

MEK-inibitori in bambini e adolescenti con Neurofibromi plessiformi associati alla Neurofibromatosi tipo I: Analisi multidimensionale dell'impatto di una Terapia Innovativa.

La Neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una patologia genetica che riconosce un'incidenza pari a ca 1 su 2500-3500 nati vivi e una prevalenza di 1 su 4000-5000 individui.

E' considerata una malattia neuro-cutanea dal momento che è caratterizzata da un prevalente interessamento cutaneo e neurologico; si tratta, tuttavia, di una condizione multisistemica, in quanto le sue manifestazioni/complicanze possono interessare diversi organi/apparati; inoltre è considerata la più comune sindrome genetica con predisposizione tumorale dal momento che è gravata dalla predisposizione allo sviluppo di tumori, soprattutto, ma non solo, a carico del sistema nervoso centrale e periferico. (1)

È una condizione a trasmissione autosomica dominante dovuta a mutazioni o varianti patogenetiche germinali in eterozigosi inattivanti il gene *NF1*, "de novo" nel 50% ca degli affetti.

Il gene *NF1*, localizzato nella regione 17q11.2, è un gene formato da ca 60 esoni, e produce la proteina neurofibromina, espressa ubiquitariamente, ma con livelli particolarmente elevati nelle cellule del sistema nervoso. (2)

La neurofibromina è costituita da diversi domini funzionali ed ha un ruolo importante in molte vie o cascate cellulari. In particolare, attraverso il dominio centrale GAP-Related Domain (GRD), ha un ruolo di regolatore negativo di alcune cascate cellulari tra le quali in particolare la via RAS/MAP chinasi e la via PI3K/AKT/mTOR che promuovono la crescita e la proliferazione cellulare. Mentre per alcune manifestazioni della NF1 è sufficiente l'aploinsufficienza del gene *NF1* da varianti patogenetiche in eterozigosi con perdita parziale della funzionalità della neurofibromina, per la tumorigenesi è necessario che nei pazienti affetti da NF1 si instauri, a livello tissutale ossia somatico, una seconda mutazione nell'altro allele del gene *NF1* con conseguente perdita completa della funzione della neurofibromina e conseguente iperattivazione delle vie cellulari normalmente inibite dalla neurofibromina funzionante. (3)

Le possibili varianti patogenetiche del gene *NF1* sono molto numerose e molto diverse per tipologia. Ad oggi sono state riportate oltre 4000 varianti patogenetiche, delle quali l'85% ca sono di tipo puntiforme, mentre circa il 5-10% dei pazienti affetti da NF1 è portatore di una microdelezione in eterozigosi che coinvolge sia il gene *NF1* che un numero variabile di geni contigui, caso in cui si parla di sindrome da microdelezione del gene *NF1*. (4-7)

Caratteristiche della patologia sono: la penetranza completa età-dipendente per cui tutti i soggetti con la variante patogenetica di *NF1* manifestano la condizione, ma i segni clinici compaiono progressivamente nel tempo presentandosi in determinati periodi lungo l'arco della vita; l'espressività estremamente variabile, sia inter- che intra-familiare; il decorso imprevedibile.

Le manifestazioni della patologia comprendono macchie cutanee color caffelatte, lentiginosi alle grandi pieghe, neurofibromi cutanei e/o plessiformi, tumori del sistema nervoso centrale tra i quali gliomi delle vie ottiche e non delle vie ottiche, noduli di Lisch e/o anomalie della coroide, lesioni ossee distintive, anomalie cardio- e cerebrovascolari, disordini del neurosviluppo, e tumori sistemici.(1)

