plazo son fatiga, somnolencia

y, en algunos casos, se ha reportado aumento en el tamaño y cantidad de las lesiones después de unos años de dar por terminado el tratamiento.¹⁰ Es necesario que se realicen estudios clínicos sobre el ketotifeno para conocer qué tan eficaz es en el tratamiento de los NP.

Medicamentos como pirfenidona se han utilizado para su tratamiento, sin embargo, su efectividad ha sido cuestionada.¹¹

Sirolimus

Sirolimus es un macrólido que inhibe la cascada asociada a la proliferación celular (mTOR). El supresor tumoral NF1 regula la actividad de la vía TOR. Este vía actúa como un interruptor principal del catabolismo y anabolismo celular, por lo que regula la proliferación celular.¹² En una serie de casos de tres pacientes con NP inoperables con transformación maligna, se utilizó sirolimus para disminuir el dolor. El resultado fue la ausencia de dolor sin la necesidad de añadir otro analgésico. Además se observó que el tamaño de los NP se mantuvo constante durante el tiempo de seguimiento.¹³

En un ensayo clínico fase II, se evaluó la eficacia del sirolimus para la reducción del tamaño de NP inoperables no progresivos en personas con NF1. Se administró una dosis de 0.8 mg/m² cada doce horas durante seis ciclos, y mediante radiografías se evaluó el crecimiento tumoral. Al final del estudio, ningún paciente presentó mejoría, por lo que se concluye que el sirolimus no causa la reducción de los NP no progresivos.¹² Posteriormente, bajo la misma hipótesis, el mismo grupo de investigación realizó un ensayo clínico fase II pero en pacientes con NP inoperables progresivos; se demostró que el sirolimus retrasa el tiempo de progresión

y crecimiento de los NP en casi cuatro meses.⁵ No obstante estos estudios, el fármaco tiene un índice terapéutico estrecho, por lo que hay mayor riesgo de sufrir fracaso o reacciones adversas; al administrar una dosis inferior a la que causa el efecto deseado, puede haber una progresión del tumor; si se da una dosis superior, podrían presentarse otros efectos adversos o incluso aumentar el riesgo de toxicidad como disfunción, hipertensión, neumonitis e infección.

Considerando lo anterior y debido a que un gran porcentaje de enfermos con NF1 son pediátricos, Scott y colaboradores realizaron un estudio cohorte con 44 niños evaluando la farmacocinética para determinar una dosis óptima de acuerdo con diferentes variables: edad, peso corporal total y el área de superficie corporal. Se concluyó que la dosis terapéutica para no tener una sobre—ni sub—exposición a sirolimus es de 2.0 mg/m² cada doce horas.¹⁴

Mesilato de imatinib

El mesilato de imatinib es un inhibidor de la tirosin cinasa. En estudios preclínicos demostró reducir los NP en ratones con NF1. Posteriormente, se administró una dosis de 350 mg/m²/día en un paciente con NF1 y NP, observándose una reducción mayor a 50% de los tumores en los primeros tres meses. Lo anterior llevó a la realización de un ensayo clínico fase II en un mayor número de pacientes con NF1. Los resultados después de seis meses de tratamiento con mesilato de imatinib, 440 mg/m²/día para niños y 800 mg/día para adultos divididos en dos dosis, fueron la reducción de NP de 20% o más del tamaño, en 26% de los pacientes y 30% de los individuos afectados reportaron mejoría subjetiva en los síntomas.

13% de los participantes no tuvieron buena adherencia al tratamiento por los efectos adversos ocasionados; además, se reportó una muerte durante el estudio.¹⁵

Interferón alfa-2b pegilado

La forma pegilada del interferón alfa-2b es más soluble y causa menos efectos adversos, también tiene una vida media mayor en plasma, lo que significa menores dosis del medicamento para obtener el efecto terapéutico. Su mecanismo de acción se basa en la actividad antitumoral directa mediante la inducción de factores inmunomoduladores, como la activación de linfocitos T, monocitos y aumento de la expresión de moléculas de histocompatibilidad I, así como en su actividad indirecta mediante la inducción de factores no inmunomoduladores, por ejemplo, inhibición de la transcripción y secreción de los factores antiangiogénicos.

