

Gliomi nizkega gradusa pri otrocih in zdravljenje z inhibitorji MEK – prikaz primera

Pediatric low-grade gliomas and MEK inhibitors – case report

Urša Jenko, Milica Stefanović,
Barbara Faganel Kotnik, Lidija Kitanovski

Izvleček

Gliomi nizkega gradusa (*angl.* low-grade gliomas, LGG) so najpogostejši primarni tumorji v osrednjem živčnem sistemu pri otrocih. Histološko so heterogena skupina možganskih tumorjev. Najpogostejši med njimi je pilocitni astroцитom. V njihovo patogenezo je med drugim vpletena signalna pot proteinske kinaze, aktivirane z mitogenom (*angl.* mitogen-activated protein kinase, MAPK), zato je iskanje učinkovitih tarčnih zdravil z malo neželenimi učinki osrednji predmet trenutnih raziskav. V prispevku predstavljamo klinični primer dečka z neoperabilnim LGG, ki je bil slabo odziven na uveljavljene sistemske oblike zdravljenja, zato smo se odločili za tarčno zdravljenje z inhibitorjem MEK.

Ključne besede: gliomi nizkega gradusa, tarčno zdravljenje, inhibitorji MEK, otroci.

Abstract

Low-grade gliomas (LGG) are the most common primary tumours in the central nervous system in children. Histologically, they are a heterogeneous group of brain tumours. The most common of them is pilocytic astrocytoma. The signalling pathway of mitogen-activated protein kinase (MAPK) is involved in the pathogenesis of these tumours, so the search for effective targeted drugs with few side effects is the subject of current research.

This article presents a clinical case of a boy with inoperable LGG, which was poorly responsive to established systemic treatment, so he received targeted treatment with an MEK inhibitor.

Keywords: low-grade gliomas, targeted therapy, MEK inhibitors, children

Uvod

Gliomi nizkega gradusa (angl. low-grade gliomas, LGG) so heterogena skupina možganskih tumorjev. Sestavljeni so iz celic glialnega izvora, predvsem astrocitov ter oligodendrocitov. Glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization, WHO), so LGG tumorji gradusa 1 in gradusa 2 (1). V najnovejši, peti klasifikaciji WHO možganskih tumorjev, ki je izšla leta 2021, imajo pri opredelitvi bolezni poleg patohistološke slike pomembno vlogo tudi molekularnogenetske spremembe, na podlagi katerih lahko opredelimo šest tumorskih entitet, med njimi tudi difuzni gliom nizkega gradusa z okvaro signalne poti MAPK (2). Molekularnogenetsko diagnosticiranje ima tako vse večjo vlogo v klasifikaciji možganskih tumorjev pa tudi pri uveljavitvi novih možnosti zdravljenja, ki temeljijo na molekularnogenetskih spremembah v tumorju, kot je tarčno zdravljenje.

Pri otrocih in mladostnikih so LGG najpogostejši primarni tumorji v osrednjem živčnem sistemu (OŽS) in predstavljajo približno 30 % primerov. Po pogostosti jim sledijo embrionalne neoplazme ter visokomaligni gliomi (angl. *high-grade gliomas*, HGG) (1–3). Večina LGG je benignih, počasi rastočih tumorjev, ki so pri otrocih le izjemoma podvrženi maligni transformaciji. Najpogostejši je pilocitni astroцитom. Pediatrični LGG (pLGG) se lahko pojavljajo v povezavi z določenimi dednimi boleznimi, kot so nevrofibromatoza 1 in nevrofibromatoza 2 (NF 1, NF 2), tuberozna skleroza in sindrom Noonan (3).

V prispevku predstavljamo primer dečka z LGG podaljšane hrbtenjače, ki ga ni bilo mogoče v celoti kirurško odstraniti ter se je slabo odzival na uveljavljene sistemske oblike zdravljenja.

