

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 22.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-118-123

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с диэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии

Л.И. Папуша¹, А.А. Меришавян¹, М.А. Зайцева¹, В.А. Дегтярев¹, Ю.А. Алымова¹, А.Е. Друй^{1,2}, А.И. Карачунский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна,
канд. мед. наук, врач-детский онколог,
заведующая отделом оптимизации терапии
опухолей центральной нервной системы
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области (ХСО) отличаются агрессивным течением и плохим ответом на стандартные режимы химиотерапии. Диэнцефальная кахексия часто является первым и длительное время единственным симптомом инфантильных глиом ХСО, что затрудняет своевременную диагностику данного заболевания. Наличие диэнцефальной кахексии является основным неблагоприятным фактором, определяющим плохой прогноз у данных пациентов. Использование альтернативных методов лечения, в частности молекулярно-направленной терапии, является актуальным в силу ограниченной эффективности полихимиотерапии и невозможности радикального удаления опухоли. В статье описано два клинических случая инфантильных глиом ХСО с наличием химерного транскрипта *KIAA1549–BRAF*, манифестировавших диэнцефальной кахексией и не ответивших на стандартный режим химиотерапии. Назначение таргетной терапии МЕК-ингибитором (траметиниб) привело к значительному сокращению размеров опухоли и нормализации веса. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области, диэнцефальная кахексия, траметиниб

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 118–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-118-123

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 02.11.2022

Accepted 22.11.2022

Chiasmatic gliomas with diencephalic syndrome in infants: challenges in the diagnosis and treatment

L.I. Papusha¹, A.A. Merishavyan¹, M.A. Zaytseva¹, V.A. Degtyarev¹, Yu.A. Alymova¹, A.E. Druy^{1,2}, A.I. Karachunskiy¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

Correspondence:

Ludmila I. Papusha,

Cand. Med. Sci., a pediatric oncologist,
Head of the Department of Optimization
of CNS Tumor Therapy at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Infant hypothalamic-chiasmatic gliomas demonstrate aggressive behavior and poor response to chemotherapy. Diencephalic syndrome is often the first and, for a long time, the only symptom of these tumors, which leads to diagnostic delay. Diencephalic syndrome has been reported as an adverse prognostic factor in pediatric low-grade gliomas. Alternative therapies such as novel molecular targeted therapies are particularly needed for these patients. Here we report two clinical cases of infants with *KIAA1549–BRAF* rearranged hypothalamic/chiasmatic gliomas who presented with diencephalic syndrome and progressed on standard chemotherapy. Treatment with the MEK inhibitor trametinib resulted in a significant reduction in tumor size and the normalization of the weight curve in both cases. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: infant hypothalamic-chiasmatic gliomas, diencephalic syndrome, trametinib

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 118–23.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-118-123

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области (ХСО) являются наиболее неблагоприятной группой глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) у детей. Локализация в срединных структурах головного мозга делает невозможным радикальное удаление этих опухолей. Наличие диэнцефальной кахексии (ДК) у детей раннего возраста с глиомами ХСО является фактором, осложняющим течение заболевания и определяющим его неблагоприятный прогноз. Стандартом лечения пациентов

с ГНСЗ длительное время остается химиотерапия в режиме карбоплатин + винкристин, эффективность которой при инфантильных ГНСЗ срединной локализации крайне низкая. Большинство отграниченных астроцитарных глиом у детей, включая ГНСЗ ХСО, характеризуются aberrантной активацией пролиферативного сигнального пути RAS–RAF–MEK. Выявление молекулярно-генетических aberrаций, приводящих к активации данного каскада, позволяет рассматривать молекулярно-направленную терапию

как метод выбора у пациентов раннего возраста, учитывая ограниченную эффективность химиотерапии, невозможность радикального удаления опухоли и тяжелый коморбидный фон, обусловленный ДК.