En un ensayo clínico fase II se evaluó la administración de una dosis de 1 µg/kg/semana, vía subcutánea (una por semana) hasta dos años máximo. Se observó mejoría en solo siete de los más de 60 participantes, en tres pacientes no se pudo confirmar si dicha mejoría era debido al tratamiento o por otra causa. La respuesta fue mayor en los pacientes con enfermedad progresiva. Una de las reacciones adversas fue la toxicidad que requirió ajuste de dosis en algunos sujetos, también se registraron casos de hipersensibilidad al medicamento. Entre las principales causas de abandono se encuentran: aversión a las inyecciones, aumento de fatiga y la sensación de no mejorar con el tratamiento. El tratamiento con interferón representa ventajas si se administra en niños, al ser una inyección subcutánea semanal es más fácil lograr una adecuada adhe-

rencia al tratamiento; aunque por otro lado, al ser un tratamiento prolongado los pacientes pueden interrumpirlo.¹⁶

Carboplatina y vincristina

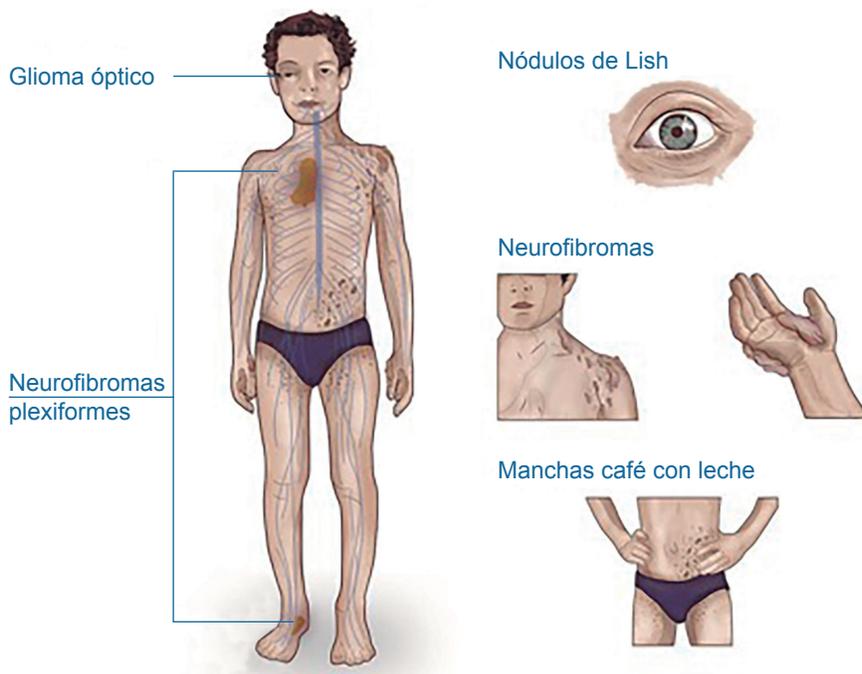
La carboplatina es un medicamento con efecto antineoplásico que se relaciona con el cisplatino, pero que tiene menos efectos adversos y normalmente se utiliza en cáncer de ovario. La vincristina es un fármaco alcaloide vegetal utilizado en la quimioterapia y tiene menos efectos adversos que la vinblastina. Se realizó un estudio no aleatorizado en niños menores de diez años con gliomas progresivos de bajo grado asociados con o sin NF1. Los niños con glioma y NF1 fueron tratados con carboplatina y vincristina, frente al otro grupo de niños con glioma y sin NF1, tratados con dos fármacos adicionales: procarbina y tioguanina. En el grupo con