Prikaz primera

2,5-letni deček je bil sprva obravnavan v UKC Maribor zaradi mesec dni trajajočega glavobola, tortikolisa in

napredujoče desnostranske hemipareze. Družinska, perinatalna in osebna anamneza so bile brez posebnosti. Magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave in spinalnega kanala je pokazalo difuzno rastoči tumor, ki je zajemal podaljšano hrbtenjačo in medulo spinalis do ravni četrtega vratnega vretenca (C4) z edemom okolnih struktur. Opravili so delno odstranitev tumorja. Histološko so opredelili pilocitni astroцитom gradusa 1 z mutacijo *BRAF* (fuzija KIAA1549(14)-*BRAF*(9)).

Pred začetkom kemoterapevtskega zdravljenja, ki je bilo indicirano zaradi pomembnega ostanka tumorja na neugodnem mestu in zaradi kliničnih simptomov, je deček utrpel cerebralne paroksizme. Slikanje glave z računalniško tomografijo je pokazalo obstruktivni hidrocefalus, zato je bila vstavljena ventrikuloperitonealna drenaža. Nadaljevanje zdravljenja je potekalo na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike UKC Ljubljana. Po okrevanju je pričel s kemoterapijo (KT) po shemi SIOP LGG 2004, ki vključuje zdravljenje z vinkristinom in karboplatinom. Zaradi alergijske reakcije na citostatik karboplatin v 25. tednu zdravljenja je nadaljnje zdravljenje potekalo po prilagojeni LGG shemi, ko je namesto karboplatina deček prejemal izmenjaje ciklofosamid in cisplatin. Po približno letu in pol je zaključil KT zdravljenje po prilagojeni shemi SIOP LGG 2004. Čeprav je bilo z MRI po zaključku KT ugotovljeno pomembo izboljšanje stanja (Slika 1), se je ostanek tumorja hitro pričel povečevati. Slikovna preiskava 6 mesecev po zaključku zdravljenja je pokazala napredovanje bolezni na ravni prehoda medule oblongate v vratno hrbtenjačo. Dodatno je šlo za razsoj bolezni vzdolž dorzalnega dela medule do ravni C2, kjer je bil opisan tudi droben nodul. Ker ni bilo jasne poslabšanja nevrološkega stanja, smo se odločili, da dečka spremljamo.

S kontrolnim MRI 15 mesecev po zaključku KT je bilo potrjeno dodatno napredovanje bolezni. Uvedeno je bilo KT zdravljenje drugega reda z vinbla-

stinom. Med zdravljenjem z vinblastinom je bolezen dodatno napredovala (Slika 1). Ob tem deček ni imel novonastalih kliničnih težav. Novih odstopanj v nevrološkem statusu z izjemo že prej prisotne diskretne hemipareze desno ni bilo. Ponovno kirurško zdravljenje zaradi umeščenosti tumorja in s tem povezanim visokim tveganjem za pooperativne zaplete ni bilo izvedljivo.

Po konzultaciji s centri v tujini smo glede na mutacijo *BRAF* v tumorju (fuzija KIAA1549(14)-*BRAF*(9)) uvedli tarčno zdravljenje (angl. *mitogen-activated protein kinase*) z inhibitorjem MEK trametinibom (Mekinist®) v odmerku 0,025 mg/kg teže enkrat dnevno per os. Po uvedbi tarčnega zdravljenja je prišlo do postopnega umika tumorja na več zaporednih MRI, predvsem na ravni cervikomedularnega prehoda z manj okolnega edema, manj intenzivno pa je bilo tudi obarvanje tumorja s kontrastnim sredstvom. Po priporočilih za ukinitvev zdravljenja s tarčnimi zdravili smo po dveh letih zdravljenja s trametinibom zaključili.

