



· 论 著 ·

尼妥珠单抗联合放化疗治疗儿童脑干胶质瘤的临床研究

朱传营, 蒋马伟, 周仁华, 陆冬青, 周 晴

上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科, 上海 200092

[摘要] 背景与目的: 儿童脑干胶质瘤预后差, 生存期短, 严重威胁儿童生命。大多数神经胶质瘤表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 过表达, 而尼妥珠单抗是专门针对EGFR的治疗性药物, 探讨该药联合放化疗对儿童脑干胶质瘤的疗效和不良反应。方法: 作为开放式随机对照单中心研究, 选取2010年1月—2014年12月在上海交通大学医学院附属新华医院就诊的经影像学或病理学检查证实的儿童脑干恶性肿瘤20例, 分为3组, 第1组7例, 尼妥珠单抗联合放化疗; 第2组7例, 放化疗; 第3组6例, 单纯放疗。结果: 应用尼妥珠单抗者仅4例出现血液学毒性, 2例恶心, 1例发热, 均为 I / II 级。第1组至第3组的中位总生存期 (overall survival, OS) 依次为11.6、9.7和7.1个月, 3组生存曲线的差异有统计学意义 (Log-rank $P=0.008$)。第1组至第3组的中位OS依次为12.1、8.1和5.8个月, 3组生存曲线的差异有统计学意义 (Log-rank $P=0.0152$)。高级别患者接受尼妥珠单抗治疗者中位OS为12.1个月, 而未接受尼妥珠单抗治疗者中位OS为7.1个月, 生存曲线的差异有统计学意义 ($P=0.0119$)。对部分缓解 (partial remission, PR) 率的统计学分析显示, 各组差异均无统计学意义。结论: 尼妥珠单抗联合放化疗对儿童脑干胶质瘤患儿具有良好的疗效, 能显著地改善患儿预后和延长生存期, 但该结果需要在更大样本的研究中进行验证。

[关键词] 儿童脑干胶质瘤; 尼妥珠单抗; 放疗; 化疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.09.008

中图分类号: R739.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)09-0730-06

Clinical study of nimotuzumab combined with chemoradiotherapy in the patients with pediatric brain stem gliomas ZHU Chuanying, JIANG Mawei, ZHOU Renhua, LU Dongqing, ZHOU Qing (Department of Oncology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Correspondence to: ZHOU Qing E-mail: zhouqing02@xinhumed.com.cn

[Abstract] **Background and purpose:** The prognosis of brain stem glioma in children is poor, which is a serious threat to children's lives. Most gliomas are overexpressed with epidermal growth factor receptor (EGFR), and nimotuzumab is a therapeutic drug specifically binding to EGFR. This study was to investigate the efficacy and toxicity of nimotuzumab in combination with chemoradiotherapy in patients with brain stem gliomas in children. **Methods:** From January 2010 to December 2014, 20 children with brain stem glioma confirmed by imaging or pathology in Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were randomly divided into 3 groups. Seven patients with brain stem glioma in group 1 were treated with nimotuzumab combined with chemoradiotherapy. Seven patients in group 2 were treated with radiotherapy and chemotherapy, and 6 patients in group 3 were treated with radiotherapy alone. **Results:** The hematological toxicity occurred in only 4 cases, nausea in 2 cases and fever in 1 case, and all of which were grade I / II. The median overall survival (OS) for group 1, 2 and 3 was 11.6, 9.7 and 7.1 months, respectively. There was a significant difference in survival curve among the three groups (Log-rank $P=0.008$). The median OS of high grade gliomas for group 1, 2 and 3 was 12.1, 8.1 and 5.8 months, respectively. There was a significant difference in survival curve among the three groups (Log-rank $P=0.0152$). The median OS was 12.1 months in the patients with high-grade glioma treated with nimotuzumab and 7.1 months without nimotuzumab. The difference between the two survival curves was statistically significant ($P=0.0119$). Partial remission (PR) rates showed no statistical significant difference in this study. **Conclusion:** Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy can significantly improve the prognosis and prolong overall survival of children

通信作者: 周 晴 E-mail: zhouqing02@xinhumed.com.cn

with brain stem glioma. However, the results need to be verified in a study with larger sample size.

