

再程放疗联合 CDK4/6 抑制剂治疗儿童复发弥漫内生型脑桥胶质瘤的真实世界研究



全文二维码

赖名耀¹ 李少群¹ 李娟¹ 胡清军¹ 周江芬¹ 艾茹玉¹ 黄丽君¹ 苏一博¹
于晓军² 蔡林波¹

¹ 广东三九脑科医院肿瘤综合诊疗科, 广州 510515; ² 暨南大学附属第一医院影像中心, 广州 510632

通信作者: 蔡林波, Email: cailinbo999@163.com

【摘要】 目的 分析儿童复发弥漫内生型脑桥胶质瘤 (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) 再程放疗的疗效, 初步探讨再程放疗同步联合瑞博西尼对 DIPG 患儿预后的影响。 **方法** 本研究为回顾性研究, 以 2021 年 5 月至 2023 年 5 月广东三九脑科医院肿瘤科接受再程放疗联合 (或不联合) 瑞博西尼治疗的复发 DIPG 患儿为研究对象, 根据国际肿瘤化疗药物通用不良反应术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.0 版, 评价再程放疗联合瑞博西尼治疗的疗效及不良反应。采用 Kaplan-Meier 法计算患儿生存时间, 采用 Log-rank 检验比较再程放疗联合或不联合瑞博西尼患儿的生存情况差异。 **结果** 共纳入 18 例 DIPG 患儿, 男 5 例、女 13 例, 中位年龄 7.0 岁, 其中 7 例采用再程放疗同步瑞博西尼治疗。首程放疗与再程放疗的中位间隔时间为 9.0 个月。再程放疗后 64.3% (9/14) 肢体乏力、62.5% (5/8) 言语不清、50% (3/6) 行走不稳症状改善。再程放疗后 77.8% (14/18) 的患儿肿瘤体积缩小。18 例患儿再程放疗后中位生存期为 4.7 个月, 中位总生存期为 18.6 个月。再程放疗联合瑞博西尼组与未联合瑞博西尼组的总中位生存期 (17.2 个月比 18.9 个月)、再程放疗后中位生存期 (6.2 个月比 5.4 个月) 差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.714、0.390)。7 例接受瑞博西尼同步治疗的患儿中, 3 例 (42.9%) 出现血液系统不良反应, 分别为 CTCAE 1、2、3 级。 **结论** 再程放疗可改善儿童复发 DIPG 的临床症状, 延长生存时间。同步瑞博西尼治疗并不能改善患儿生存时间, 且增加治疗毒性。

【关键词】 弥漫内生型脑桥胶质瘤; 再程放疗; 瑞博西尼; 外科手术; 儿童

基金项目: 广州市科技计划项目 (202201011741)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310016-008

A real-world study of reirradiation plus CDK4/6 inhibitors in treating recurrent pediatric diffuse intrinsic pontine glioma

Lai Mingyao¹, Li Shaoqun¹, Li Juan¹, Hu Qingjun¹, Zhou Jiangfen¹, Ai Ruyi¹, Huang Lijun¹, Su Yibo¹, Yu Xiaojun², Cai Linbo¹

¹ Department of Neuro-Oncology, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510515, China; ² First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding author: Cai Linbo, Email: cailinbo999@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of reirradiation (re-RT) for recurrent pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) in China and preliminarily explore the impact of concurrent re-RT with ribociclib on the prognosis of DIPG patients. **Methods** A total of 18 children with recurrent DIPG who received re-RT with or without ribociclib were recruited from Department of Oncology, Guangdong Sanjiu Brain Hospital from May 2021 to May 2023. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0) was utilized for evaluating the occurrences of adverse reactions. Kaplan-Meier method was employed for calculating overall survival and Log-rank for examining the survival difference between two groups. **Results** There were 5 boys and 13 girls with a median age of 7.0 years. Seven patients received concurrent reirradiation and ribociclib. Median interval between upfront radiotherapy and re-RT was 9.0 months. Among well-documented patients, 64.3% (9/

14) had relieved extremity weakness, 62.5% (5/8) had improvement in slurred speech, 50% (3/6) had better walking instability and 77.8% (14/18) had tumor regression. Median survival was 4.7 months from a start of re-RT to death and overall median survival 18.6 months from an initial diagnosis. No significant difference existed in median overall survival (17.2 months vs. 18.9 months) or median survival from a start of re-RT to death (6.2 months vs. 5.4 months) in patients receiving re-RT plus ribociclib as compared with those without ribociclib, with *P* values of 0.714 and 0.390, respectively. Among 7 children receiving concurrent re-RT and ribociclib, 3 patients (42.9%) experienced hematological adverse events of CTCAE grade 1, 2 and 3. **Conclusions** Re-RT may improve clinical symptoms and prolong survival time in children with recurrent DIPG. Concurrent re-RT and ribociclib therapy not only don't improve survival but also increase toxicity in children with DIPG.