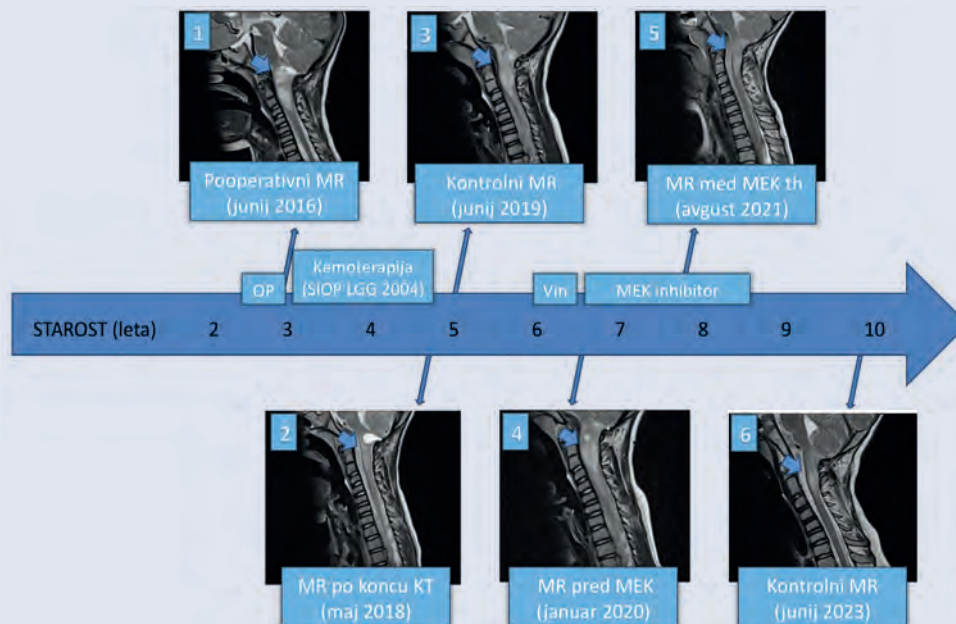
V šestih mesecih po uvedbi trametiniba so se postopno pojavili pričakovani neželeni učinki tarčnega zdravljenja v smislu vztrajajoče paronihije na palcih nog. Deček je potreboval lokalno oskrbo, vključno s klinastim izrezom nohtov na nožnih palcih, ter dodatno nego kože zaradi srbečih in pekočih eritematoznih žarišč v področju kolenskih kotanj ter aksil.

Kontrolno MRI glave več kot leto dni po ukinitvi trametiniba ni pokazala bistvene dinamike tumorja v primerjavi z MRI glave šest mesecev pred ukinitvijo tarčnega zdravljenja, kar je kazalo na stagnacijo bolezni (Slika 1).

Razpravljanje

Standard obravnave otrok z LGG

Zdravljenje izbire pLGG je kirurška odstranitev tumorja, če je mogoča. Z odstranitvijo želimo pridobiti tki-



SLIKA 1: SHEMATSKI PRIKAZ ZDRAVLJENJA IN REDNEGA SPREMLJANJA Z MRI GLAVE IN VRATNE HRBTENICE. LEGENDA: MRI – MAGNETNORESONANČNO SLIKANJE GLAVE IN VRATNE HRBTENICE, OP – KIRURŠKO ZDRAVLJENJE, KT – KEMOTERAPIJA PO SHEMI SIOP LGG 2004, VIN – VINBLASTIN, INHIBITOR MEK – TRAMETINIB.

FIGURE 1: SCHEMATIC VIEW OF TREATMENT AND FOLLOW-UP WITH MRI OF THE HEAD AND CERVICAL SPINE.

vo za histopatološko diagnosticiranje ter čimbolj radikalno odstraniti tumor brez povzročitve nevroloških okvar. Določeni pLGG z *BRAF* mutacijami po začetni hitri rasti spontano preidejo v fazo upočasnjene rasti in zelo redko maligno transformirajo, zato v primeru rezidualnega tumorja in odsotnosti pomembnih kliničnih simptomov dodatno specifično onkološko zdravljenje ni potrebno. V tem primeru otroka spremljamo klinično in z rednimi kontrolnimi MRI (1).

Če je pLGG umeščen supratentorialno (kiazma, hipotalamus) ali v možganskem deblu (najpogostejše v podaljšani hrbtenjači), je torej slabše dostopen oz. nedostopen, kirurški poseg pa je povezan z resnimi tveganji (okvara vida, endokrinološke posledice zaradi okvare osi hipotalamus-hipofiza, okvara možganskih živcev, hemipariza itd.) (4).