[Key words] Brain stem glioma in children; Nimotuzumab; Radiotherapy; Chemotherapy

脑干肿瘤多见于儿童，发病高峰年龄为6~10岁，占儿童颅脑肿瘤的10%~20%，其中90%为胶质瘤，在美国每年有350~400例新发病例^[1]。脑干胶质瘤分为脑干内弥漫型、局限型和外生型。局限性肿瘤主要见于中脑、脑桥（向背侧外生性生长者）及延髓，而脑桥肿瘤绝大多数呈浸润性生长，侵及整个桥脑和邻近组织。病理学上多为神经胶质瘤，其中以星形细胞瘤和极性成胶质细胞瘤较为多见。80%~90%脑干胶质瘤患儿为高级别脑胶质瘤，病程短、进展快，常在较短时间（数周至数月）内即引起严重的脑干症状。由于肿瘤所处部位外科手术切除极其困难，甚而手术被认为是禁忌，手术常为活检术^[2-3]。目前，儿童脑干胶质瘤治疗主要采用以放疗为主的联合治疗，但其疗效仍然难以令人满意^[4]。特别是弥漫型脑干胶质瘤，2年生存率仅10%，5年生存率低于1%^[5]。对于该病的治疗，依然值得进一步研究。

尼妥珠单抗（nimotuzumab）是全球第1个以表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）为靶点的人源化单克隆抗体类药物，能够竞争性结合EGFR，阻断其下游信号转导通路，从而抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化、促进细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成。此类药物具有靶向性强、特异性高和不良反应轻等特点，并能增强放化疗的治疗效果^[6]。尼妥珠单抗已用于多种成人肿瘤如头颈部鳞癌、食管癌等并取得了一定的疗效，但在脑干肿瘤尤其是儿童脑干肿瘤中的研究较少。本研究拟用尼妥珠单抗联合放化疗治疗儿童脑干胶质瘤，以探讨其疗效和不良反应。

1 资料和方法

1.1 患者遴选及分组

这是一项开放性随机对照的探索性单中心临床研究，所有病例均在上海交通大学医学院附属新华医院接受治疗。所有入选患儿均满足如下纳入和排除标准，并由其家属或法定监护人签署知情同意书。本研究始于2010年1月，直至2014

年12月完成所有20例儿童脑干胶质瘤患儿入组。具体分组如下：第1组7例，尼妥珠单抗联合放化疗；第2组7例，放化疗；第3组6例，单纯放疗。

1.2 纳入标准

2010年1月—2014年12月在上海交通大学医学院附属新华医院就诊的经影像学或病理学检查证实患有脑干恶性肿瘤的儿童患者，合计20例预计生存时间大于4周，体能状态卡氏评分 ≥ 60 分；临床检查项目包括：MRI（结合磁共振波谱中Cho/Cr、NAA/Cho），临床内科和神经学检查，心电图（无严重心律失常），血清分析、肝脏和肾脏功能测试（中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，血清肌酐水平为正常值上限，血清胆红素水平小于正常上限的2倍）。

1.3 排除标准：

① 患有其他严重疾病或以前存在严重的身体问题；② 前期行抗肿瘤治疗，如化疗、免疫治疗、放射治疗；③ 前期使用过重组人源或鼠源抗体或对抗体具有过敏反应；④ 有严重的过敏史或过敏体质的患者；⑤ 急性感染难以控制者；⑥ 有经常性呕吐或存在影响药物口服的情况；⑦ 前期参加过其他临床试验。

1.4 治疗方法与疗效评估

第1组，尼妥珠单抗联合放化疗：尼妥珠单抗 $150 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{周}$ ，静脉滴注，共6周；随后每2周1次直至疾病进展（progressive disease, PD）；放疗采用常规分割、调强放射治疗， $1.8 \text{ Gy}/\text{次}$ ，总剂量为 $52.2 \text{ Gy}/29\text{次}/6\text{周}$ ；化疗用替莫唑胺， $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，口服，每天1次，连续5 d，后停药至第28天，为第1个疗程；第2至第8个疗程，替莫唑胺 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，每天1次，连续5 d，同样以28天为1个疗程。第2组，放疗联合化疗；第3组，单纯放疗。后两组放射及化疗药物剂量和用法与第1组相同。