【Key words】 Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; Reirradiation; Ribociclib; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Guangzhou Municipal Commission of Science and Technology (202201011741)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310016-008

儿童脑干肿瘤占 0~14 岁儿童神经系统肿瘤的 13.3%, 以胶质瘤为主, 其中 80% 为弥漫内生型脑桥胶质瘤 (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), 预后极差, 超过 90% 的患儿在确诊后 2 年内死亡^[1-2]。放射治疗仍是当前 DIPG 的标准治疗方案, 除此之外可选择的治疗手段非常有限, 尤其肿瘤复发后可选治疗手段少之又少, 临床亟需寻找有效治疗手段改善患儿预后^[3-4]。研究发现 DIPG 的发生与体细胞突变、基因扩增导致肿瘤相关信号通路失调有关, 早在 2011 年 Paugh 等^[5]报道约 30% 的 DIPG 含有控制视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, RB) 磷酸化的细胞周期调控基因扩增, 而且在 H3 组蛋白基因 (*H3K27M*) 突变 DIPG 中比例更高, 导致细胞周期从生长期 (G1 期) 向 DNA 复制期 (S 期) 转变的检查点失调^[5-7]。

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent Kinase 4/6, CDK4/6) 是细胞周期重要调节因子之一, CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 形成复合物, 使 RB 磷酸化, 进而释放转录因子腺病毒 E2 启动子结合因子 (adenovirus E2 promoter-binding factor, E2F), 促进细胞从 G1 期进入 S 期, CDK4/6 抑制剂可以靶向 CDK4/6, 从而阻滞细胞周期, 体外研究显示 CDK4/6 抑制剂有效抑制 DIPG 肿瘤细胞生长, 不仅阻断 G1/S 转变, 还可阻断其他致癌靶点 (如 MYC 等)^[5,8-9]。CDK4/6 抑制剂已成为 DIPG 靶向治疗的潜在治疗手段和研究热点, 且放疗同步 CDK4/6 抑制剂抗的肿瘤作用优于放疗后序贯使用 CDK4/6 抑制剂, 并且在转移性乳腺癌治疗中放疗联合 CDK4/6 抑制剂的有效性及安全性已得到证实^[10-13]。瑞博西尼是 CDK4/6 抑制剂的代表性药物。本研究旨在报告儿童复发弥漫内生型脑桥胶

质瘤再程放疗的疗效, 并评估再程放疗联合同步瑞博西尼治疗儿童弥漫内生型脑桥胶质瘤的安全性及有效性。

资料与方法

一、临床资料

本研究为回顾性研究, 以 2021 年 5 月至 2023 年 5 月广东三九脑科医院肿瘤科接受再程放疗的复发 DIPG 患儿为研究对象, 共纳入 18 例患儿, 其中 7 例在再程放疗期间同步瑞博西尼治疗。收集所有患儿年龄、性别、组织病理分型、*H3K27M* 基因突变情况、影像学特征、症状、生存时间、放疗和化疗情况等。病例纳入标准: ①影像学或病理学检查确诊为 DIPG 且既往已接受放射治疗; ②年龄 ≤ 18 岁; ③影像学及临床诊断为肿瘤复发: 影像学资料包括颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 平扫 + 增强、磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)、磁共振扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振动脉自旋标记成像 (arterial spin labeling, ASL) 等功能性磁共振检查; 肿瘤复发被定义为临床 (神经学) 恶化, 需要重新使用类固醇或增加类固醇剂量, 并经 MRI 证实; ④首程放疗与再程放疗间隔时间 ≥ 3 个月。排除标准: ①临床及影像资料不全; ②再程放疗未完成。本研究经过广东三九脑科医院伦理审查委员会批准 (2024-01-005), 患儿家属均知情并签署知情同意书。

