

Nimotuzumab combinado con radioterapia en el tratamiento de tumores infiltrantes y difusos del tallo cerebral en niños y adolescentes

Nimotuzumab combined with radiation therapy in the treatment of infiltrating and diffuse brain stem tumors in children and adolescents

Jose Alert Silva^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0871-8781>

Ivon Chon Rivas¹ <https://orcid.org/0000-0001-6377-0166>

Ramón Ropero Toirac² <https://orcid.org/0000-0001-9613-983X>

Migdalia Pérez Trejo³ <https://orcid.org/0000-0003-4272-6718>

Débora García Socarras³ <https://orcid.org/0000-0002-1388-9051>

Mariuska Forteza Saez³ <https://orcid.org/0000-0001-7010-8545>

Mariela Infante Pérez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8938-7701>

José Valdés Marín⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3165-0770>

Jenny Ávila Pérez² <https://orcid.org/0000-0002-5993-2254>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Departamento de Radioterapia. La Habana, Cuba

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Sección de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba.

³Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Servicio de Oncopediatría. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Pediátrico Universitario Juan Manuel Márquez, Servicio de Oncopediatría. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: jalert@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los gliomas infiltrantes y difusos del tallo cerebral en los niños y adolescentes comportan un mal pronóstico y un tiempo corto de supervivencia.

Objetivo: Presentar los resultados obtenidos con la combinación de nimotuzumab y radioterapia en tumores del tallo cerebral en niños y adolescentes.

Métodos: El anticuerpo monoclonal nimotuzumab combinado con la radioterapia fue aplicado en una serie de 69 pacientes con edades entre 2 y 18 años, incluidos desde 2008 hasta 2020, y seguidos hasta agosto de 2021. Fueron irradiados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana, con una dosis en un rango de 54 a 59 Gy. El nimotuzumab se aplicó a la dosis de 150 mg/m² de superficie corporal, una vez por semana mientras duró el tratamiento radiante, luego cada 2 semanas con igual dosis, y finalmente, una vez por mes durante 1, 2 o más años.

Resultados: Al terminar el tratamiento combinado de la radioterapia y el nimotuzumab existió respuesta en 89,9 % de los pacientes. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 18,8 meses y las tasas de supervivencia de la serie fueron de 76,4; 45,4; 38,9; 32,8; y 31,5 % a uno, dos, tres, cuatro, cinco y más años, respectivamente, estabilizada a partir de este tiempo hasta diez años y más. Tres pacientes en recaída fueron reirradiados.

Conclusiones: La combinación de radioterapia y nimotuzumab fue bien tolerada y es una opción de tratamiento en tumores del tallo cerebral en niños y adolescentes.

Palabras clave: radioterapia; nimotuzumab; tumores del tallo cerebral; supervivencia; niños; adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: Infiltrating and diffuse gliomas of the brain stem in children and adolescents lead to a poor prognosis and a short survival time.

Objective: Present the results obtained with the combination of nimotuzumab and radiotherapy in brain stem tumors in children and adolescents.

Methods: The monoclonal antibody called nimotuzumab combined with radiotherapy was applied in a series of 69 patients aged between 2 and 18 years, from 2008 to 2020, and followed until August 2021. They were irradiated at the National Institute of Oncology and Radiobiology in Havana, with a dose in a range of 54 to 59 Gy. Nimotuzumab was applied at the dose of 150 mg/m² of body surface area, once a week while the radiation treatment was active, then every 2 weeks with the same dose, and finally once a month for 1, 2 or more years.

Results: At the end of the combined treatment of radiotherapy and nimotuzumab, there was a response in 89.9 % of the patients. The median overall survival time was 18.8 months and series survival rates were 76.4; 45.4; 38.9; 32.8; and 31.5% at one, two, three, four, five and more years, respectively, and it was stabilized from this time to 10 years and more. Three relapsed patients were re-radiated.

Conclusions: The combination of radiotherapy and nimotuzumab was well tolerated and is an option for the treatment in brain stem tumors in children and adolescents.

