

established in
2016



MAS JOURNAL of Applied Sciences

ISSN 2757-5675

DOI: <http://dx.doi.org/10.52520/masjaps.159>

Derleme Makalesi

Çocukluk Çağında Karşılaşılan Sinir Sistemi Yüksek Dereceli Glial Tümörleri ve Tedavisi

Altay BABACAN^{1*}

¹Fethi Sekin Çocuk Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Elazığ

*Sorumlu yazar: altay.babacan@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi: 20.06.2021

Kabul Tarihi: 18.07.2021

Özet

Çocukluk çağı yüksek dereceli gliomları, glioblastoma multiforme, anaplastik astrositom ve beyin sapı gliomlarından oluşmakta olup, tedavileri güçlük taşımakta ve prognozları çok kötü seyretmektedir. Onlarca yıldır güvenilir radikal cerrahi ve radyasyon tedavisi bu kanserlerin tedavisinin temel taşları olmuştur. Ancak çoğu çocuk için bu tedaviler kısa süreli klinik faydalar ve hastalık kontrolü sağlar ve çoğu hasta 2 yıl içinde tekrarlar. Sızma özellikleri ve radyasyon tedavisine direnç, bu tümörlerin hoş olmayan seyrini belirleyen özellikler olarak kabul edilir. Bu tümörlerin tedavisinde halen etkili bir kemoterapötik rejim bulunmamakta, ancak yeni birçok tedavi seçeneği aktif olarak araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Santral sinir sistemi, yüksek dereceli glial tümörleri, santral sinir sistemi tedavisi

High-Grade Glial Tumors of the Nervous System Encountered in Childhood and Its Treatment

Abstract

High-grade gliomas in childhood are difficult to treat and have a very poor prognosis. For decades, reliable radical surgery and radiation therapy have been the cornerstones of treatment for these cancers. For most children, however, these treatments provide short-term clinical benefits and disease control, and most patients relapse within 2 years. Infiltration properties and resistance to radiation therapy are considered characteristics that determine the unpleasant course of these tumors. There is currently no effective chemotherapy regimen to treat these cancers, but many new treatment options are being actively explored.

Keywords: Central nervous system therapy, advanced glial cancer, central nervous system

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi kanseri, dünya kanserlerinin %19'unu oluşturur ve lösemiden sonra ikinci sıradadır. Türkiye'deki 2002-2008 TPOG kanser siciline göre bu oran %13'tür ve lösemi ve lenfomadan sonra üçüncü en yüksek orandır (Kutluk, 2007). Gliomlar, primer pediatrik SSS tümörlerinden, nöroepitelial tümör grubu içinde yer almaktadır. Bu grup astrositomları, oligodendrogliomaları, ependimomları, mikst gliomaları, nörolojik ve mikst glial kanserleri ve mikst plevral mezenkimal kanserleri içerir. Bu grup içinde de tümör davranışına göre;

Yüksek dereceli gliom

Anaplastik astrositom (AA) (World Health Organization - WHO Grade III) ve glioblastomamultiforme (GBM) (WHO Grade IV) YDG'ları histopatolojik olarak DDG'dan ayırmada; tümör hücresi polimorfizmin olup olmaması, yüksek hücre yoğunluğu, yüksek mitotik aktivite ve nekroz varlığı gibi özelliklere bakılmalıdır. AA'da çok sayıda atipik hücre popülasyonu görülür ve bu hücreler lokal invazyon ve agresif karakter gösterir. GBM' de ise tümör yapısında çok çekirdekli dev hücreler vardır ve bu hücrelerde artmış nükleer anaplazi ve nekrozis göze çarpar (Louis, 2007).

Çocukluk çağında karşılaşılan santral sinir sistemi yüksek dereceli glial tümörlerinde belirtiler

Yaş ve tümör lokalizasyonuna göre değişir. DDG'lara göre daha kısa sürede hastanın şikayetleri başlar. Baş ağrısı, bulantı ve kusma kafa içi basıncının arttığını gösterebilir. Genellikle sabahları artar ve gün içinde düzelir. Küçük çocukların bu şikayeti anlaması zordur. Sinirlilik fark edilir. Patoloji yürüme, denge kaybı, kraniyal sinir tutulumu ve fokal nöbetleri içerir.