二、再程放疗计划及系统治疗

再程放疗计划: ①采用 Brainlab 计划系统, 进行 CT 与 MRI 融合图像并在 MRI 上勾画靶区, 肿瘤

靶区(gross tumor volume, GTV)定义为 T2-FLAIR 序列图像上的异常信号区域,通过三维重建计算体积大小,并将其定义为整个肿瘤体积,计划靶区(planning target volume, PTV)定义为 GTV 外扩 2 mm; ②再程放疗采用 6 MVX 线,使用调强放射治疗技术进行治疗; ③处方剂量:19.8 ~ 30.6 Gy/11 ~ 17 f,其中 1 例 21.6 Gy/12 f, 16 例 23.4 Gy/13 f, 1 例 28.8 Gy/16 f^[14-15]。再程放疗期间行系统治疗:7 例再程放疗期间同步行 CDK4/6 抑制剂瑞博西尼治疗,瑞博西尼剂量为 350 mg · m⁻² · d⁻¹,后续根据患儿及家属意愿决定是否行维持治疗。见表 1。

三、疗效评价

①再程放疗后评价患儿临床症状,包括头痛、头晕、呕吐、肢体乏力、言语不清、吞咽困难、眼球运动异常等肿瘤相关症状。②再程放疗后肿瘤体积变化。③生存分析:随访方式包括电话、微信及门诊随访。末次随访时间为 2023 年 7 月 1 日,总生存期(overall survival, OS)定义为 MRI 确诊时间至死亡时间,再程放疗后生存期定义为再程放疗开始时间至死亡的时间。④毒副作用评价:根据(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE),出现血液系统 4 级不良反应将暂停治疗。

四、统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计分析。分类变量以频

数、构成比表示,两组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。不服从正态分布的连续型变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验比较两组间生存情况差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

18 例中男 5 例、女 13 例,中位年龄 7 岁。其中 5 例通过影像学及临床症状确诊,2 例脑脊液活检提示 $H3F3A$ 阳性而确诊,11 例经病理检查确诊。经病理检查确诊的 11 例中,10 例为 $H3K27M$ 突变所致弥漫中线胶质瘤。18 例首程放射治疗剂量为 50.4 ~ 54 Gy/28 ~ 30 f。见表 1。

再程放疗前 14 例有肢体乏力症状,再程放疗后 9 例(64.3%)症状改善,4 例(28.6%)症状无改善,1 例(7.1%)症状加重;再程放疗前 8 例有言语不清症状,再程放疗后 5 例(62.5%)症状改善,2 例(25%)症状无改善,1 例(12.5%)症状加重;再程放疗前 6 例有行走不稳症状,再程放疗后 3 例(50%)症状改善,2 例(33.5%)症状无改善,1 例(16.7%)症状加重;再程放疗后 2 例头痛及 1 例夜间吃语症状均缓解。

表 1 18 例 DIPG 患儿临床资料及再程放疗细节

Table 1 Clinical characteristic and re-RT parameters of 18 DIPG children

序号	病理	H3K-27M	两程放疗间隔时间(月)	再程放疗剂量(Gy)	再程放疗同步治疗
1	/	/	14.5	23.4	瑞博西尼
2	间变性星形细胞瘤	阴性	18.4	23.4	维莫德吉
3	/	/	12.0	23.4	瑞博西尼
4	/	阳性	8.8	23.4	TMZ + 安罗替尼
5	/	阳性	9.6	23.4	瑞博西尼
6	弥漫中线胶质瘤	阳性	7.5	23.4	瑞博西尼
7	弥漫中线胶质瘤	阳性	10.5	23.4	瑞博西尼
8	弥漫中线胶质瘤	阳性	6.0	23.4	瑞博西尼
9	弥漫中线胶质瘤	阳性	7.7	23.4	/
10	/	/	11.4	23.4	瑞博西尼
11	弥漫中线胶质瘤	阳性	23.7	28.8	TMZ + BEV
12	弥漫中线胶质瘤	阳性	9.9	23.4	/
13	/	/	11.3	23.4	/
14	/	/	7.2	21.6	/
15	弥漫中线胶质瘤	阳性	11.2	23.4	/
16	弥漫中线胶质瘤	阳性	4.3	23.4	BEV
17	弥漫中线胶质瘤	阳性	7.4	23.4	尼妥珠单抗 + PD-1
18	弥漫中线胶质瘤	阳性	14.6	23.4	TMZ