在第6、10、22、34、46周进行MRI检查以评价肿瘤治疗即期疗效及患者全身状况。肿瘤治疗效果根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）修订标准：完全缓解

(complete remission, CR) 定义为连续扫描或磁共振增强显示肿瘤消失, 类固醇消失, 神经苷酯稳定或升高; 部分缓解 (partial remission, PR) 定义为超过1个月以上连续扫描或磁共振扫描显示肿瘤体积减少 $\geq 50\%$, 类固醇稳定或降低, 神经苷酯稳定或升高; PD 定义为连续扫描或磁共振扫描显示肿瘤体积增加 $\geq 25\%$, 神经苷酯恶化, 类固醇稳定或升高。其他情况都归为疾病稳定 (stable disease, SD) [7]。对出院患者进行定期随访和复查, 以总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 作为长期疗效评估指标。

1.5 不良反应

用药后观察患者是否存在发热寒战、恶心呕吐、低血压、定向障碍、氨基转移酶、肌酐升高等药物相关不良反应, 并根据CTCAE 3.0版标准进行评估 [8]。

1.6 统计学处理

应用SAS v9.2和SPSS 18.0进行统计分析, 计

量资料进行频数分析及 χ^2 检验, 计数资料进行方差分析, 生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线, 生存曲线间的差异进行Log-rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

患儿中位年龄6岁 (2~8岁), 男性9例, 女性11例。其中影像学诊断9例 (45%): 低级别星形细胞瘤4例 (20%), 高级别星形细胞瘤5例 (25%); 活检或手术部分切除病理学诊断11例 (55%): 脑干胶质母细胞瘤2例 (10%), 星形细胞瘤Ⅱ级2例 (10%), Ⅲ级3例 (15%), Ⅲ~Ⅳ级2例 (10%), Ⅳ级2例 (10%)。诊断为高级别胶质瘤14例 (70%), 低级别胶质瘤6例 (30%)。尼妥珠单抗用药的中位时间为23周 (2周~11个月)。替莫唑胺辅助治疗的中位疗程为7个月 (2~9个月)。患儿基本情况、治疗及疗效详见表1。

表 1 患者基本情况、治疗及疗效情况

Tab. 1 Basic information, treatment and curative effect in the patients

Group	Age/ year	Gender	Diagnosis	Karnofsky performance status	Nimotuzumab	Course of adjuvant chemotherapy temozolomide	OS/ month	PFS/ month	Curative effect
Nimotuzumab+ chemoradiotherapy	4	Female	Glioblastoma	70	25	8	11.6	11.1	PR
	7	Male	High-grade glioma	60	21	7	10.8	9.3	SD
	6	Male	Astrocytoma grade Ⅲ	70	26	8	12.5	11.8	PR
	2	Male	Astrocytoma grade Ⅲ-Ⅳ	80	21	7	9.5	9.2	PR
	8	Female	Low-grade glioma	90	23	8	10.8	10.3	PR
	6	Female	High-grade glioma	80	21	7	9.8	9.4	SD
	6	Female	Astrocytoma grade Ⅲ	60	25	8	12.1	11.3	PR
Chemoradiotherapy	6	Male	High-grade glioma	60	-	5	7.1	6.9	PR
	5	Female	Low-grade glioma	70	-	8	11.2	10.8	SD
	7	Female	Astrocytoma grade Ⅳ	80	-	6	8.3	8.0	SD
	3	Male	Astrocytoma grade Ⅲ-Ⅳ	60	-	6	8.1	7.8	PR
	6	Male	Astrocytoma grade Ⅱ	60	-	7	9.7	8.5	PR
	8	Male	Low-grade glioma	70	-	7	10.6	9.2	PR
	6	Female	Low-grade glioma	90	-	7	9.1	9.0	SD
Radiotherapy	4	Female	Astrocytoma grade Ⅲ	80	-	-	6.3	6.1	SD
	5	Female	Astrocytoma grade Ⅳ	60	-	-	5.0	4.8	PR
	7	Male	Glioblastoma	70	-	-	5.1	5.0	SD
	7	Female	Astrocytoma grade Ⅱ	70	-	-	7.1	6.8	PR
	5	Female	High-grade glioma	80	-	-	5.0	4.9	SD
	8	Male	High-grade glioma	90	-	-	5.8	5.7	PR