Glial kanserin nedeni bilinmemekle birlikte bazı ailesel kanser sendromları için; Tip I nörofibromatoz (NF1) (NF1 gen mutasyonu), Li-Fraumeni sendromu (TP53 gen mutasyonu) ve Turcot sendromu (adenomatöz polipozis koli gen mutasyonu) yüksek dereceli glioma riskini artırır (Hottinger AF, Khakoo, 2009). Erişkinlerin %90'ında GBM de novo gelişmekte iken, %10'unda sekonder (DGA'dan, AA'a veya GBM'e dönüşme) gelişim göstermektedir. Çocuklarda ise halen primer ve sekonder oranı bilinmemekle beraber sekonder gelişimin nadir olduğu sanılmaktadır. infant GBM, de novo gelişim gösteren ve tamamen farklı bir antitedir (Chen ve ark., 1999; Suri ve ark., 2009). Pediatrik YDG oluşumu, erişkin sekonder GBM patogeneziyle benzerlik gösterir ve p53 mutasyonunun normalden fazla ekspresyonu (%65), PDGF-A ve PDGFR-a (%60) ekspresyonunun artmasına neden olarak patogeneze başlatıcı role sahiptir. Ancak YDG'nin çocuklarda gelişimi yetişkinlerdeki kadar net değildir (Paugh ve ark., 2010; Pollack ve ark.,2006) . Evre IV'te GBM, LOH 10q ve PTEN'deki mutasyonlar DCC geninin ekspresyon kaybından (%50) ve PDGFR-a geninin amplifikasyonundan (%10) sorumludur. EGFR amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu, MDM2 gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, p16 gen yıkımı (%30-40), LOH 10p ve 10q genleri, PTEN mutasyonları ve RB gen değişiklikleri, de novo GBM oluşumunda rol oynar (Pollack ve ark. 2006).

Yüksek dereceli gliom tedavisi

YDG'da cerrahi en önemli tedavi seçeneğidir ve hastanın yaşam süresinde en etkili tedavi yoludur. Literatürdeki en iyi sonuçlar; Tam veya tama yakın eksizyon sonrası RT veya BT alan

hastalarda elde edilmiştir (Finlay ve ark., 1995). AA'da bile (GBM'ye kıyasla), 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %40'tır. Kemoterapinin tek başına veya kombinasyon halinde kullanımının bu ömrü uzatma avantajına sahip olduğu henüz gösterilmemiştir. Bu nedenle geleneksel kemoterapiye ek olarak yeni tedaviler denenmektedir. CCG-943 testi, CGD vakalarının hayatta kalma süresini uzatan tek LT versiyonudur (Sposto ve ark., 1989). Bu, 58 HDG vakasının (40 GBM ve 18 AA) ilk randomize çalışmasıdır ve KT'nin etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Ameliyattan sonra bir gruba tek RT, diğer gruba haftalık vinkristin RT ve ardından 1 yıl boyunca PCV (prednizolon, lomustin, vinkristin) BT taraması yapıldı. Beş yıllık olaysız sağkalım (OS), LT grubu için önemli bir avantajdı. Bu çalışmanın sonucunda, BT'nin RT ile kombinasyon halinde kullanılması, YDG tedavisi için standart protokol olarak onaylanmıştır. CCG-945 çalışması da, CCG-943 çalışmasına benzer şekilde ama bu sefer PCV KT'si yerine aynı günde çok ilacın kullanıldığı vinkristin, metilprednisolon, lomustin (CCNU), sisplatin, hidroksiurea, prokarbazin, sitarabin (ara-c), ve siklofosfamid'den oluşan ("8-in-1") KT'sinin kullanıldığı bir çalışma olup, 5 yıllık OS veya yaşam süresi açısından bir üstünlük sağlayamamıştır (Barth ve ark., 2012). 1993-1998 yılları arasında gerçekleştirilen CCG-9933 çalışması, postop rest dokusu >1.5cm olan olgularda RT öncesi KT'nin etkinliğini araştıran bir çalışmadır (MacDonald, 2005). Hastalar RT öncesinde verilen, 3 grup KT seçeneğine ayrılarak,

Rejim A: ifosfamid/etoposid,
 Rejim B: karboplatin/etoposid, Rejim C: siklofosfamid/etoposid) randomize edilmişlerdir.