注 /:无相应资料; DIPG:弥漫内生型脑桥脑质瘤; TMZ:替莫唑胺; BEV:贝伐珠单抗

18 例中,14 例(77.8%)再程放疗后 GTV 体积缩小,2 例(11.1%)再程放疗后 GTV 体积无明显变化,2 例(11.1%)再程放疗后 GTV 体积增大。其中同步瑞博西尼组 GTV 缩小 6 例(6/7),未同步瑞博西尼组 GTV 缩小 8 例(8/11),差异无统计学意义($P=1.000$)。

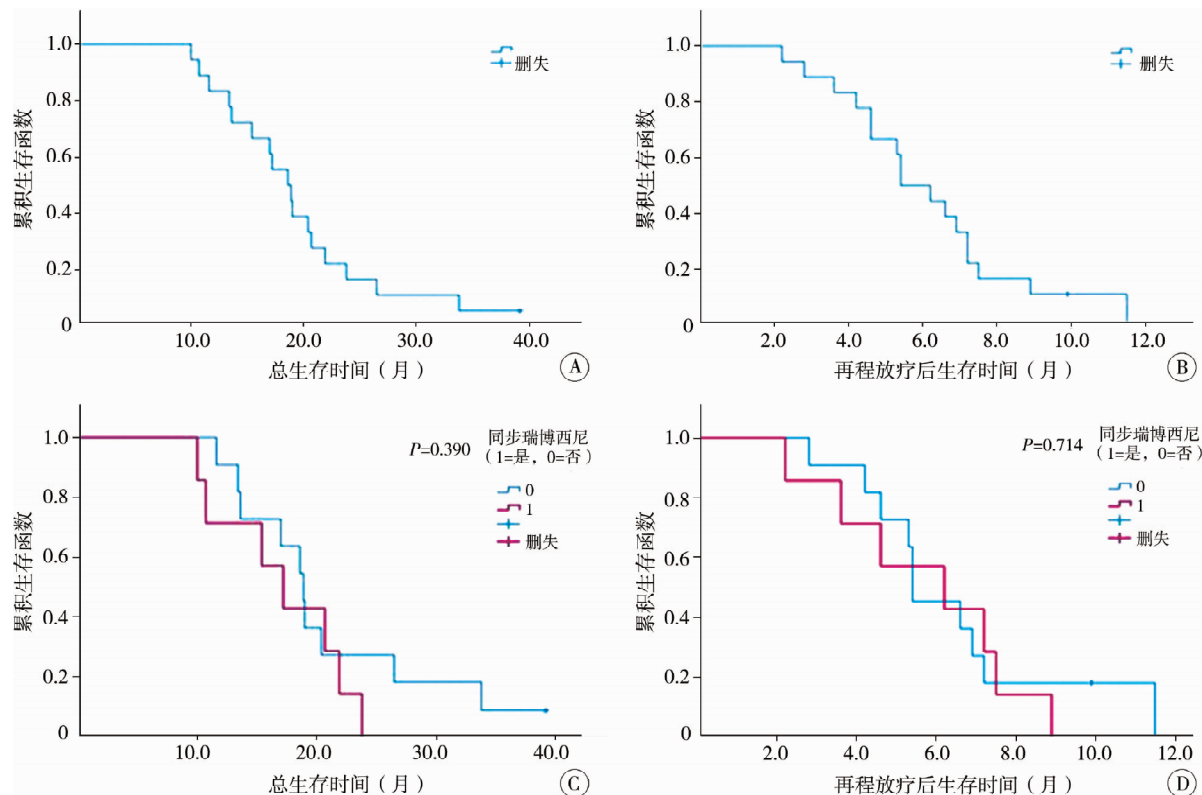
随访截至 2023 年 7 月 1 日,无一例失访,随访时间为 18.7(10.0,39.2)个月,首次放疗与再程放疗的间隔时间为 9.0(3.0,22.0)个月。18 例总中位生存时间 18.6 个月,再程放疗后中位生存时间 5.4 个月;其中再程放疗同步瑞博西尼组 7 例中位生存时间为 17.2 个月,未同步瑞博西尼组 11 例中位生存时间为 18.9 个月,差异无统计学意义($P=0.390$);再程放疗同步瑞博西尼组 7 例患儿再程放疗后中位生存时间为 6.2 个月,未同步瑞博西尼组 11 例患儿再程放疗后中位生存时间 5.4 个月,差异无统计学意义($P=0.714$),见图 1。图 2 为 1 例患儿初诊放疗及再程放疗前后的肿瘤影像学变化。