Il neurofibroma plessiforme (PN) è un tumore patognomonico in quanto pressochè esclusivo della NF1. Si tratta di un tumore benigno della guaina dei nervi periferici che coinvolge i principali nervi periferici o le radici nervose o fascicoli nervosi multipli; cresce tipicamente lungo un nervo e le sue diramazioni, spesso confluenndo in grandi masse. (8) Agli studi di risonanza magnetica il PN appare per lo più come un conglomerato di noduli di dimensioni e forma variabili, raramente come nodulo isolato e ancor più raramente come ispessimento omogeneo diffuso. (9,10) L'esame istologico rileva una preponderanza di cellule di Schwann con nuclei sottili o ondulati posizionate in maniera disordinata all'interno di una matrice mixoide con quantità variabile di collagene; sono inoltre presenti altri componenti cellulari, quali mastociti, linfociti, endotelio, perinevrio e fibroblasti, essenziali per il

microambiente tumorale. (8) Sino al 30% delle cellule può essere rappresentato da monociti/macrofagi; questo dato sottolinea il ruolo cardine del microambiente circostante e dell'infiammazione nell'iniziazione della tumorigenesi, nella crescita e progressione tumorale. (11) Presenti in più della metà dei soggetti affetti da NF1, si ritiene che i PN siano congeniti o che si sviluppino nella prima infanzia sebbene vengano diagnosticati principalmente nella pre-adolescenza. Gli studi di storia naturale hanno dimostrato che la crescita dei PN è variabile non solo tra soggetti diversi, ma anche tra diversi PN nello stesso paziente; in ogni caso la velocità di crescita è inversamente correlata all'età in quanto è maggiore nei primi anni di vita. I PN possono svilupparsi in qualsiasi parte del corpo, ma sono più comuni nell'area cranio-facciale, nel collo, nella pelvi, negli arti inferiori.

Nonostante si tratti di tumori benigni, la morbidità correlata ai PN è altamente variabile; nello stesso individuo possono coesistere PN sintomatici e asintomatici in base alla loro localizzazione e dimensioni, e all'età del paziente. Le morbidità comprendono dolore, deturpazione fisica, impotenza funzionale, disfunzione delle vie aeree, compromissione della vista e disfunzione vescicale o intestinale. (12)

Inoltre i PN richiedono un attento monitoraggio in quanto possono trasformarsi, attraverso una serie di mutazioni somatiche acquisite con conseguente perdita di altri geni oncosoppressori e/o amplificazione di oncogeni, in neurofibromi atipici, neurofibromi atipici con potenziale biologico incerto (ANNUBP) e tumori maligni della guaina del nervo periferico (MPNST); il rischio di trasformazione nel MPNST, tumore altamente aggressivo ed a prognosi spesso sfavorevole, è stimato dall'8% al 13% nell'arco della vita. La rapida crescita del PN e il peggioramento del dolore sono indicatori di una possibile trasformazione maligna e dovrebbero indurre immediatamente a un'ulteriore valutazione con biopsia diagnostica. (13,14)

Fino a pochi anni or sono, la chirurgia era l'unica opzione terapeutica, ma la sede e complessità anatomica dei PN rendono possibile l'asportazione totale solo nel 15% dei casi. Inoltre è alto il rischio di recidiva, di sanguinamenti massivi, e di sequele neurologiche permanenti.

Lo scenario terapeutico dei pazienti con PN associati a NF1 si è oggi rivoluzionato con l'approvazione della prima terapia medica rappresentata dal Selumetinib, un inibitore orale selettivo allosterico di MEK, per i PN sintomatici e inoperabili associati alla NF1.

La migliore comprensione, infatti, della biologia e della patogenesi dei tumori associati a NF1, in particolare il ruolo della via di segnalazione MAPK e dell'oncogene Ras alla base del meccanismo di crescita dei PN, ha condotto allo studio di potenziali bersagli molecolari. Una sostanziale evoluzione si è resa possibile grazie a studi su modelli murini geneticamente ingegnerizzati attraverso i quali è stato messo a fuoco il ruolo della proteina MEK a valle della via RAS/MAPK, identificandola come possibile nuovo bersaglio terapeutico, aprendo l'era dello studio dei MEK inibitori nella NF1. (15)