Rejim C'de daha iyi cevabın olduğu, ancak hastaların %42'sinde daha KT

bitmeden progresyon olduğu saptanmıştır. İşletim sistemi ve hayatta kalma ile hiçbir ilgisi yoktu, ancak üç rejimden birine yanıt veren denekler daha uzun yaşadı. Avrupa'da sandviç tipi CT olarak bilinen hem RT öncesi hem de sonrası CT seçenekleri incelenmiştir. HIT-91 çalışmasına RT tedavisi gören 52 DEHB hastasında vinkristin, postoperatif 8 siklusta vinkristin, lomustin, sisplatin, ardından postoperatif 17 hafta boyunca yüksek doz ifosfamid/etoposid uygulandı. ön RT. Metotreksat ve sisplatin / sitarabin tedavisinin karşılaştırmalı bir çalışması (Wolff ve ark, 2002). Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle çalışma sonlandırıldı ancak tam veya tama yakın cerrahi sonrası sandviç tipi kemoterapi alan hasta grubunun daha uzun yaşadığı tespit edilmiştir (5.2 yıl ve 1.3 yıl). Daha sonraki HIT-GBM-C çalışmasında, 2010'da yayınlanmış olup hem RT sırasında hem de sonrasında KT'ye (vinkristin, sisplatin, etoposid, ifosfamid) ilave olarak histon deasetilaz inhibitörü olan valproik asid idame tedavi olarak kullanmıştır. Rest dokusu olan hasta grubunda yarar sağladığı, tam rezeke olguların 5 yıllık yaşam süresinin yükseldiği (%63) görülmüştür.

Beyin sapı tümörlerinde tedavi

Beyinsapı (ortabeyin, medulla oblongata, pons, ve servikomedullar bileşke) tümörleri, tüm SSS tümörlerinin %15'ini kapsar. Bu bölgede minör ve ilerlemiş astrosit tümörleri görülür. Otopsi sırasında, yüksek dereceli astrositomların çoğu spinal metastazlarla ilişkilidir. Hastanın hastaneye ilk gelişindeki sonuçlar; İlişkisiz göz hareketleri, diplopi, fasiyal sinir felci, yüzde duyu kaybı, disfaji, dizatri, ataksi, eklem kuvvetinde azalma, baş ağrısı ve kusma şeklinde gelişir. Uzun tarih, tümörlerin yavaş büyüdüğünü göstermektedir. Orta beyin ve omuriliğin ekzofitik tümörleri, artmış

kafa içi basıncı ve erken semptomlarla ilişkilidir. NF-1 hastaları daha yavaş kanser progresyonuna sahiptir ve 5 yıllık sağkalım oranı %90'dır. BSG kanserinin histolojisi WHO derece II, III veya IV olarak sınıflandırılır. Tümör histolojisi ne olursa olsun, bu tümörler biyolojik olarak yüksek dereceli gibi davranırlar. Genel olarak difuz ve fokal olarak iki gruba ayrılır. Olguların %80-85'i difüzdür ve fatal seyirlidir. Bu tümörlerde standart tedavi RT'dir. Cerrahi, kafa içi basıncı artmış basıncını azaltmak ve fokal nörolojik bulguları düzeltmek amacıyla beraber tanı için doku biyopsisi almak için yapılır. BSG'nin prognozu, 1 yıldan fazla veya yaklaşık 8-10 aylık bir ortalama sağkalım süresi ile çok kötü olmaya devam etmektedir. Hastaların sadece yüzde 10'undan azı 2 yıl veya daha fazla hayatta kalır. RT kullanılmazsa, ortalama hayatta kalma süresi, yaklaşık 20 haftalık çok kısa bir süre ile sınırlıdır(Littman ve ark., 1980). RT ile hastaların yaklaşık %70'inde nörolojik fonksiyonlarda geçici düzelme gözlenir. Standart RT, 45-55 Gy RT'lik bir harici dozdur ve günde 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlar halinde verilir. Tedavi sırasında adjuvan kemoterapi kullanımı fazla fayda sağlamamaktadır. Mevcut yaklaşım kanserden biyopsi almak, moleküler özelliklerini belirlemek ve buna göre tedavi planlamaktır. Hiperfraksiyone RT'nin sağkalım üzerine etkisi-nin olmadığı görülmüş ve bu çalışmalar sonucunda konvansiyonel RT standard tedavi olarak kesinleşmiştir (Jennings ve ark., 2002; Packer ve ark., 1993). CCG-9941 çalışmasında; RT öncesi RT ve ardından hiperfraksiyonel RT verilen grubun hayatta kalma süresi, sadece normal RT verilen gruba benzerdi. (Massimino ve ark., 2008)1987 ve 2005 yılları arasında 62 çocuk üzerinde dört deney protokolü yürüttüler (A-Konvansiyonel KT RT-