2.2 不同治疗方法对OS、PFS和疗效的影响

尼妥珠单抗组联合放化疗组、放化疗组和单纯放疗组患儿的中位OS分别为11.6、9.7和7.1个月；其生存曲线之间的差异性经Log-rank检验提示差异有统计学意义（ $P=0.0008$ ）。进一步对该3条曲线进行析因分析，发现第1组与第2组间差异无统计学意义（ $P=0.0836$ ），第1组与第3组间（ $P=0.0050$ ）以及第2组与第3组间（ $P=0.0134$ ）差异有统计学意义。3组的PFS分别为10.3、8.6和5.6个月，第1组PFS显著高于第2组和第3组，其两两之间的差异均有统计学意义（ P 均 <0.01 ）。3组的PR率分别为71.4%、57.1%和50.0%，其间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

2.3 不同级别脑干胶质瘤对预后的影响

根据治疗分组的资料，在第1组和第3组各有1例低级别胶质瘤患者，而第2组有4例低级别胶质瘤患者。在不考虑治疗方法的情况下，6例低级别和14例高级别脑干胶质瘤的中位OS分别为10.6和11.6个月，两组生存曲线有交叉，Log-rank检验显示差异无统计学意义（ $P=0.6994$ ）。低级别与高级别两组疾病控制率的差异也无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

对14例高级别脑干胶质瘤进行统计分析，3组患儿的中位OS分别为12.1、8.1和5.8个月。对3组生存曲线进行比较，差异有统计学意义（ $P=0.0152$ ）。析因分析提示第1组与第2组之间（ $P=0.0269$ ）以及第一组与第三组之间（ $P=0.0496$ ）差异有统计学意义，而第2组与第3组之间的差异无统计学意义（ $P=0.1569$ ）。对三组之间疾病控制率进行Fisher确切概率检验，差异无统计学意义（ $P=0.8002$ ）。

对这14例高级别脑干胶质瘤患者是否接受尼妥珠单抗治疗进行分组，即第1组（尼妥珠单抗组）与另外两组的合并组（非尼妥珠单抗组）进行比较，前者中位PFS和中位OS分别为11.3和12.1个月；后者分别为6.9和7.1个月；两组生存曲线分析，结果显示，PFS（ $P=0.0119$ ）和OS（ $P=0.0119$ ）差异均有统计学意义。两组疾病控制率比较采用Fish确切检验，差异无统计学意义

（ $P=0.6270$ ）。

2.4 不良反应

所有患儿都出现放疗引起的Ⅲ/Ⅳ级脱发。第1组中，血液毒性反应4例，恶心2例，均为Ⅰ/Ⅱ级不良反应。第1组7例患者共接受尼妥珠单抗155次，仅1例出现发热（38.2℃）并于次日好转，无低血压、定向障碍、氨基转移酶、肌酐升高等不良反应出现。没有患儿出现皮疹和过敏反应，也无患儿因为不良反应不能耐受而终止治疗，没有发现Ⅲ/Ⅳ级不良反应。

3 讨 论

本研究通过对20例脑干胶质瘤患儿所采用的不同治疗方法的治疗效果进行分析，发现尼妥珠单抗联合放化疗对儿童脑干胶质瘤患者有良好的疗效，其生存期优于单纯放射治疗者。能显著改善患者预后和延长生存期，且无严重不良反应。

儿童脑干胶质瘤以预后差为主要特征。虽然脑干包括间脑、桥脑和延髓3个部分，但临床上发现脑干胶质瘤更好发于脑桥。由于桥脑为呼吸中枢，因而施行脑干胶质瘤切除术具有很大的风险^[9]。手术有时仅取活检以明确病理学诊断。有相当多的患儿仅依赖影像学（包括CT、MRI等）进行诊断。本组研究中45%的患者仅依靠影像学确诊，而有55%的患者得到病理学检查证实。在世界各地有关儿童脑干胶质瘤的诊断也有相类似的比例仅依赖于影像学检查进行诊断^[1-2, 9]。在治疗上主要采用放化疗等手段。但是治疗效果并不理想，预后和生存期没有获得显著改善^[10-12]。