Zdravljenja z obsevanjem (angl. *radiotherapy*, RT) se pri otrocih zaradi morebitnih poznih posledic (kognitivni upad, endokrinološke okvare, vaskulo-

patije, maligna transformacija ostanka tumorja) izogibamo. Gre za kronično bolezen, pri kateri moramo upoštevati obdobje kasnejše ponovne rasti. Pri kirurško nedostopnih tumorjih, relapsu tumorja, napredovanju bolezni ali težki funkcionalni okvari (npr. pomembne okvare vida pri optičnih gliomih) se zato najprej poslužujemo KT zdravljenja (1, 4, 5).

Izbira KT prvega reda je odvisna od geografske umeščenosti centra, v katerem se izvaja zdravljenje. V Sloveniji uporabljamo nemško shemo zdravljenja, ki uporablja kemoterapevtika vinkristin in karboplatin. V Severni Ameriki pLGG zdravijo po shemi, ki zajema monoterapijo z vinblastinom, ki smo jo kot zdravljenje drugega reda predpisali našemu bolniku, a se žal ni izkazala kot učinkovita. Razmeroma redko za zdravljenje pLGG uporabljamo kombinacije s tiogvaninom, prokarbazinom, lomustinom in vinkristinom. Zadnje kombinacije zaradi možnih alkilirajočih učinkov in tveganja sekundarnih rakov nikoli ne predpišemo bolnikom z NF1 (1, 5, 6). Neželeni učinki standardne KT

so mielosupresija in imunosupresija, periferna nevropatija, ototoksičnost, neplodnost, sekundarni raki ter potreba po centralnem venskem dostopu in z njim povezana možnost okužb (6). Pri napredovanju ali relapsu bolezni uporabimo ponavljajoče se KT režime ali se poslužujemo tarčnega zdravljenja, če z molekularnogenetskimi preiskavami tumorskega materiala dokažemo somatske mutacije (1, 7).

Način delovanja tarčnega zdravljenja pLGG

Že vrsto let raziskujejo somatske genetske spremembe v tumorjih, ki so odgovorne za tumorigenezo. Ena izmed signalnih poti, za katero menijo, da je odgovorna za tumorigenezo pri več kot tretjini rakov, je signalna pot MAPK (8).

Signalna pot MAPK, poznana tudi kot Ras-Raf-MEK-kinaza, regulirana z zunajceličnim signalom (angl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK), je veriga znotrajceličnih beljakovin, ki ima pomembno vlogo pri proliferaciji, diferenciaciji, apoptozi in angiogenezi