Il primo studio clinico di fase I sull'uso di selumetinib (SPRINT) è stato condotto al National Cancer Institute (NCI) di Bethesda, ed ha arruolato 25 pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con PN sintomatici ed inoperabili. Per la prima volta nel trattamento dei PN si è evidenziata una riduzione volumetrica di almeno il 20% del volume iniziale del PN nel 71% (17/24) dei pazienti. Lo studio di fase I, oltre a confermare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco alla dose raccomandata di 25 mg/m² ogni 12 ore, ha portato ad implementare rapidamente la sperimentazione di fase II a braccio singolo, non randomizzata su 50 pazienti. (16) I dati di fase II hanno confermato il tasso elevato di risposta volumetrica (osservata nel 74% dei pazienti), definita prolungata nel tempo nel 56%, con mediana di risposta iniziale pari a 8 mesi e di 16 mesi alla migliore risposta radiologica. Complessivamente la variazione volumetrica media dei PN target è stata pari a -27.9%, ma con estrema variabilità (range -55±2%). Inoltre hanno permesso inoltre di dimostrare un beneficio clinico in ca 2/3 dei pazienti in corso di trattamento con miglioramento del dolore e riduzione della percezione e del grado di interferenza sulle attività quotidiane, miglioramento delle funzioni motorie

e della qualità di vita dei pazienti. (17) I dati a lungo termine pubblicati nel 2023 dopo una mediana di trattamento di 6 anni, hanno mostrato una sopravvivenza libera da progressione nel 61% a 5 anni. La terapia è stata nel complesso ben tollerata con l'occorrenza di effetti secondari indesiderati in prevalenza lievi o moderati, e caratterizzati soprattutto da un'elevazione asintomatica, transitoria e reversibile delle CPK, sintomi cutanei e gastroenterologici, più raramente cardiaci, reversibili alla sospensione del farmaco. (18)

Sulla base dei dati dello studio SPRINT, selumetinib è stato approvato per il trattamento dei PN sintomatici ed inoperabili dall'agenzia regolatoria del farmaco statunitense (FDA) nel 2020 per i bambini di età ≥ 2 anni, dall'agenzia europea dei medicinali (EMA) e dall'agenzia italiana del farmaco (AIFA) rispettivamente nel 2021 e nel gennaio 2024 per i bambini di età ≥ 3 anni e di età inferiore a 18 anni. In Italia, al momento, Selumetinib è un farmaco ospedaliero prescrivibile in pochi centri autorizzati ed è ancora soggetto a controllo post-marketing da parte di AIFA.

Al di fuori di studi clinici prospettici, tra i "real world data", sono state di recente segnalate le esperienze di vari gruppi di esperti di NF1 tramite serie retrospettive monistituzionali, che hanno, seppure con maggiore variabilità rispetto allo studio SPRINT, confermato l'efficacia di selumetinib nello stabilizzare o ridurre i PN nella maggior parte dei pazienti in corso del trattamento in associazione a un beneficio clinico. (19-25)

Altri due studi sul selumetinib sono in corso (rispettivamente lo studio SPRINKLE e lo studio KOMET), peraltro anche presso la Fondazione IRCCS Istituto Besta, e stanno valutando rispettivamente la tollerabilità e farmacodinamica di una formulazione granulare in bambini non in grado di assumere le capsule e l'efficacia del farmaco randomizzato contro placebo nella popolazione adulta.

Più recentemente da FDA è stato approvato un altro MEK inibitore orale, sia per i pazienti pediatrici che adulti, ed ora è stato sottomesso ad EMA il dossier di approvazione. (26)

Nonostante l'approvazione dei MEK inibitori orali rappresenti una rivoluzione nel trattamento dei PN sintomatici ed inoperabili, un certo numero di domande e di sfide restano ancora aperte tra le quali la durata ottimale del trattamento, l'efficacia su altre complicanze oncologiche e non oncologiche correlate a NF1, la sicurezza a lungo termine; inoltre non sono chiari i motivi per i quali le risposte possano essere altamente variabili e non sono note le modificazioni indotte a livello istologico.