Цель исследования – продемонстрировать особенности клинического течения инфантильных глиом ХСО с ДК в дебюте заболевания, а также оценить эффективность таргетной терапии у пациентов с данным заболеванием.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Пациентка С., в возрасте 4 лет была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 7 месяцев девочка перестала прибавлять в весе на фоне хорошего аппетита. Масса тела ребенка при рождении составляла 3800 г, рост 54 см, в 4 месяца масса тела – 7300 г, в 6 месяцев – 8100 г. В последующем к клинической картине присоединилась рвота, появилось истончение подкожно-жировой клетчатки. Пациентка была обследована на болезни обмена веществ (целиакия, муковисцидоз), которые не были выявлены. В возрасте 10 месяцев была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) центральной нервной системы, по результатам которой выявлены опухоль ХСО с метастазами в червь мозжечка и множественные метастазы

по оболочкам спинного мозга (*рисунок 1А*). Пациентка была направлена для хирургического лечения в НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург). Клиническая картина заболевания: признаки ДК – в возрасте 1 года масса тела – 8000 г (–0,87 SDS), рост – 72 см (–0,67 SDS), индекс массы тела (ИМТ) – 15,43 кг/м² (–0,68 SDS) на фоне нормального питания ребенка и выраженная гипонатриемия до 121 ммоль/л. Осмотр офтальмолога: острота зрения: OD = 1,0; OS = 1,0, поля зрения без особенностей (периметрия), глазное дно – без патологии. В возрасте 11 месяцев выполнена стереотаксическая биопсия опухоли ХСО, по результатам гистологического исследования верифицирована пилоцитарная астроцитома. Ребенку была инициирована специфическая химиотерапия по протоколу SIOP-LGG 2004 (карбоплатин и винкристин). Переносимость терапии была удовлетворительной, однако прибавки в весе не отмечалось (*рисунок 2*). Через 13 нед химиотерапии по данным контрольной МРТ выявлена разнонаправленная динамика первичного опухолевого очага и метастазов (уменьшение некоторых очагов, появление новых). Начата 2-я линия терапии по протоколу SIOP-LGG 2004 (цисплатин/винкристин и циклофосфан/винкристин), осложнившаяся глубокой аплазией кроветворения, энтеропатией с потерей массы тела на 400 г. По данным контрольной МРТ, проведенной после 5 циклов химиотерапии, была выявлена прогрессия заболевания (увеличение размеров метастатических очагов головного мозга). Начата 3-я линия терапии (винбластин и бевацизумаб), переносимость которой была удовлетворительной. После 42 нед терапии отмечалась стабилизация заболевания и, учитывая длительность специфической

Рисунок 1

МРТ головного мозга пациентки С. T2-взвешенные изображения: А – до начала таргетной терапии; Б – через 7 мес таргетной терапии траметинибом

Figure 1

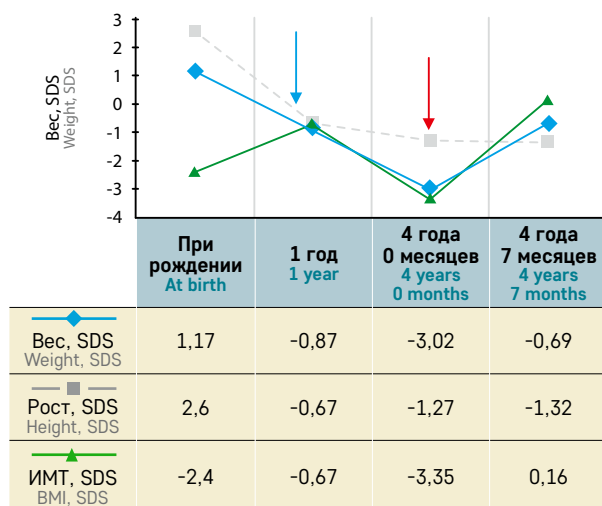
Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain of the patient S. T2-weighted images: A – before the start of targeted therapy; Б – after 7 months of the targeted therapy with trametinib



Рисунок 2

Динамика веса, роста и ИМТ (в SDS) пациентки С. Дополнительно обозначены момент постановки диагноза и старта терапии (синяя вертикальная стрелка), а также начало таргетной терапии (красная вертикальная стрелка)

Figure 2
Changes in weight, height and body mass index (BMI) (SDS) of the patient S. observed over time. In addition, the time of diagnosis and the start of treatment (a vertical blue arrow), and the start of the targeted therapy (a vertical red arrow) are indicated