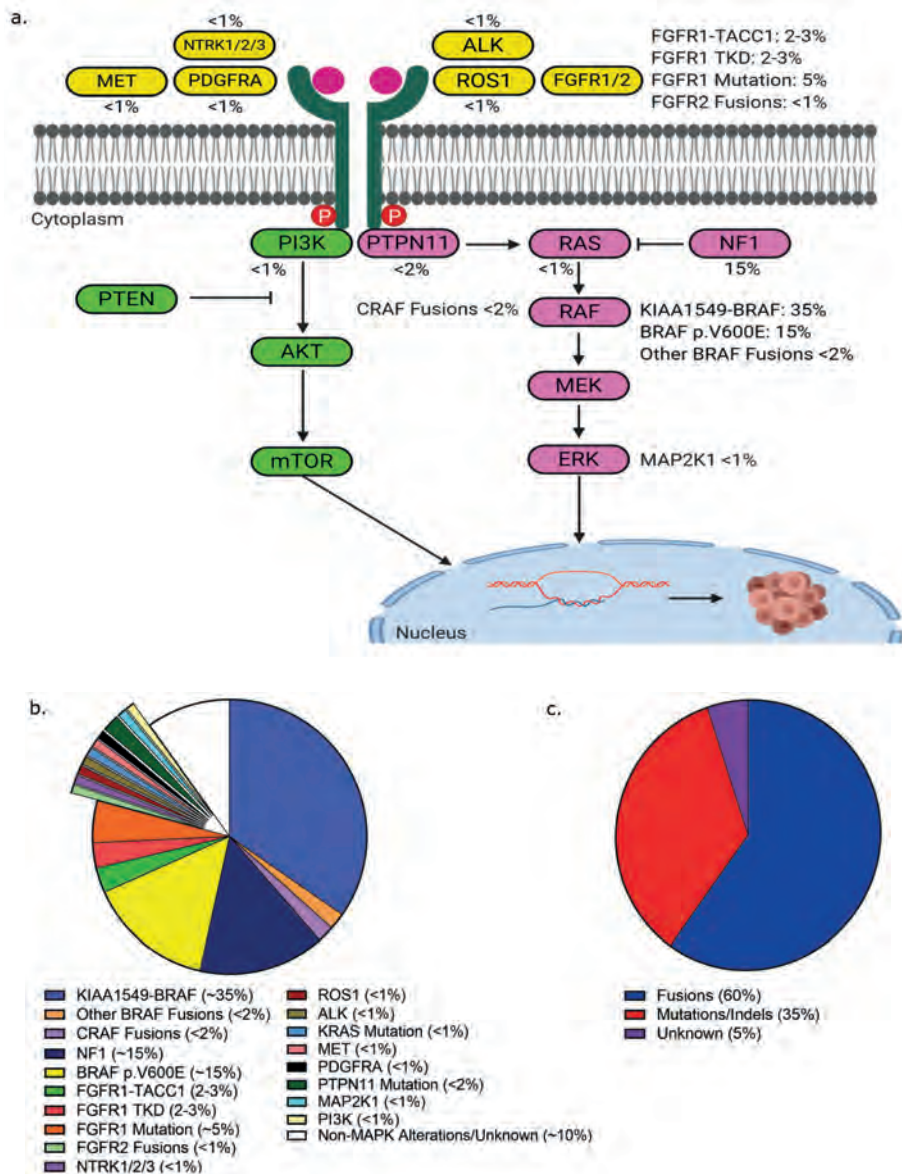
od ravni receptorja tirozinske kinaze do transkripcijskih in presnovnih efektorjev/tarč. Okvara katere koli komponente v signalni poti MAPK lahko vodi do nenadzorovane celične rasti in nastanka tumorja (8).

Najpogostejše **somatske genetske spremembe** pLGG so povezane z aktivacijo onkogenega *BRAF* (angl. *B-Raf proto-oncogene*). Pri fuziji KIAA1549-BRAF je izgubljena negativna regulatorna domena N-terminala BRAF molekule, kar se odraža v povečani aktivaciji signalne poti RAS/MAPK. Opređeljena je pri večini pilocitnih astrocitomov in pri tumorjih zadnje možganske kotanje, medtem ko jo pri pLGG opredelimo pri 30–40 % primerov. Ker se načeloma pojavlja pri dobro omejenih lezijah (pilocitni astrocitom) in na kirurško dostopnih mestih (mali možgani), je napoved izida pri tumorjih s KIAA1549-BRAF ugodna. Če dokažemo spremembe, je v pomoč pri postavitvi diagnoze in odločanju o načinu zdravljenja (9).

Druga najpogostejša genetska sprememba je točkasta aktivirajoča mutacija *BRAF* p.V600E, ki je prisotna pri 10–20 % vseh pLGG. Ta sprememba v primerjavi s KIAA-BRAF fuzijo ni tako dobro omejena na histološko entiteto ali na lokacijo (6, 9).

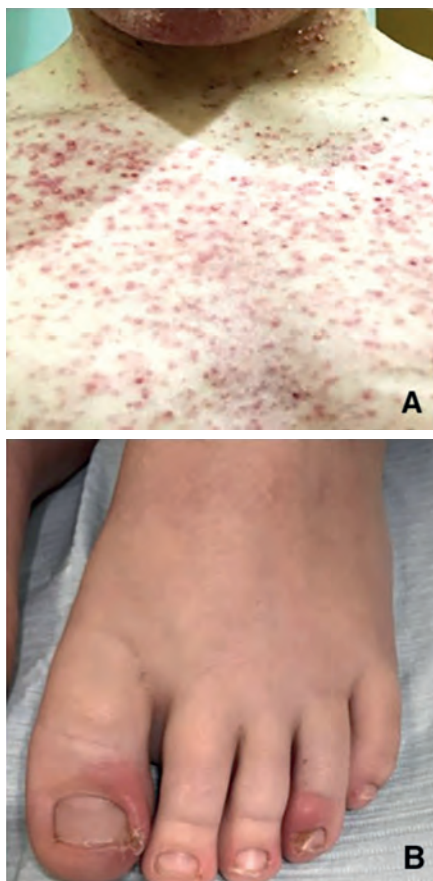
Ostale somatske genetske spremembe, ki so vpletene v signalno pot MAPK in dodatno potrjujejo njeno vpletenost v patogenezo pLGG, so med drugim onkogeni za NF1, receptor za fibroblastni rastni dejavnik (angl. fibroblast growth factor receptor 1 protein, FGFR1), mutacije v genu *K-RAS* (angl. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene*, KRAS) in receptor tirozinske kinaze nevrotrofnega faktorja (angl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*, NTRK) (6, 9).