脑干肿瘤以神经胶质细胞瘤多见，胶质瘤中又以星形细胞瘤和多形性胶质母细胞瘤多见。本研究有病理学检查证实的11例患者中，9例为星形细胞瘤，2例为胶质母细胞瘤，与文献及书籍中的报道相符合^[2-3]。有文献报道，弥漫型脑干胶质瘤EGFR过表达率达66%^[13]。通常情况下肿瘤细胞EGFR过表达预示肿瘤预后差，但恰恰是这类患者最适合于应用抗EGFR单克隆抗体类药物如尼妥珠单抗。本研究虽然没有对脑干胶质瘤组织进行免疫组织化学EGFR表达的检测，

但从治疗结果来看, 似乎应用尼妥珠单抗提高了放疗及替莫唑胺对脑干胶质瘤的作用, 据此推测EGFR过表达也是肿瘤的特征之一。EGFR过表达还与肿瘤细胞对放化疗的抗拒相关, 应用尼妥珠单抗即可与肿瘤细胞的EGFR相结合, 从而有效地消除EGFR的这一作用。

尼妥珠单抗用于儿童弥漫型脑干胶质瘤的Ⅱ和Ⅲ期临床研究率先在德国进行^[14-15], 在其Ⅲ期临床研究中, 9.8%的神经胶质瘤患者病灶PR, 65.8%的患者SD, 中位PFS为5.9个月, 中位OS为9.7个月^[15]。本研究的结果与上述Ⅲ期临床研究结果非常接近, 应用尼妥珠单抗联合放化疗组中位OS达11.6个月, 放化疗组为9.7个月, 而单纯放疗组为7.1个月。Kebudi等^[16]的一项多中心回顾性研究分析了含尼妥珠单抗的治疗方法治疗24例儿童弥漫型脑干胶质瘤, 其中对7例为PD的患者换用尼妥珠单抗治疗, 中位OS达12个月(7~42个月), 1年和2年OS分别达42.9%和14.3%。在新近诊断的患者中, 中位OS为11个月(3~35个月), 1年和2年生存率分别为35.3%和11.8%。这些患者对尼妥珠单抗加化疗能耐受, 无明显的不良反应。本研究对高级别的脑干胶质瘤患者应用尼妥珠单抗治疗者中位OS为12.1个月, 而没有用尼妥珠单抗治疗者中位OS仅为7.1个月, 差异有统计学意义, 且不良反应能为患者所耐受, 说明尼妥珠单抗是治疗脑干胶质瘤的有效方法。本研究从近期疗效的最好治疗效果来看, 尼妥珠单抗联合放化疗组PR率比较高, 达71.4%, 放化疗组为57.1%, 而单纯放疗组为50.0%。

本研究还应该考虑另外一个影响因素, 那就是胶质瘤的分级, 在尼妥珠单抗联合放化疗组、放化疗组和单纯放疗组分别有1例、4例和1例低级别的胶质瘤。通常情况下高级别的胶质瘤的治疗效果远低于低级别的胶质瘤^[17], 可以想象如果不同级别的胶质瘤在分组时比较均衡的话, 其结果应该更能突显尼妥珠单抗治疗儿童脑干胶质瘤的效果。在进行生存分析时同样应考虑不同级别的胶质瘤对患者预后的影响。本研究20例儿童脑干胶质瘤中有6例为低级别, 14例为高级

别, 中位PFS分别为9.2和11.1个月。高级别的脑干胶质瘤PFS反而略高于低级别者, 这主要是由于低级别的胶质瘤主要分布在放化疗组(4/6, 66.7%), 而其他两组仅各占1例, 而放化疗组的所有病例的中位生存期介于尼妥珠单抗组和单纯放疗组之间, 因此出现肿瘤分级与生存期倒置的原因是由于低级别的胶质瘤在研究人群中的分布过于集中于放化疗组的缘故。研究也显示出尼妥珠单抗在治疗低级别脑干胶质瘤的有效性。

多项临床研究表明, 尼妥珠单抗联合放化疗或放化疗在治疗神经胶质瘤包括脑干胶质瘤方面显示出良好的疗效^[4-6, 14-16], 本组研究结果与上述文献报道是吻合的。本研究在对高级别脑干胶质瘤的分析中可见尼妥珠单抗直接影响高级别儿童脑干胶质瘤治疗的预后; 尼妥珠单抗组在OS和PFS都显著优于非尼妥珠单抗组。