VP-16 / sitozin arabinosid / ifosfamid / sisplatin / dactinomy; B-Yüksek doz KT ve + ABMT + Protokollerin hiçbiri RT + CT, C-sisplatin / etoposid, izotretinoin (preRT + RT + postRT ile birlikte) veya D-Vinorelbin (RT öncesi + RT + RT sonrası ile birlikte) ile sonuçlanmadı (1 yıllık sağkalım) oran %45, yaşam beklentisi 11 ay.) Yüksek doz BT ve ABMT tedavisi etkinlik göstermedi(Bouffet, 2002). CCG-9941'de 1 yıllık sağkalım yeteneği %21 iken, Cohen [20] gelecekteki bir çalışma yürüttü. Bu çalışmada sağkalım oranı %40 olup, farklılık göstermek mümkün değildir. Jalali ve ark.,2010; Sirachanian ve ark., 2008; Kim ve ark., 2010; Benzer şekilde, TMZ'nin etkisiz olduğunu, hayatta kalma oranının düşük olduğunu ve farklı kanser biyolojilerinde rol oynayabileceğini yinelediler. Hastaların olduğu doğrudur. 1999-2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Kanser Enstitüsü'nde yaygın gliomalı (26 K, 24 M) 50 hasta tedavi edildi. Ortalama tanı yaşı 7 yıl (6 ay-16 yıl) ve ortalama semptom süresi 1 ay (2 gün-630 gün) idi. Protokole göre 1999-2000 yılları arasında 12 hastaya sadece RT tedavisi, 2001-2004 yılları arasında 17 hastaya RT + kombine sisplatin, RT CCNU + vinkristin ve 20 hastaya RT + kombine TMZ + adjuvan TMZ tedavisi uygulandı. 2004'ten beri yaşam beklentisi bakımından karşılaştırılmaktadır. Tüm grupta ortanca yaşam süresi 13 ay (1-160 ay) olarak tespit edildi. RT+TMZ alan gruba, RT+TMZ dışı kemoterapi alan grubun sadece RT alan gruba göre yaşam süreleri anlamlı derecede uzamış tespit edildi. Özellikle 2 ve 3 yıllık yaşam oranları KT alan grupta uzamış bulundu. Sonuç itibarıyla RT ile beraber KT uygulamasının bazı BSGlu hastalarda yaşam süresini atılabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Yüksek Dereceli ve Beyin Sapı Gliomunda Kullanılan Biyolojik Ajanlar YDG ve BSG’de, halen konvansiyonel KT’nin etkinliği sınırlı olduğundan biyolojik ajanlarla ilgi-li çalışmalar hız kazanmıştır. Anjiyogenez inhibitörleri, epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR’ler), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGF’ler) ve trombosit yönelik büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR’ler), RAt sarkom (RAS) inhibitörleri, aurora kinaz inhibitörleri ve aurora kinaz inhibitörleri. deasetilaz inhibitörleri. Ayrıca gadolin texafirin’in RT ile kombinasyon halinde kullanılması gibi radyosensitif yöntemler test edilmektedir.

Gurugangan ve ark. (2010) nüks YDG+BST tanılı 31 hastada bevacizumab (anti-VEGF)+irinotekan tedavisini denemiş, etkisinin olmadığını göstermiştir. EGFR’nin doğası, yetişkin GBM’den daha genç çocuklarda daha az yaygındır, ancak yine de DDG’li hastalarda YDG’ye göre çok daha yüksektir. Khatua ve ark. (2003) YDG’li 42 çocukta vahşi tip EGFR %58 ve EGFR VIII %2 idi. Geoerger ve ark. (2011) EGFR’si yüksek 20 hastada (n=8) erlotinib tedavisi ile yapılan çalışmaların uzun ömürlülük göstermesi doku tanımlamasının önemini vurgulamıştır. EGFR-insan R-3 monoklonal antikoru olan nimotuzumab, 47 nüks YDG ve BSK’li hastanın takip edildiği faz II çalışmada kullanılmış, 22 BGG’li çocuğun 10’unda stabil hastalık ve kısmi cevap alınmıştır(Bode ve ark. 2007). Yeni tanılı BSG’li hastalarda da kullanılmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Infiltratif özellikleri ve intrinsik radyoterapi dirençleri-nin bulunması, bu tümörlerin olumsuz gidişatını belirleyen özellikler olduğu düşünülmektedir. Şu anda bu kanserleri tedavi etmek için etkili bir kemoterapi rejimi yoktur, ancak birçok yeni tedavi seçeneği aktif olarak

araştırılmaktadır. Mevcut inanç, yüksek dereceli çocukluk çağı gliomlarının çok ajanslı terapilerle tedavi edilebileceğidir. Sonuç olarak, YDG ve BSG’de prognoz kötü, supratentorial tümörlerde tam/tama yakın rezeksi- yon en önemli prognotik faktördür. YDG ve BSG’de RT’nin çok önemli bir yeri vardır. Konvansiyonel KT’nin yeri özellikle nüks YDG ve primer BSG hastalarında sınırlıdır. Tümör biyolojisinin gün geçtikçe daha fazla ortaya çıkmasıyla biyolojik ajanların önemi artmakta ve tedavide umut ışığı olarak gözükmedirler.