терапии, было принято решение о ее завершении. Спустя 4 мес по данным контрольной МРТ выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования ХСО, в связи с чем была возобновлена терапия в составе винбластина и бевацизумаба. Положительной динамики в нутритивном статусе на фоне терапии не отмечалось. Спустя 9 мес продолжающейся терапии по данным МРТ зафиксирована прогрессия заболевания в виде увеличения размеров образования. Масса тела ребенка в возрасте 4 лет 0 мес составляла 10,9 кг (-3,02 SDS), рост - 98,5 см (-1,27 SDS), ИМТ - 11,29 кг/м² (-3,35 SDS), что соответствовало тяжелой белково-энергетической недостаточности. На данном этапе обращало на себя внимание изменившееся пищевое поведение девочки. От питания блюдами основного рациона практически полностью стала отказываться, но соглашалась на прием питательной изокалорической смеси в объеме до 750 мл/сут, что по энергетической ценности соответствовало только основному обмену (715 ккал/сут по формуле Schofield для девочек 3-10 лет). В целях обеспечения потребностей ребенка в необходимых нутриентах была установлена гастростома.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявило наличие экспрессии химерного гена *KIAA1549::BRAF* (*KIAA1549* ENST00000440172.5, экзон 16 - *BRAF* ENST00000496384.7, экзон 9) в клетках опухоли.

Учитывая неэффективность стандартных линий химиотерапии и результаты молекулярно-генетического исследования, решением врачебной комиссии была инициирована таргетная терапия МЕК-ингибитором (траметиниб) из расчета 0,032 мг/кг/сут, ежедневно, через гастростому. Из нежелательных явлений на ранних сроках терапии отмечалось развитие гипонатриемии, мукозита, панкреатита, тяжелого энтероколита с развитием кишечного кровотечения и постгеморрагической анемии, что потребовало проведения трансфузий эритроцитарной массы и временного перерыва (14 дней) в приеме препарата. В связи с вышеописанными осложнениями энтеральное питание (как самостоятельное, так и через гастростому) периодически было ограничено, потребовалось назначение дополнительного частичного (1/2 от энергии основного обмена) парентерального питания. По данным контрольной МРТ через 5 мес терапии отмечены уменьшение размеров образования ХСО на 31,5%, стабилизация по метастатическим очагам в спинном мозге, через 7 мес терапии - дальнейшее сокращение размеров опухоли до 75% (рисунк 1Б). На фоне таргетной терапии отмечалась выраженная положительная динамика в нутритивном статусе ребенка: масса тела в возрасте 4 лет 7 месяцев - 15,8 кг (-0,69 SDS), рост - 101 см (-1,32 SDS), ИМТ - 15,49 кг/м² (0,16 SDS) (рисунк 2). Зрительные функции не страдали весь период наблюдения. В настоящее время длительность продолжающейся таргетной терапии составляет 12 мес, сохраняется частичный ответ. Ребенок получает терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

Клинический случай №2

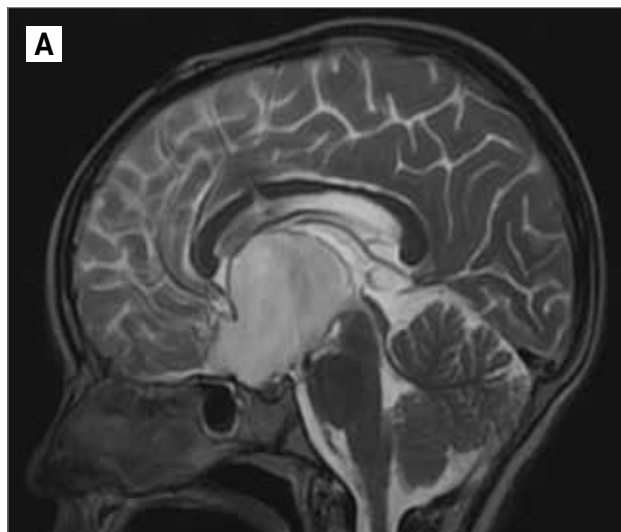
Пациентка Ц., в возрасте 4 лет 6 месяцев госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза известно, что с 8-месячного возраста у девочки отмечалась выраженная задержка прибавки веса. Масса тела ребенка при рождении составляла 3200 г, рост - 53 см, в возрасте 8 месяцев масса тела - 7400 г, в 1 год - 8200 г, в 4 года - 9000 г. Снижение аппетита не отмечено. Наблюдалась педиатром, гастроэнтерологом по месту жительства до 4 лет с диагнозом: гипотрофия, лечение не получала. В возрасте 4 лет 5 месяцев у девочки появились выраженное снижение зрения и слабость в ногах. В возрасте 4 лет 6 месяцев была выполнена МРТ центральной нервной системы, по результатам которой выявлена гигантская опухоль ХСО без признаков метастатического поражения (рисунк 3А). Направлена для хирургического лечения в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва). Клиническая картина заболевания: признаки ДК: в возрасте 4 лет 5 месяцев масса тела - 9000 г.