Keywords: radiotherapy; nimotuzumab; brain stem tumors; survival; children; adolescents.

Recibido: 31/08/2021

Aceptado: 10/10/2021

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes constituyen la tercera localización en incidencia en este grupo de edad en Cuba,⁽¹⁾ de ellos un grupo está constituido por tumores del tallo cerebral. Los gliomas pontinos difusos e infiltrativos 1 (DIPG) son los tumores más comunes del tallo cerebral en las edades pediátricas y representan entre 70 y 80 % de los tumores en esta localización,⁽²⁾ la evolución es de mal pronóstico, la supervivencia media de los pacientes es de apenas 1 año, y muy pocos alcanzan 2 o más años.^(3,4,5,6) El tallo cerebral contiene núcleos de pares craneales y otros críticos para funciones vitales, por lo que la cirugía es descartable. La radioterapia es la opción de tratamiento; la quimioterapia no ha demostrado ser de utilidad.^(2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,13)

El diagnóstico positivo se basa en los signos y síntomas clínicos y en las imágenes obtenidas con tomografía axial computarizada y resonancia magnética: hipertensión endocraneal por hidrocefalia obstructiva debido al crecimiento del tumor, limitación en el movimiento de los ojos, diplopía, desviación de la comisura de la boca, dificultad a la marcha, hemiparesias, clonus, presencia de signo de Babinsky, ataxia, cambios de conducta. La muestra histológica del tumor no se obtiene rutinariamente, ya que la toma de biopsia conlleva la posibilidad de causar daños.^(2,3,5,6,7,8,9,14)

El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal desarrollado en el Centro de Inmunología Molecular de La Habana y fue humanizado a partir de anticuerpos murinos,⁽¹⁵⁾ con efectos pro-apoptóticos, antiproliferativos y antiangiogénicos,⁽¹⁶⁾ sin los efectos de toxicidades de otros anticuerpos monoclonales antiREGF, como el etuxumab, que produce rash cutáneo, y existe la posibilidad de emplearlo por prolongados periodos.^(3,17,18)

Diversos trabajos acerca del empleo del nimotuzumab asociado a la RT han señalado la utilidad de esta asociación e incrementado la supervivencia en los DIPG.^(3,5,17,19,20,21,22,23,24) En el presente trabajo el objetivo

que nos proponemos es presentar los resultados obtenidos con la combinación de nimotuzumab y radioterapia en tumores del tallo cerebral en niños y adolescentes.

Métodos

Es un estudio clínico, prospectivo, no aleatorizado, constituido por 69 niños y adolescentes con un rango de edad entre 2 y 18 años, incluidos en la investigación desde enero de 2008 a diciembre de 2020, y seguidos hasta agosto de 2021. Todos con un diagnóstico clínico e imagenológico por tomografía axial computarizada o resonancia magnética de tumores difusos e infiltrantes del tallo cerebral (DIPG). La confirmación histológica no fue un requisito en este estudio, aunque en un pequeño grupo se realizó biopsia.

En los criterios de inclusión se encontraban pacientes que presentaban historia de toma de pares de nervio craneales, ataxia, paresia de extremidades y las imágenes características de los tumores infiltrantes y difusos del tallo cerebral, edades entre 2 y 18 años, índice de Karnofsky-Lansky (KL) igual o mayor que 30; posteriormente, al recibir pacientes con KL de 20, se decidió incluirlos valorando la posibilidad de recibir tratamiento aun con intención paliativa.

Criterios de exclusión: pacientes con lesiones focales del tallo, haber recibido quimioterapia o irradiación previa, o pacientes con esperanza de vida de un mes o menos. En todos se obtuvo el consentimiento informado de los padres de los niños o adolescentes.

La irradiación se realizó en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), de la Habana con un acelerador lineal. El volumen tumoral grueso (GTV) se definió por las imágenes, el volumen clínico del tumor (CTV) incluyó enfermedad microscópica subclínica a 1,5 cm del GTV, y el volumen planificado del tratamiento (PTV) entre 3 y 5 cm del CTV, pero estos límites pueden variar según las dosis recibidas en los órganos en riesgo (OR). Las dosis aplicadas estaban en el rango entre 54 y 59,8 Gy, con dosis por fracción de 1,8 Gy, 5 dosis por semana.