KAYNAKLAR

- Kutluk, M.T. 2007. Türk Pediatri Onkoloji Grubu adına. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim Dergisi, 20(2): 5-12.
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouve A, et al. The 2007 WHO classification of tu-mours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114(2):97-109.
- Hottinger AF, Khakoo Y Neurooncology of familial cancer syndromes. J Child Neurol 2009; 24(12):1526-35. [CrossRef]
- Cheng Y, Ng HK, Zhang SF, Ding M, Pang JC, Zheng J, et al. Genetic alterations in pediatric high-grade astrocytomas. Hum Pathol 1999;30(11):1284-90. [CrossRef]
- Suri V, Das P, Pathak P, Jain A, Sharma MC, Borkar SA, et al. Pediatric glioblastomas: a histopathological and mo-lecular genetic study. Neuro Oncol 2009;11(3):274-80.
- Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. J Clin Oncol 2010 Jun 20;28(18):3061-8.
- Pollack IF, Hamilton RL, James CD, Finkelstein SD, Burn-ham J, Yates AJ, et al. Rarity of PTEN deletions and EGFR amplification in

- malignant gliomas of childhood: results from the Children's Cancer Group 945 cohort. *J Neurosurg* 2006;105(5 Suppl):418-24.
- Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, Wisoff JH, Milstein JM, Geyer JR, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *Childrens Cancer Group. J Clin Oncol* 1995;13(1):112-23.
- Barth RF, Vicente MG, Harling OK, Kiger WS 3rd, Riley KJ, Binns PJ, et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:146. [CrossRef]
- Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989;7(2):165-77. [CrossRef]
- MacDonald TJ, Arenson EB, Ater J, Sposto R, Bevan HE, Bruner J, et al. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group Study 9933. *Cancer* 2005;104(12):2862-71. [CrossRef]
- Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer* 2002;94(1):264-71.
- Littman P, Jarrett P, Bilaniuk LT, Rorke LB, Zimmerman RA, Bruce DA, et al. Pediatric brain stem gliomas. *Cancer* 1980;45(11):2787-92. [CrossRef]
- Jennings MT, Sposto R, Boyett JM, Vezina LG, Holmes E, Berger MS, et al. Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3431-7. [CrossRef]
- Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, Rorke LB, Kaplan AM, Albright AL, et al. Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brain stem gliomas. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer* 1993;72(4):1414-21.
- Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva D, Trecate G, et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J Neurooncol* 2008;87(3):355-61.
- Bouffet E. Common brain tumours in children: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2000;2(1):57-66. [CrossRef]
- Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):113-8. [CrossRef]
- Sirachainan N, Pakakasama S, Visudithbhan A, Chiamchanya S, Tuntiyatorn L, Dhanachai M, et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol* 2008;10(4):577-82.
- Kim CY, Kim SK, Phi JH, Lee MM, Kim IA, Kim IH, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. *J Neurooncol* 2010;100(2):193-8. [CrossRef]
- Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, Onar-Thomas A, Gilbertson RJ, Vajapeyam S, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant

- glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28(18):3069-75. [CrossRef]
- Khatua S, Peterson KM, Brown KM, Lawlor C, Santi MR, LaFleur B, et al. Overexpression of the EGFR/FKBP12/HIF-2alpha pathway identified in childhood astrocytomas by angiogenesis gene profiling. *Cancer Res* 2003;63(8):1865-70.
- Georger B, Hargrave D, Thomas F, Ndiaye A, Frappaz D, Andreuolo F, et al. Innovative Therapies for Children with Cancer pediatric phase I study of erlotinib in brainstem glioma and relapsing/refractory brain tumors. *Neuro Oncol* 2011;13(1):109-18. [CrossRef]
- Bode U, Buchen S, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Bach F, Fleischhack G. Final report of a phase II trial of nimotuzumab in the treatment of refractory and relapsed high-grade gliomas in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):2006. [Abstract]