Рисунок 3

МРТ головного мозга пациентки Ц. T2-взвешенные изображения: А – до начала таргетной терапии; Б – через 7 мес таргетной терапии траметинибом

Figure 3

MRI of the brain of the patient Ts. T2-weighted images: A – before the start of targeted therapy; Б – after 7 months of the targeted therapy with trametinib



(–4,53 SDS), рост – 94 см (–2,57 SDS), ИМТ – 10,19 кг/м² (–4,5 SDS) на фоне самостоятельного питания ребенка блюдами основного рациона, выраженная гипонатриемия до 122 ммоль/л. Осмотр офтальмолога: двухсторонняя атрофия зрительных нервов, реакции на свет нет, глазное дно: OD – белый, артерии и вены сетчатки нормального калибра, OS – белый, артерии и вены сетчатки нормального калибра. Выполнено частичное удаление опухоли ХСО, морфологическое исследование ткани образования позволило верифицировать пилоцитарную астроцитому, молекулярно-генетический анализ – наличие экспрессии химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* (*KIAA1549* ENST00000440172.5, экзон 16 – *BRAF* ENST00000496384.7, экзон 9), аналогичного описанному в первом клиническом случае. Начата двухкомпонентная полихимиотерапия (карбоплатин и винкристин) по протоколу SIOP-LGG/2004. Через 2 нед полихимиотерапии у девочки отмечено ухудшение неврологического статуса в виде появления головной боли и рвоты. Выполнена МРТ, продемонстрировавшая признаки продолженного роста опухоли. Учитывая бурную прогрессию заболевания на фоне стандартной химиотерапии, результаты молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, решением врачебной комиссии была инициирована таргетная терапия MEK-ингибитором (траметиниб) из расчета 0,032 мг/кг/сут, ежедневно. Из нежелательных явлений терапии отмечались развитие энтероколита, кожная токсичность I степени. Пациентке проводилась комбинированная нутритивная поддержка: установлена гастростома, в которую вводились полимерные изокалорические и гиперкалорические смеси (адекватно усваивались

объемы, не превышающие 700 мл/сут), периодически требовалось подключение частичного парентерального питания (до 1/2 от энергии основного обмена), самостоятельное пероральное питание в различных объемах сохранялось на всех этапах. Отмечена положительная динамика в нутритивном статусе: масса тела ребенка в возрасте 5 лет – 14,5 кг (–1,59 SDS), рост – 99,5 см (–2,07 SDS), ИМТ – 14,65 кг/м² (–0,43 SDS) (рисунки 4). По данным контрольной МРТ через 4 мес терапии зафиксирован частичный ответ опухоли с уменьшением размеров образования на 51%, через 7 мес дальнейшее сокращение размеров опухоли до 80% (рисунки 3Б). Зрительные функции были без положительной динамики за весь период наблюдения, сохраняется амавроз. В настоящее время длительность терапии составляет 13 мес, сохраняется частичный ответ. Пациентка продолжает терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