Presso il Dipartimento di neuroscienze pediatriche della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, in collaborazione con la SC Laboratorio di Anatomia patologica, Neuropatologia Oncologica, la SSD di Neurochirurgia III-neurochirurgia funzionale, il dipartimento di neuroradiologia e il laboratorio di genetica neuro-oncologica, sarà condotto uno studio osservazionale retrospettivo e prospettico monocentrico. Saranno arruolati pazienti con diagnosi di Neurofibromatosi tipo I di età compresa tra i 3 anni fino ai 18 anni non compiuti al momento dell'avvio del trattamento medico per PN sintomatici ed inoperabili. Saranno inclusi nello studio sia i pazienti già in trattamento all'avvio dello studio che i pazienti candidabili al trattamento con MEK-inibitore. I pazienti saranno avviati al trattamento dopo discussione multidisciplinare (clinico, neuroradiologica, chirurgica) dei dati clinico-neuroradiologici. Nel caso di dubbio diagnostico, sarà eseguita la biopsia diagnostica prima dell'avvio del trattamento medico. Inoltre nel caso venga posta indicazione a terapia combinata, chirurgica e medica, il tessuto tumorale asportato sarà conservato per studi specifici.

Ci si propone infatti di valutare:

- La risposta radiologica in termini di riduzione, stabilità od incremento del PN target ed eventualmente non-target, in base all'età, alle dimensioni, alla localizzazione ed al tipo di PN;

- La risposta clinica in termini di riduzione dei sintomi correlati al PN e di miglioramento funzionale;
- Gli eventi avversi correlati alla terapia farmacologica;
- L'impatto del trattamento sulla qualità di vita del paziente e dei familiari;

Inoltre:

- L'evoluzione delle altre possibili complicanze oncologiche e non oncologiche della NF1 in corso di trattamento, con particolare attenzione ai gliomi ed ai disordini del neurosviluppo;
- La correlazione tra la risposta radiologica e tipo/sede della variante patogenetica germinale del gene NF1.
- La correlazione tra risposta radiologica e tipo/sede della variante somatica del secondo allele di NF1 su tessuto, biotico o chirurgico per i pazienti sottoposti a biopsia diagnostica o per i pazienti operati in corso di trattamento
- I cambiamenti istologici del PN in corso di trattamento: saranno studiati l'aspetto macroscopico, le caratteristiche della cellularità, l'entità della vascolarizzazione (confrontandola con quella di lesioni simili non trattate), l'indice di proliferazione (Ki67/MIB-1), l'espressione di marcatori immunoistochimici, la tipizzazione della componente cellulare immuno-macrofagica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.
2. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, Mosrin C, Vallée B, Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells*. 2020 Oct 27;9(11):2365. doi: 10.3390/cells9112365. PMID: 33121128; PMCID: PMC7692384.
3. Peta C, Tsirimonaki E, Samouil D, Georgiadou K, Mangoura D. Nuclear Isoforms of Neurofibromin Are Required for Proper Spindle Organization and Chromosome Segregation. *Cells*. 2020 Oct 23;9(11):2348. doi: 10.3390/cells9112348. PMID: 33114250; PMCID: PMC7690890.
4. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet*. 2017 Apr;136(4):349-376. doi: 10.1007/s00439-017-1766-y. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28213670; PMCID: PMC5370280.
5. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Classification of NF1 microdeletions and its importance for establishing genotype/phenotype correlations in patients with NF1 microdeletions. *Hum Genet*. 2021 Dec;140(12):1635-1649. doi: 10.1007/s00439-021-02363-3. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34535841; PMCID: PMC8553723.
6. De Luca A, Buccino A, Gianni D, Mangino M, Giustini S, Richetta A, Divona L, Calvieri S, Mingarelli R, Dallapiccola B. NF1 gene analysis based on DHPLC. *Hum Mutat*. 2003 Feb;21(2):171-2. doi: 10.1002/humu.9111. PMID: 12552569.