Iskanje učinkovitih tarčnih zdravil v signalni poti MAPK z malo neželenimi učinki je prednostni cilj trenutnih in prihodnjih raziskav na področju zdravljenja otrok z LGG (4). Inhibitorji MEK, med katere uvrščamo trametinib in selume-



SLIKA 2: A. SHEMATSKI PRIKAZ SPREMEMB NA SIGNALNI POTI RAS/MAPK, KI SO BILE ODKRITE PRI PLGG; B. POGOSTOST POSAMEZNIH ALTERACIJ NA SIGNALNI POTI RAS/MAPK PRI PLGG NA RAVNI POPULACIJE; C. VRSTA GENET-SKE SPREMEMBE MED PLGG. (PRIREJENO PO RYALL ET AL. 2020 (7).)

FIGURE 2: A. SCHEMATIC REPRESENTATION OF CHANGES IN THE RAS/MAPK SIGNALING PATHWAY DETECTED IN PLGG. B. FREQUENCY OF INDIVIDUAL ALTERATIONS IN THE RAS/MAPK SIGNALING PATHWAY IN PLGG AT THE POPULATION LEVEL. C. GENETIC CHANGES IN POOL OF PLGG (ADAPTED FROM RYALL ET AL. 2020 (7)).



SLIKA 3. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z INHIBITORJI MEK, DERMATOLOŠKI SIMPTOMI; A. AKNEIFORMNI IZPUŠČAJ, B. PARONIHIIJA PRSTOV NA NOGI. (PRIREJENO PO KLESSE, 2020 (10).)

FIGURE 3: SIDE EFFECTS OF MEK INHIBITORS, DERMATOLOGICAL SYMPTOMS, A. ACNEIFORM RASH, B. PARONYCHIA OF THE TOES (ADAPTED FROM KLESSE 2020 (10)).

tinib, so oralni inhibitorji, ki imajo za tarčo beljakovine MEK 1/2 na signalni poti MAPK ter z njihovo inaktivacijo kontrolirajo rast, deljenje in širjenje rakavih celic (6, 8).

Prvo poročilo o inhibitorjih MEK je bila molekula PD098059 leta 1995. Leta 2013 je ameriška zvezna Uprava za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila trametinib za zdravljenje melanoma. Štiri leta kasneje je sprva FDA, nato pa tudi Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA), odobrila trametinib v kombinaciji z dabrafenibom za zdravljenje BRAF-mutiranega nedrobnoceličnega pljučnega raka. Leta 2019 je FDA odobrila selumetinib za zdravljenje pleksiformnih neurofibromov pri otrocih z NF1, leta 2021 pa ga je odobrila tudi EMA (6). Manoharan in sodelavci so leta 2020 objavili rezultate manjšega retrospektivnega pregleda zdravljenja otrok z rekurentnim/progresivnim LGG, ki so že prejeli eno ali več vrst zdravljenja (6), in poročali o učinkovitosti trametiniba (6). Dombi in sodelavci so leta 2016 prikazali učinkovitost selumetiniba pri pediatričnih pleksiformnih neurofibromih (pNF) pri otrocih z NF1. Tumorji so se pri več kot 70 % bolnikov v povprečju zmanjšali za več kot 20 %. Ugoden odziv na zdravljenje so kasneje prikazali še v fazi II klinične raziskave SPRINT, ko so poročali o izboljšanju motoričnih sposobnosti in zmanjšanju bolečine (10).