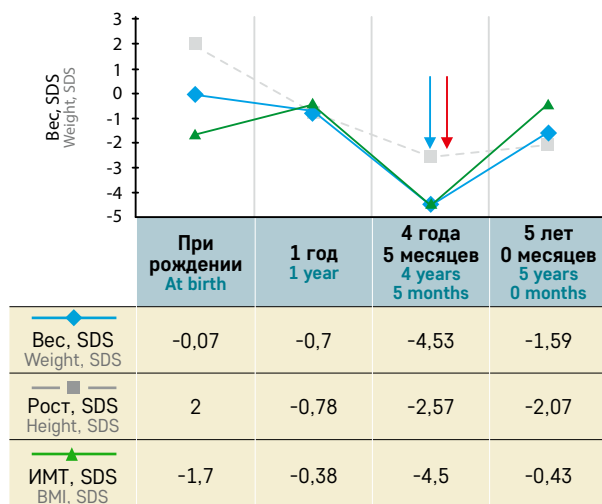
Результаты многочисленных исследований пациентов с ГНСЗ позволили идентифицировать ранний возраст (менее 1 года на момент постановки диагноза), наличие ДК в дебюте заболевания и отсутствие ответа на стандартную химиотерапию (карбоплатин-содержащие режимы) как факторы, определяющие высокий риск летальности [1, 2].

Дизнцефальный синдром (ДС) (или ДК – термин, который чаще используется в русскоязычной литературе) – это состояние, характеризующееся отсутствием прибавки в весе, подкожно-жировой клетчатки, истощением, несмотря на нормальное

Рисунок 4

Динамика веса, роста и ИМТ (в SDS) пациентки Ц. Дополнительно обозначены момент постановки диагноза и старта терапии (синяя вертикальная стрелка), а также начало таргетной терапии (красная вертикальная стрелка)

Figure 4
Changes in weight, height and BMI (SDS) of the patient Ts. observed over time. In addition, the time of diagnosis and the start of treatment (a vertical blue arrow), and the start of the targeted therapy (a vertical red arrow) are indicated



потребление калорий и удовлетворительные темпы линейного роста. Также одной из возможных причин более высокой летальности при ДК у детей младшего возраста могут быть электролитные нарушения, в частности наиболее частая из них – гипонатриемия [1].

Частота встречаемости ДС при ГНСЗ с вовлечением гипоталамических структур составляет 23% [1], чаще всего ДС встречается в течение первых 2 лет жизни. Медиана возраста детей с ДС с глиомами зрительного пути (ГЗП) составляет 16 месяцев [1].

В наших 2 случаях первые симптомы ДК появились в возрасте 7 и 8 месяцев. При этом ДК была первым и долгое время единственным симптомом заболевания, а отсутствие своевременной диагностики и позднее выполнение МРТ головного мозга у второй пациентки привело к необратимым нарушениям зрения (полной слепоте).

У обоих детей из эндокринных нарушений, помимо ДК, отмечалась выраженная гипонатриемия, требующая проведения коррекции. В нашей предыдущей работе, посвященной ГЗП с и без ДК было показано, что гипонатриемия достоверно чаще встречалась у детей с ДК [1]. Других эндокринных нарушений, характерных для локализации глиом в ХСО, таких как дефицит гормонов гипофиза (адренокортикотропного и соматотропного) и несахарный диабет [3], у описанных пациентов не наблюдалось.

У пациентов с инфантильными глиомами ХСО с наличием ДС стандартные режимы химиотерапии

демонстрируют низкую эффективность [4]. В нашей работе в первом клиническом случае отмечались многочисленные эпизоды прогрессирования заболевания, несмотря на использование различных линий химиотерапии, во втором случае на фоне химиотерапии первой линии (режим карбоплатин + винкристин) отмечался быстрый рост новообразования ХСО, позволивший сделать вывод о первичной химиорезистентности опухоли. Более агрессивное течение ГЗП у детей с ДК описано многими авторами. Rakotonjanahary и соавт. установили, что риск смерти у детей с ДК был выше в 2,8 раза, чем у детей без ДК на момент постановки диагноза [5]. Согласно данным анализа, посвященного ГЗП с ДК и без нее, в группе с ДК ($n = 60$) как 5-летняя, так и 16-летняя общая выживаемость оказались достоверно ниже ($82 \pm 5\%$ и $79 \pm 6\%$ соответственно; $p = 0,001$), чем в группе без ДК ($96 \pm 1\%$ и $93 \pm 2\%$ соответственно). Бессобытийная выживаемость была ниже у детей с ДК, чем у детей без ДК ($37 \pm 7\%$ и $62 \pm 3\%$ соответственно; $p = 0,003$) [1].