7 例再程放疗同步瑞博西尼患儿中,3 例(42.9%)出现血液系统不良反应,主要为白细胞下

降,分别为 CTCAE 分级 1、2、3 级。

讨论

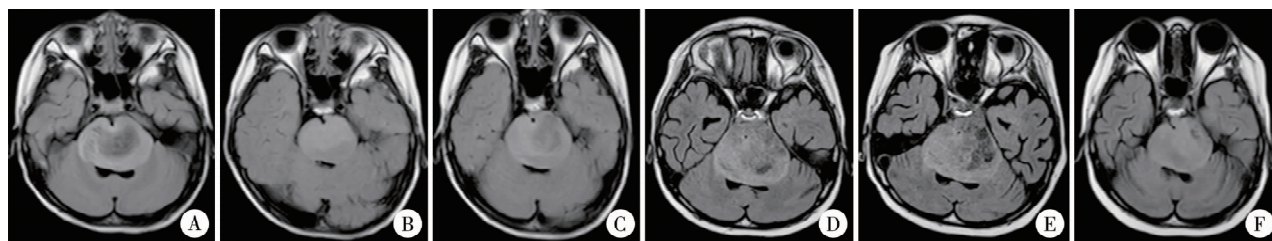
虽然针对 *H3K27M* 突变的 ONC201 靶向治疗药物、针对双唾液酸神经节苷脂蛋白(Disialoganglioside, GD2)的嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CART)的免疫治疗及针对腺病毒 Tasadenoturev(DNX-2401)的溶瘤病毒治疗为 DIPG 治疗带来曙光,但 DIPG 仍是一类极具挑战的儿童神经肿瘤疾病,放射治疗仍然是当前儿童 DIPG 的标准治疗方案^[16-19]。2020 年 Tinkle 等^[20]报道采用常规分割放射治疗方案,2 周左右即可改善患儿临床症状,其中改善颅神经症状的中位剂量为 16.2 Gy/9 f,改善长束征症状的中位剂量为 19.8 Gy/11 f,改善小脑症状的中位剂量为 21.6 Gy/12 f,放疗结束时 85.4% 的患儿颅神经症状、80.8% 的患儿长束征症状、87.9% 的患儿小脑症状得到不同程度改善。北京天坛医院报道数据显示未经治疗的 DIPG 中位生存期仅 3.6 个月,接受标准放疗患儿的中位生存时间为 9.1 个月^[19]。因此,



注 A:18 例 DIPG 患儿总生存曲线; B:18 例 DIPG 患儿再程放疗后生存曲线; C:同步瑞博西尼对总生存时间的影响; D:同步瑞博西尼对再程放疗后生存时间的影响; DIPG:弥漫内生型脑桥胶质瘤

图 1 儿童复发弥漫内生型脑桥胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)患儿生存曲线图

Fig. 1 Survival curves of 18 DIPG children



注 A:首程放疗前颅脑 MRI 诊断为弥漫内生型脑桥胶质瘤; B:放疗后 1 个月 MRI 显示肿瘤缩小; C:首程放疗后 5 个月肿瘤进展; D:再程放疗前 MRI; E:再程放疗结束后 MRI 显示病灶略有缩小;再程放疗后 2 个月病灶进一步缩小

图 1 女性弥漫内生型脑桥胶质瘤患儿影像学资料,6 岁,脑脊液活检 *H3F3A* 基因阳性,总生存期 33.8 个月,再程放疗后生存期 11.5 个月

Fig. 1 Imaging changes of tumor before and after initial radiotherapy and re-RT in one 6-year-old DIPG girl

放射治疗不仅能改善患儿症状,提高生活质量,而且能延长患儿生存时间,并且再程放疗在复发 DIPG 治疗中具有类似作用。

2022 年 Chavaz 等^[14]报道 DIPG 复发患儿接受再程放疗的疗效,结果显示 44% 的患儿颅神经症状、40% 的患儿长束征症状及 44% 的患儿小脑症状有不同程度改善,接受再程放疗患儿中位生存时间为 13.7 个月,未行再程放疗中位生存时间仅 10.3 个月,差异具有统计学意义 ($P = 0.04$)。2019 年 Amsbaugh 等^[15]推荐复发 DIPG 再程放疗剂量为 24 Gy/12 f。本研究中,我们参考上述研究中的剂量,主要采用的再程放疗剂量为 23.4 Gy/13 f,放疗结束时患儿临床症状得到不同程度缓解,通过图像融合术分析显示 77.8% 患儿肿瘤体积缩小,接受再程放疗患儿的中位生存时间达 18.6 个月,明显长于本中心报道未接受再程放疗 DIPG 患儿中位生存时间的历史数据(9 个月),与文献报道再程放疗疗效结果类似^[21]。因此,以上数据与本中心数据均表明了再程放疗在复发 DIPG 的治疗中具有积极作用,但整体疗效不如首程放射治疗。