尼妥珠单抗在国内外用于治疗神经胶质瘤包括儿童脑干胶质瘤已有数年之久, 不良反应较为轻微, 易于为患者耐受。本组研究中共有7例患儿接受尼妥珠单抗治疗, 先后共用药155次, 仅1例患者出现发热, 4例患者出现Ⅰ/Ⅱ级血液毒性反应, 所有患者顺利完成治疗。虽然尼妥珠单抗都与放化疗联合应用, 与放化疗相比并没有明显增加不良反应。上述结果充分说明尼妥珠单抗的安全性, 即使重复使用患儿也耐受良好, 这和其他研究结果相符^[4-6]。

到目前为止, 脑干胶质瘤仍是儿童肿瘤中死亡率较高的疾病。随着肿瘤学、神经科学、分子生物学、化学治疗学、放射治疗学、靶向治疗学及免疫治疗学等研究的进展, 可以预见不久的将来对该疾病的治疗效果会得到进一步提高。通过检测EGFR基因扩增、EGFR过表达水平来预测患者对尼妥珠单抗的反应, 从而可以有的放矢地应用尼妥珠单抗治疗对该药敏感的小儿脑干胶质瘤, 有效地提高总体生存期, 延缓肿瘤的复发和转移。本研究由于临床病例数相对较少, 而且还存在病理学分级在各组间的分布不均的因素, 因而有必要在今后增加病例数量, 可能的话建议开展多中心研究以验证本研究的结果, 为提高儿童脑干胶质瘤治疗水平提供客观科学的依据。

[参 考 文 献]

- [1] KHALID S I, KELLY R, ADOGWA O, et al. Pediatric brainstem gliomas: a retrospective study of 180 patients from the SEER database [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2019, 54(3): 151–164.
- [2] HASSAN H, PINCHES A, PICTON S V, et al. Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(1): 13–20.
- [3] 中华医学会神经外科学分会肿瘤学组, 脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识编写委员会. 脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(3): 217–229.
- [4] 汪洋, 盛晓芳, 潘力, 等. 单纯放疗和放化疗综合治疗弥漫内生型脑干胶质瘤的前瞻性研究 [J]. *肿瘤*, 2010, 30(12): 1042–1047.
- [5] VANAN M I, EISENSTAT D D. DIPG in children—what can we learn from the past? [J]. *Front Oncol*, 2015, 21(5): 237.
- [6] SOLOMON M T, MIRANDA N, JORRÍN E, et al. Nimotuzumab in combination with radiotherapy in high grade glioma patients: a single institution experience [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(5): 504–509.
- [7] 白洁, 程霄, 程敬亮, 等. 中枢神经系统肿瘤分类解读 [J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(12): 1000–1005.
- [8] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAEv3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176–181.
- [9] JANSEN M H, VAN VUURDEN D G, VANDERTOP W P, et al. Diffuse intrinsic pontine gliomas: a systematic update on clinical trials and biology [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(1): 27–35.
- [10] PACKER R J, GURNEY J G, PUNYKO J A, et al. Long term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7): 3255–3261.
- [11] FINLAY J L, ZACHAROULIS S. The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical and futuristic perspective [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(3): 253–266.
- [12] PACKER R J. Progress and challenges in childhood brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(3): 239–242.
- [13] BALLESTER L Y, WANG Z, SHANDILYA S, et al. Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(9): 1357–1364.
- [14] BODE U, BUCHEN S, WARMUTH-METZ M, et al. Final report of a phase II trial of nimotuzumab in the treatment of refractory and relapsed high-grade gliomas in children and adolescents [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18_suppl): 2006.
- [15] BODE U, WINDELBERG M, MASSIMINOM et al. Phase III trial of nimotuzumab for the treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas in children and adolescents [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15_suppl): 2058.
- [16] KEBUDI R, CAKIR F B, BAY S B, et al. Nimotuzumab-containing regimen for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas: a retrospective multicenter study and review of the literature [J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(1): 83–89.
- [17] POLLACK I F, AGNIHOTRI S, BRONISCHER A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 23(3): 261–273.

(收稿日期: 2019-05-08 修回日期: 2019-08-21)