NF1 se reportó mayor supervivencia sin eventos adversos en comparación con el grupo sin NF1. Sin embargo, también se encontró que el grupo con NF1 desarrolló tumores malignos secundarios en una mediana de 7.8 años posteriores al reclutamiento, mientras que el otro grupo no lo presentó.¹⁷

Doxorubicina, ifosfamida y etoposide

Son medicamentos antineoplásicos comúnmente usados en esquemas de quimioterapia. Un estudio reciente evaluó su combinación para el tratamiento de tumores malignos de la vaina del nervio periférico asociados a NF1 *vs* los esporádicos no asociados a NF1. Los resultados no fueron alentadores, ya que se demostró que la combinación de estos medicamentos logró una baja respuesta en los tumores asociados a NF1, mientras que

Figura 1. Diferentes localizaciones de neurofibromas plexiformes y su presentación clínica



en los tumores esporádicos se mostró mayor mejoría.¹⁸

Retos y conclusiones

El tratamiento para neurofibromas inoperables sigue siendo un reto clínico. El panorama hasta ahora deja grandes áreas para mejorar, ya que los fármacos propuestos hasta la fecha no están dirigidos a la resolución de la etiología. Otra desventaja es que el tratamiento con dichos agentes es crónico y debido a los efectos adversos la tasa de adherencia es relativamente baja. Sin embargo, algunos agentes como el selumetinib, el mesilato de imatinib y el interferón Alfa-2b pegilado han mostrado cierta utilidad que deberá ser discutida e investigada en estudios que aporten mejor evidencia científica. Mientras tanto, se espera que la terapia génica en un futuro pueda ofrecer una solución etiológica a esta enfermedad.

Referencias

- Hirbe CA, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834-43.
- Theos A, Korf B. Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1. *Ann Intern Med*. 2006;144(11):842-49.
- Friedman JM. Epidemiology of Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet* 1999;89(1):1-6.
- Ferner R, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013;115(1):939-55.
- Weiss B, Widemann B, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-Associated plexiform neurofibromas: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015;17(4):596-603.
- Sabatini C, Milani D, Menni F, Tadini G, Esposito S. Treatment of Neurofibromatosis Type 1. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(26):355.
- Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH. Spinal MR findings in neurofibromatosis types 1 and 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13(4):1071-77.
- Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;357(26):2550-60.
- Riccardi V. Ketotifen Suppression of NF1 Neurofibroma Growth Over 30 Years. *Am J Med Genet A* 2015;167(7):1570-77.
- Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Muñoz E, Dauden E. Long-Term Treatment of neurofibromatosis 1 with Ketotifen. A Report of Three Cases. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(4):1092-94.
- Widemann B, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, Wolters P, Goldman S, Martin S, et al. Phase II Trial of Pirfenidone in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1598-1602.
- Weiss B, Widemann B, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for Non-progressive NF1-Associated Plexiform Neurofibromas: An NF Clinical Trials Consortium Phase II Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):982-86.
- Hua C, Zehou O, Ducassou S, Minard-Colin V, Hamel-Teillac D, Wolkenstein P, et al. Sirolimus Improves Pain in NF1 Patients With Severe Plexiform Neurofibromas. *Pediatrics* 2014;133(6):e1792-97.
- Scott J, Courter J, Saldaña S, Widemann B, Fisher M, Weiss B, et al. Population pharmacokinetics of sirolimus in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Ther Drug Monit* 2013;35(3):332-37.
- Robertson K, Nalepa G, Feng-Chun Y, Bowers D, Ho C, Hutchins G, et al. Pilot Phase II Trial of Imatinib Mesylate in Neurofibromatosis Type 1 patients with Plexiform Neurofibromas. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1218-24.
- Jakacki R, Dombi E, Steinberg S, Goldman S, Kieran M, Ullrich N, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology* 2017;19(2):289-97.
- Ater J, Xia C, Mazewski C, Booth T, Freyer D, Packer R, et al. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2016;122:1928-36.
- Higham C, Steinberg S, Dombi E, Perry A, Helman L, Schuetz S, et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naïve Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma* 2017;2017:8685638.