Hill in sodelavci so leta 2020 objavili pregled tekočih kliničnih raziskav o vplivu različnih vrst zdravljenja na gliome optične poti. Pod okriljem Evropskega združenja za pediatrično onkologijo (angl. *European Society for Paediatric Oncology*, SIOPE) pripravljajo raziskavo LOGGIC, v kateri bodo primerjali učinke standardne kemoterapije in zdravljenja s trametinibom kot zdravljenjem prvega reda pri pLGG (11). DAY101 je oralni inhibitor pan-RAF, njegovi varnost in učinkovitost pri pLGG z znano okvaro BRAF pa ugotavljajo v raziskavi FIREFLY-1 (ClinicalTrials.gov number, NCT04775485).

V randomizirani, odprti globalni raziskavi, v katero bo vključen tudi KOO-HO Pediatrične klinike v Ljubljani, bodo primerjalno preučevali učinkovitost in varnost med monoterapijo z DAY101 ter klasično kemoterapijo pri pLGG z mutacijo *RAF* (ClinicalTrials.gov number, NCT05566795).

Pričakovani neželeni učinki

Z razvojem novih zdravil se soočamo tudi z novim spektrom neželenih učinkov. Inhibitorji MEK so zdravila, ki jih uživamo oralno, zdravljenje pa poteka doma. Zato je pomembno, da so tudi izbrani zdravniki otrok, ki se zdravijo s tovrstnimi zdravili, seznanjeni z možnimi neželenimi učinki. **Čeprav inhibitorje MEK** otroci večinoma dobro prenašajo, se lahko pojavljajo blažji ali hujši neželeni učinki, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja in na compliance pri zdravljenju. Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavljajo v 60 % primerov, so **dermatološki** (paronihija, razlivni izpuščaji – makulozni, papulozni, akneiformni, srbeča in suha koža, delna alopecija ipd.) in se običajno pojavijo v prvih dveh tednih po uvedbi zdravljenja. Z ustreznim sistemskim oziroma lokalnim zdravljenjem lahko težave uspešno nadzorujemo, zato ukinjanje zdravljenja z inhibitorji MEK ni potrebno (10).

Kardiološki neželeni učinki so redki (7–10 %). Opisujejo brezsimptomno zmanjšanje iztisne frakcije. Ogroženi so predvsem otroci z že opredeljenim podaljšanjem dobe QTc, aritmijo ali hipertenzijo (10). **Med oftalmološkimi neželenimi učinki** (10–20 %) navajajo suhe oči, srbeče oči, retinopatijo in odstop mrežnice (< 1 %).

V različnih kliničnih raziskavah so opisali še posamezne redke neželene učinke, kot so krvavitev, tromboza, zapleti na področju prebavil (slabost, bruhanje, zapora črevesa, okvara jeter) in pnevmonitis (10). Zaradi možnih neželenih učinkov zdravljenja je predviden protokol spremljanja otrok, ki so deležni tarčnega zdravljenja.

V obdobju, ko je odprta možnost natančnejšega molekularnogenetskega diagnosticiranja pLGG in novih oblik zdravljenja, na Pediatrični kliniki v Ljubljani delujeta Pediatrični radio-loško-onkološki konzilij ter Konzilij za nevrokutane bolezni, na katerih razpravljamo o individualnih indikacijah glede dodatnih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. V obravnavo so vključeni nevrolog, onkolog, radio-terapevt, genetik, psiholog ter po potrebi tudi nevrokirurg, maksilofacialni kirurg, ortoped in radiolog. Zato je pomembno, da je vsak otrok s sumom na tumorsko spremembo ali genetsko stanje, ki pomeni nagnjenost k razvoju tumorjev, pred morebitnim kirurškim posegom ali začetkom diagnostičnih in terapevtskih postopkov predstavljen na enem izmed konzilijev zaradi mnenja glede optimalnih načinov diagnosticiranja spremljanja in zdravljenja teh otrok.