7. Koczkowska M, Callens T, Chen Y, Gomes A, Hicks AD, Sharp A, Johns E, Uhas KA, Armstrong L, Bosanko KA, Babovic-Vuksanovic D, Baker L, Basel DG, Bengala M, Bennett JT, Chambers C, Clarkson LK, Clementi M, Cortés FM, Cunningham M, D'Agostino MD, Delatycki MB, Digilio MC, Dosa L, Esposito S, Fox S, Freckmann ML, Fauth C, Giugliano T, Giustini S, Goetsch A, Goldberg Y, Greenwood RS, Griffis C, Gripp KW, Gupta P, Haan E, Hachen RK, Haygarth TL, Hernández-Chico C, Hodge K, Hopkin RJ, Hudgins L, Janssens S, Keller K, Kelly-Mancuso G, Kochhar A, Korf BR, Lewis AM, Liebelt J, Lichty A, Listernick RH, Lyons MJ, Maystadt I, Martinez Ojeda M, McDougall C, McGregor LK, Melis D, Mendelsohn N, Nowaczyk MJM, Ortenberg J, Panzer K, Pappas JG, Pierpont ME, Piluso G, Pinna V, Pivnick EK, Pond DA, Powell CM, Rogers C, Ruhrman Shahar N, Rutledge SL, Saletti V, Sandaradura SA, Santoro C, Schatz UA, Schreiber A, Scott DA, Sellars EA, Sheffer R, Siqveland E, Slopis JM, Smith R, Spalice A, Stockton DW, Streff H, Theos A, Tomlinson GE, Tran G, Trapane PL, Trevisson E, Ullrich NJ, Van den Ende J, Schrier Vergano SA, Wallace SE, Wangler MF, Weaver DD, Yohay KH, Zackai E, Zonana J, Zurcher V, Claes KBM, Eoli M, Martin Y, Wimmer K, De Luca A, Legius E, Messiaen LM. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat.* 2020 Jan;41(1):299-315. doi: 10.1002/humu.23929. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31595648; PMCID: PMC6973139.
8. Magro G, Broggi G, Angelico G, Puzzo L, Vecchio GM, Virzi V, Salvatorelli L, Ruggieri M. Practical Approach to Histological Diagnosis of Peripheral Nerve Sheath Tumors: An Update. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jun 14;12(6):1463. doi: 10.3390/diagnostics12061463. PMID: 35741273; PMCID: PMC9222088.
9. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology.* 2006 Mar;48(3):160-5. doi: 10.1007/s00234-005-0033-4. Epub 2006 Jan 24. PMID: 16432718.
10. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011 Oct;159(4):652-5.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008. Epub 2011 May 31. PMID: 21621223.
11. Fletcher JS, Pundavela J, Ratner N. After *Nf1* loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation. *Neurooncol Adv.* 2019 Nov 22;2(Suppl 1):i23-i32. doi: 10.1093/noonadv/dz045. PMID: 32642730; PMCID: PMC7317060.
12. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, Belzberg AJ, Bornhorst M, Bredella MA, Cai W, Ferner RE, Gross AM, Harris GJ, Listernick R, Ly I, Martin S, Mautner VF, Salamon JM, Salerno KE, Spinner RJ, Staedtke V, Ullrich NJ, Upadhyaya M, Wolters PL, Yohay K, Widemann BC. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2022 Nov 2;24(11):1827-1844. doi: 10.1093/neuonc/noac146. PMID: 35657359; PMCID: PMC9629437.
13. King AT, Rutherford SA, Hammerbeck-Ward C, Lloyd SK, Freeman SR, Pathmanaban ON, Kellett M, Obholzer R, Afridi S, Axon P, Halliday D, Parry A, Thomas OM, Laitt RD, McCabe MG, Stivaros S, Erridge S, Evans DG; English Specialist NF2 research group. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors are not a Feature of Neurofibromatosis Type 2 in the Unirradiated Patient. *Neurosurgery.* 2018 Jul 1;83(1):38-42. doi: 10.1093/neuros/nyx368. PMID: 28973692.
14. Beert E, Brems H, Daniëls B, De Wever I, Van Calenbergh F, Schoenaers J, Debiec-Rychter M, Gevaert O, De Raedt T, Van Den Bruel A, de Ravel T, Cichowski K, Kluwe L, Mautner V, Sciort R, Legius E. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are