国际和欧洲儿科肿瘤学会注册登记研究报道,存活超过 2 年的患儿接受系统治疗的比例更高,但目前暂无系统治疗标准方案,临床亟需探索 DIPG 围放疗期系统治疗最佳方案^[22]。针对 DIPG 治疗的药物目前均处于研究阶段,包括嵌 CART 疗法、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、Zeste 增强子同源物 2 (Enhancer of Zeste Homolog, EZH2) 抑制剂、小分子药物 ONC201、免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 治疗、细胞因子疗法、溶瘤病毒、疫苗治疗、CDK4/6 抑制剂、化疗等,尽管大部分患者预后较差,但仍有一些临床研究取得了较好的预期效果^[23]。其中针对 CDK4/6 抑制剂的作用机理主要基于超过 70% 的 DIPG 患者具有完整表达的 RB 通路,而 CDK4/6 抑制剂瑞博西尼可以通过抑制 CDK4/6 使 RB 维持低磷酸化状态,从而诱导细胞周期停滞,抑制肿瘤细胞的生

长^[24]。2020 年 DeWire 等^[24]报道评估新诊断为 DIPG 或弥漫中线胶质瘤 (diffuse midline glioma, DMG) *H3K27M* 突变的患儿放疗后第 2~4 周接受瑞博西尼治疗 I/II 期结果显示 1 年总生存率和中位生存时间分别为 89% 和 16.1 个月,提示瑞博西尼作为治疗 DIPG 靶向药物潜力,而且在大体标本中发现肿瘤细胞 RB 蛋白表达数量低的患儿生存时间最短,该发现支持瑞博西尼诱导细胞周期停滞依赖于肿瘤细胞完整表达 RB 信号通路。2022 年 DeWire 等^[25]报道瑞博西尼联合依维莫司治疗儿童新诊断 DIPG 及高级胶质瘤患者中,存活时间较长患儿肿瘤存在 *CDKN2A/B* 缺失和 *CDK4* 扩增分子特征。虽然本研究中 7 例再程放疗期间接受同步瑞博西尼治疗的总中位生存时间达 17.2 个月,但相比未行同步瑞博西尼治疗者未见提高 ($P = 0.39$),这说明再程放疗联合 CDK4/6 抑制治疗复发 DIPG 临床价值有限,可能原因是病例数少且 CDK4/6 抑制使用没有依据肿瘤的分子特征选择治疗人群,这也是本研究的不足之处。

综上所述,再程放疗可改善复发 DIPG 患儿的临床症状,提高生活质量,延长生存时间,但再程放疗期间同步瑞博西尼治疗不仅未能改善患儿的生存时间,而且增加了治疗相关的血液学毒性,需要通过进一步临床试验证实该方案的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为赖名耀、李少群,论文调查设计为赖名耀、李娟、蔡林波,数据收集与分析胡清军、周江芬、艾茹玉、黄丽君、苏一博、于晓军,论文结果撰写为赖名耀、李少群,论文讨论分析为赖名耀、李少群、蔡林波

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017 [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22 (12 Suppl 2): iv1-iv96. DOI:10.1093/neuonc/noaa200.