Seis pacientes fueron planificados con intensidad modulada (IMRT) y el resto planificación en 3D. En todos los pacientes se utilizaron máscaras termo-deformables con el fin de obtener una correcta inmovilización y localización.

Cincuenta y ocho pacientes (84,1 %) recibieron dexametasona diaria durante la irradiación con el fin de evitar o disminuir el edema intracraneal que puede producir la radioterapia.

El nimotuzumab se administró en dosis de 150 mg/m² de superficie corporal, por vía endovenosa, una vez por semana mientras dure el tratamiento radiante y comenzar el primer día de irradiación; luego, la misma dosis

una vez cada 2 semanas, por 8 dosis, hasta una vez mensual por un año y puede extenderse por 2 o más años, dependiendo de la institución que realizó el seguimiento. Un total de 58 pacientes (84,1 %) recibieron completa la dosis programada. Tres pacientes fueron reirradiados debido a recaída del tumor a los 4, 3 y un año, con dosis entre 34,2 y 54,0 Gy concurrente con el nimotuzumab. Uno se encuentra vivo.

Los resultados del sexo, grupo de edad, intervalos del Índice de Karnofsky-Lansky y de la dosis administrada, se expresaron en frecuencia y porcentajes; para variables cuantitativas continuas se usaron las medianas y el IC95%; las funciones de supervivencia se estimaron por el método de Kaplan-Meier y se aplicó el test de log-rank en el análisis univariado.

Para el análisis multivariado se usó la regresión de Cox. Se aplicó el índice de Youden para la determinación del punto de corte de la dosis a la que se alcanza mejoría clínica. Se consideró con significación estadística el valor de $p < 0.05$. Para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 22.

Este estudio clínico fue aprobado por el Comité de Ética de las Investigaciones del INOR.

Resultados

La edad al diagnóstico tuvo una mediana de 7 años (IC95%: 5,6-8,0), con un mínimo de 2 años y un máximo de 18 años. El grupo de edad más frecuente correspondió a 5-9 años (N=35, 50,7 %), y más de las tres cuartas partes fueron pacientes menores de 10 años (N=53, 76,8 %). El sexo predominante fue el masculino.

El índice de Karnofsky-Lansky en 70 y menos puntos se determinó en la mayoría de ellos (52, 75,4 %). En 40 pacientes se aplicó un intervalo de dosis entre 54,0-57,0 (58,0).

No se encontró asociación entre la dosis administrada y el grupo de edad (Ji -cuadrada= 5,63, $p = 0,495$) ni con el estado funcional (Ji -cuadrada= 21,1, $p = 0,099$) (Tabla 1).

Tabla 1 - Características de los pacientes con gliomas infiltrantes y difusos del tallo cerebral

Característica	No.	%	
Grupo de edad (años)	0-4	18	26,1
	5-9	35	50,7
	10-14	10	14,5
	15-18	6	8,7
Sexo	Femenino	41	59,4
	Masculino	28	40,6
Índice K-L	90	8	11,6
	80	9	13,0

	70	10	14,5
	60	19	27,6
	50	9	13,0
	40 y menos	14	20,3
Intervalo de dosis (Gy)	Menor 54	4	5,8
	54.0-57.0	40	58,0
	57.1-59.0	16	23,2
	Mayor 59.0	9	13,0
Total		69	100,0

La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 18,8 meses, [IC95% (10,9-26,6)]; las tasas de supervivencia a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron de 73,5; 44,3; 38,7; 33,1 y 30,9 %, respectivamente, alcanzándose una meseta a partir de los 55 meses, y hasta el momento de la evaluación existían 14 pacientes vivos con un tiempo de supervivencia mayor de 69 meses (Fig. 1).