- pre-malignant tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Dec;50(12):1021-32. doi: 10.1002/gcc.20921. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21987445.
15. Anderson MK, Johnson M, Thornburg L, Halford Z. A Review of Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(6):716-726. doi:10.1177/10600280211046298
 16. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Whitcomb P, Martin S, Aschbacher-Smith LE, Rizvi TA, Wu J, Ershler R, Wolters P, Therrien J, Glod J, Belasco JB, Schorry E, Brofferio A, Starosta AJ, Gillespie A, Doyle AL, Ratner N, Widemann BC. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943. PMID: 28029918; PMCID: PMC5508592.
 17. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Pichard DC, Carbonell A, Paul SM, Therrien J, Kapustina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer CJ, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1290. doi: 10.1056/NEJMs200013. PMID: 32187457; PMCID: PMC7305659.
 18. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, Martin S, Derdak J, Heisey KS, Whitcomb PM, Steinberg SM, Venzon DJ, Fisher MJ, Kim A, Bornhorst M, Weiss BD, Blakeley JO, Smith MA, Widemann BC. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1883-1894. doi: 10.1093/neuonc/noad086. PMID: 37115514; PMCID: PMC10547508.
 19. Espírito Santo V, Passos J, Nzwalo H, Carvalho I, Santos F, Martins C, Salgado L, Silva CE, Vinhais S, Vilares M, Salgado D, Nunes S. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol*. 2020 Apr;147(2):459-463. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32108293.
 20. Coltin H, Perreault S, Larouche V, Black K, Wilson B, Vanan MI, Gupta AA, Morgenstern DA, Parkin PC, Bouffet E, Ramaswamy V. Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: A national real-world case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Aug;69(8):e29633. doi: 10.1002/pbc.29633. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289492.
 21. Cacchione A, Fabozzi F, Carai A, Colafati GS, Baldo GD, Rossi S, Diana M, Megaro G, Milano GM, Macchiaiolo M, Crocoli A, De Ioris MA, Boccuto L, Secco DE, Zama M, Agolini E, Tomà P, Mastronuzzi A. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control*. 2023 Jan-Dec;30:10732748221144930. doi: 10.1177/10732748221144930. PMID: 36598023; PMCID: PMC9830579.
 22. Baldo F, Magnolato A, Barbi E, Bruno I. Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change. *BMC Pediatr*. 2021 Feb 6;21(1):67. doi: 10.1186/s12887-021-02530-5. PMID: 33549085; PMCID: PMC7866429.
 23. Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2024 May;271(5):2379-2389. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502338.

24. Jackson S, Baker EH, Gross AM, Whitcomb P, Baldwin A, Derdak J, Tibery C, Desanto J, Carbonell A, Yohay K, O'Sullivan G, Chen AP, Widemann BC, Dombi E. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv.* 2020 Aug 8;2(1):vdad095. doi: 10.1093/noajnl/vdad095. PMID: 32939452; PMCID: PMC7486535.
25. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, Higashimori M, So K, Nishida Y. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv.* 2023 May 23;5(1):vdad054. doi: 10.1093/noajnl/vdad054. PMID: 37287695; PMCID: PMC10243862.
26. Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, Bielamowicz K, Sidhu A, Viskochil D, Weber MD, Lokku A, Smith LM, Foreman NK, Hajjar FM, McNall-Knapp RY, Weintraub L, Antony R, Franson AT, Meade J, Schiff D, Walbert T, Ambady P, Bota DA, Campen CJ, Kaur G, Klesse LJ, Maraka S, Moots PL, Nevel K, Bornhorst M, Aguilar-Bonilla A, Chagnon S, Dalvi N, Gupta P, Khatib Z, Metrock LK, Nghiemphu PL, Roberts RD, Robison NJ, Sadighi Z, Stapleton S, Babovic-Vuksanovic D, Gershon TR; ReNeu Trial Investigators; ReNeu Study Investigators. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *J Clin Oncol.* 2025 Feb 20;43(6):716-729. doi: 10.1200/JCO.24.01034. Epub 2024 Nov 8. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2025 Jan 10;43(2):239. doi: 10.1200/JCO-24-02561. PMID: 39514826; PMCID: PMC11825507.