- [2] Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(3): 241–248. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70615-5.
- [3] Kim HJ, Suh CO. Radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma; insufficient but indispensable [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2023, 11(2): 79–85. DOI: 10.14791/btrt.2022.0041.
- [4] Kim HJ, Lee JH, Kim Y, et al. Suggestions for escaping the dark ages for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma treated with radiotherapy; analysis of prognostic factors from the national multicenter study [J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(1): 41–49. DOI: 10.4143/crt.2021.1514.
- [5] Paugh BS, Broniscer A, Qu CX, et al. Genome-wide analyses identify recurrent amplifications of receptor tyrosine kinases and cell-cycle regulatory genes in diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 3999–4006. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5677.
- [6] Duchatel RJ, Jackson ER, Alvaro F, et al. Signal transduction in diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Proteomics*, 2019, 19(21/22): e1800479. DOI: 10.1002/pmic.201800479.
- [7] Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(5): 451–456. DOI: 10.1038/ng.2936.
- [8] Matthews HK, Bertoli C, de Bruin RAM. Cell cycle control in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 74–88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
- [9] Sun Y, Sun Y, Yan K, et al. Potent anti-tumor efficacy of palbociclib in treatment-naïve H3. 3K27M-mutant diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *E Bio Medicine*, 2019, 43: 171–179. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.04.043.
- [10] Farrukh S, Habib S, Rafiqat A, et al. Emerging therapeutic strategies for diffuse intrinsic pontine glioma; a systematic review [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(4): 559. DOI: 10.3390/healthcare11040559.
- [11] Hayden E, Holliday H, Lehmann R, et al. Therapeutic targets in diffuse midline gliomas-an emerging landscape [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6251. DOI: 10.3390/cancers13246251.
- [12] Hashizume R, Zhang A, Mueller S, et al. Inhibition of DNA damage repair by the CDK4/6 inhibitor palbociclib delays irradiated intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor and glioblastoma xenograft regrowth [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(11): 1519–1528. DOI: 10.1093/neuonc/now106.
- [13] Guerini AE, Pedretti S, Salah E, et al. A single-center retrospective safety analysis of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors concurrent with radiation therapy in metastatic breast cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13589. DOI: 10.1038/s41598-020-70430-2.
- [14] Chavaz L, Janssens GO, Bolle S, et al. Neurological symptom improvement after re-irradiation in patients with diffuse intrinsic pontine glioma; a retrospective analysis of the SIOP-E-HGG/DIPG project [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 926196. DOI: 10.3389/fonc.2022.926196.
- [15] Amsbaugh MJ, Mahajan A, Thall PF, et al. A phase 1/2 trial of reirradiation for diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1): 144–148. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.043.
- [16] Chi AS, Tarapore RS, Hall MD, et al. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201 [J]. *J Neurooncol*, 2019, 145(1): 97–105. DOI: 10.1007/s11060-019-03271-3.
- [17] Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas [J]. *Nature*, 2022, 603(7903): 934–941. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4.
- [18] Gállego Pérez-Larraya J, García-Moure M, Labiano S, et al. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2471–2481. DOI: 10.1056/NEJMoa2202028.
- [19] 张力伟. 脑干胶质瘤张力伟 2020 观点 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2019.
- Zhang LW. Brainstem glioma; 2020 viewpoint of Zhang Liwei [M]. Beijing: Science and Technology Literature Publishing House, 2019.
- [20] Tinkle CL, Campbell K, Han YY, et al. Radiation dose response of neurologic symptoms during conformal radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(1): 195–203. DOI: 10.1007/s11060-020-03415-w.
- [21] 赖名耀, 李少群, 李娟, 等. 放疗联合替莫唑胺治疗儿童弥漫内生型脑桥胶质瘤的疗效分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(7): 669–673. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20220225-00112.
- Lai MY, Li SQ, Li J, et al. Efficacy of radiotherapy plus temozolomide in the treatment of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Chin J Neurosurg*, 2022, 38(7): 669–673. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20220225-00112.
- [22] Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the international and European society for pediatric oncology DIPG registries [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1963–1972. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9308.
- [23] Yang Z, Sun L, Chen HB, et al. New progress in the treatment of diffuse midline glioma with H3K27M alteration [J]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24877. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24877.
- [24] DeWire M, Fuller C, Hummel TR, et al. A phase I/II study of ribociclib following radiation therapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) [J]. *J Neurooncol*, 2020, 149(3): 511–522. DOI: 10.1007/s11060-020-03641-2.
- [25] DeWire M, Lazow M, Campagne O, et al. Phase I study of ribociclib and everolimus in children with newly diagnosed DIPG and high-grade glioma; a CONNECT pediatric neuro-oncology consortium report [J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vda055. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac055.

(收稿日期: 2023-10-10)

本文引用格式: 赖名耀, 李少群, 李娟, 等. 再程放疗联合 CDK4/6 抑制剂治疗儿童复发弥漫内生型脑桥胶质瘤的真实世界研究 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23(5): 440–445. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310016-008.

Citing this article as: Lai MY, Li SQ, Li J, et al. A real-world study of reirradiation plus CDK4/6 inhibitors in treating recurrent pediatric diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(5): 440–445. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202310016-008.