Открытие основы молекулярного патогенеза ГНСЗ – aberrантной активации сигнального каскада RAS–RAF–MEK – способствовало появлению принципиально нового метода лечения данных опухолей – таргетной терапии. Наиболее частой генетической aberrацией у пациентов раннего возраста с ГЗП является дупликация хромосомного региона 7q34, сопровождающаяся образованием химерного гена *KIAA1549::BRAF*. Частота встречаемости данной aberrации у пациентов с глиомами ХСО достигает 80%. В описанных клинических случаях был выявлен идентичный химерный ген *KIAA1549::BRAF*, экспрессия которого является основанием для назначения таргетной терапии MEK-ингибитором. В нашей стране доступным препаратом для терапии детей с ГНСЗ является траметиниб. Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с рефрактерными глиомами оценивается в настоящее время в рамках международного клинического исследования TRAM-01, результаты которого остаются неопубликованными. Использование траметиниба вне клинических исследований на небольших когортах пациентов с ГНСЗ с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* продемонстрировало высокую эффективность и удовлетворительную переносимость [6, 7]. Эффективное применение MEK-ингибиторов у пациентов с инфантильными глиомами ограничивается описанием единичных клинических случаев [4, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение MEK-ингибитора (траметиниба) нашим пациентам привело к выраженному сокра-

щению размеров опухоли, улучшению клинического состояния, в том числе к значительной прибавке в весе в обоих случаях (что можно объяснить уменьшением сдавления опухолью гипоталамической области). Стоит отметить, что, несмотря в целом на удовлетворительную переносимость терапии, на ранних сроках у обеих пациенток отмечались серьезные нежелательные явления – развитие мукозита и энтероколита. При этом в первом случае течение энтероколита осложнилось кишечным кровотечением с развитием анемии. Собственный опыт применения препарата траметиниб у пациентов с ГНСЗ свидетельствует о возможном выраженном поражении слизистых оболочек (включая эпителий желудочно-кишечного тракта и уротелий), а также кожи, обусловленном блокированием сигнального пути RAS–RAF–MEK в быстропролиферирующих

эпителиоцитах. Следует помнить, что повреждение эпителиального покрова желудочно-кишечного тракта чревато последующим развитием вторичного инфицирования и кровотечения. Возможно, наличие ДК является фактором, способствующим развитию данного осложнения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Литература

1. Валиахметова Э.Ф., Мазеркина Н.А., Папуша Л.И., Быданов О.И., Тарасова Е.М., Медведева О.А. и др. Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия. Сибирский онкологический журнал 2021; 20 (1): 34–45.
2. Gnekow A.K., Walker D.A., Kandels D., Picton S., Perilongo G., Grill J., et al. A European randomized controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low-grade glioma – a final report. Eur J Cancer 2017; 8: 206–25.
3. Martino L.D., Picariello S., Triarico S., Improda N., Spennato P., Capozza M.A., et al. Diencephalic Syndrome Due to Optic Pathway Gliomas in Pediatric Patients: An Italian Multicenter Study. Diagnostics (Basel) 2022; 12 (3): 664.
4. Miller C., Guillaume D., Dusenbery K., Clark H.B., Moertel C. Report of effective trametinib therapy in 2 children with progressive hypothalamic optic pathway pilocytic astrocytoma: documentation of volumetric response. J Neurosurg Pediatr 2017; 19 (3): 319–24.
5. Rakotonjanahary J., De Carli E., Delion M., Kalifa C., Grill J., Doz F., et al. Brain Tumor Committee of SFCE. Mortality in Children with Optic Pathway Glioma Treated with Up-Front BB-SFOP Chemotherapy. PLoS One 2015; 10: e0127676.
6. Kondyli M., Larouche V., Saint-Martin C., Ellezam B., Pouliot L., Sinnett D., et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. J Neurooncol 2018; 140 (2): 435–44.
7. Selt F., van Tilburg C.M., Bison B., Sievers P., Harting I., Ecker J., et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. J Neurooncol 2020; 149 (3): 499–510.
8. Wagner L.M., Myseros J.S., Lukins D.E., Willen C.M., Packer R.J. Targeted therapy for infants with diencephalic syndrome: A case report and review of management strategies. Pediatr Blood Cancer 2018; 65 (5): e26917.