Zaključek

Z novimi dognanji na področju molekularnogenetskih vzrokov pLGG se odpirajo nove možnosti zdravljenja. Trenutne klinične raziskave bodo poleg večje učinkovitosti tarčnega zdravljenja prispevale tudi spoznanja o spremljajočih neželenih učinkih. Ker je pLGG bolezen, ki jo bo ob sodobni obravnavi preživel vedno več otrok, moramo opredeliti morebitne pozne učinke zdravljenja te kronične bolezni. Zaenkrat optimalno trajanje zdravljenja z inhibitorji MEK za doseg optimalnega kliničnega učinka še ni znano. Glede na naravo pLGG bo verjetno potrebno večletno zdravljenje, ki bi ga teoretično lahko varno prekinili v obdobju, ko pričakujemo naravno upočasnitev rasti LGG (tj. v pozni adolescenci oziroma zgodnji odrasli dobi). Prav tako še ne vemo, kako dolga bo remisija po ukinitvi zdravljenja s tarčnimi zdravili. Pri našem bolniku smo se odločili za redno klinično sledenje in kontrolna MRI glave na 3–6 mesecev, v adolescenci pa pričakujemo naravno upočasnitev rasti.

V primeru ponovnega napredovanja bolezni bi najverjetneje ponovno uvedli zdravljenje s trametinibom, eventualno z oralnim inhibitorjem pan-RAF.

Ker je razvoj tarčnega zdravljenja pLGG šele na začetku, lahko pričakujemo, da bomo v prihodnje kljub dejstvu, da se številni pLGG glede na dosedanje izkušnje odzivajo na monoterapijo, uporabljali kombinacije obstoječih tarčnih zdravil oziroma kombinacije terapevtskih učinkovin zunaj signalne poti MAPK. Spekter možnih neželenih učinkov tovrstnih načinov zdravljenja kot tudi število otrok, deležnih zdravljenja, bo verjetno vse večji, zato bo bistvenega pomena, da so pediatri na vseh ravneh zdravstvene oskrbe otrok z njimi čim bolj seznanjeni.

Literatura

1. Collins KL, Pollack IF. Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancers* 2020; 12(5): 1152.
2. Bale TA, Rosenblum MK. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Pathol* 2022; 32: 13060.
3. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(21): 2370–7.
4. Kitanovski L, Rajič V, Jazbec J. Novosti v otroški onkologiji. Onkološki vikend 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut 2019: 95–111.
5. De Blank P, Bandopadhyay P, Kogan HD, Fouladi M, Fangusaro J. Management of Pediatric Low Grade Glioma. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(1), 21–7.
6. Manoharan N, Choi J, Chordas C, Zimmerman MA, Scully J, Clymer J et al. Trametinib for the treatment of recurrent/progressive pediatric low-grade glioma. *J Neurooncol* 2020; 149: 253–62.
7. Selt F, van Tilburg CM, 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. Cheng Y, Tian H. Current Development Status of MEK Inhibitors. *Molecules* 2017; 22(10): 1551.
9. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 30.
10. Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, Rosser T, Schorry E, Ullrich N et al. The use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities. *The Oncologist* 2020; 25: 1109–16.
11. Hill CS, Devesa SC, Ince W, Borg A, Aquilina K. A systematic review of ongoing clinical trials in optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst* 2020; 36: 1869–86.

Urša Jenko, dr. med.

Osnovno zdravstvo Gorenjske,
Zdravstveni dom Jesenice,
Jesenice, Slovenija

Milica Stefanović, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Bohoričeva 20, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: milica.stefanovic@kclj.si

doc. dr. Barbara Faganel Kotnik, dr. med.

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in
Katedra za pediatrijo, Medicinska
fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Lidija Kitanovski, dr. med.

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

prispelo / *received*: 25. 5. 2023
sprejeto / *accepted*: 11. 9. 2023

Jenko U, Stefanović M, Faganel Kotnik B, Kitanovski L. Gliomi nizkega gradusa pri otrocih in zdravljenje z inhibitorji MEK – prikaz primera. *Slov Pediatr* 2023; 30(3): 131–136. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2023-3-03>.