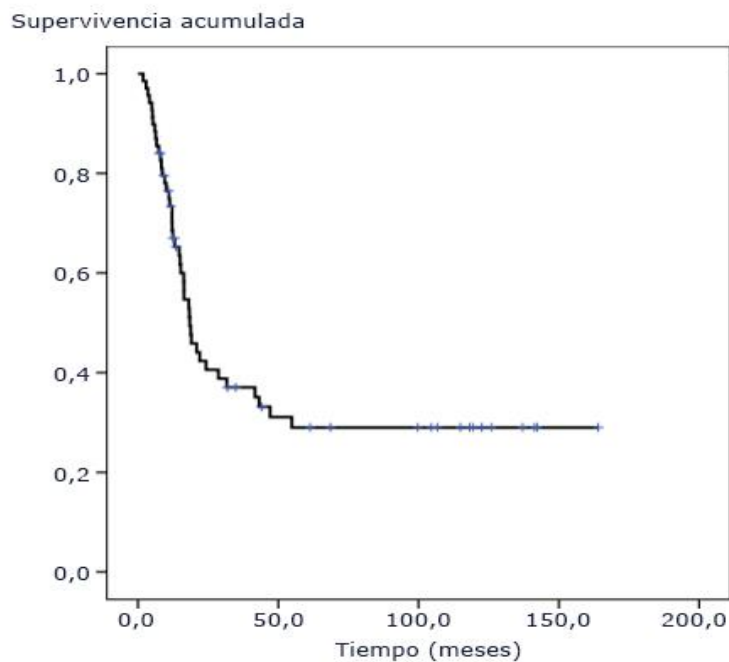


Fig. 1 - Función de supervivencia global. Pacientes pediátricos con tumores difusos e infiltrantes del tallo cerebral tratados con radioterapia y nimotuzumab.

El punto de corte para la edad fue de 10 años y más, sin alcanzarse la mediana para este grupo, aunque no se alcanzó diferencia con significación estadística entre ambos grupos ($p=0,067$) (Fig. 2).

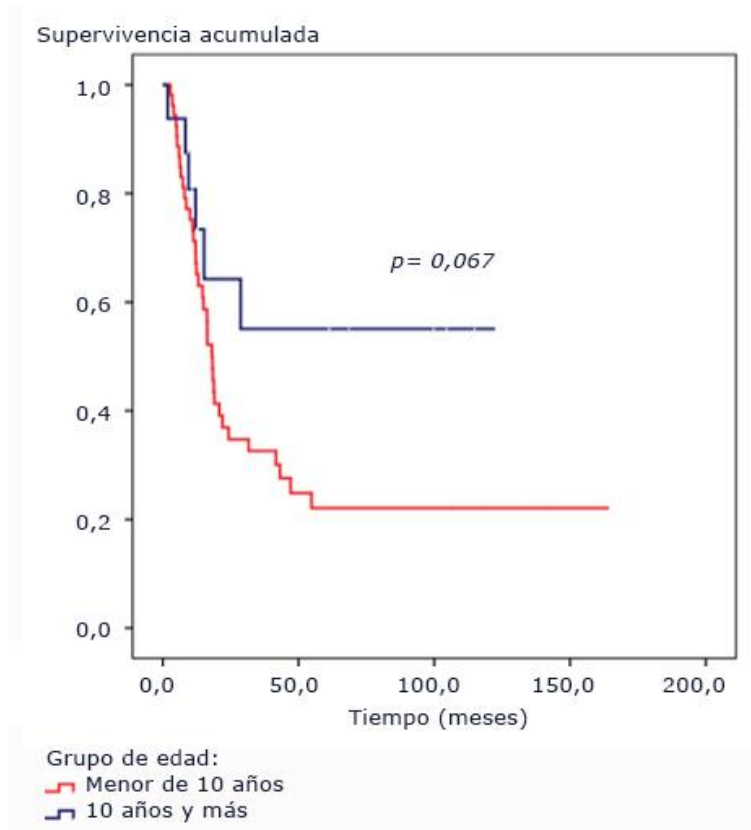


Fig. 2 - Funciones de supervivencia según grupo de edad. Pacientes pediátricos con tumores difusos e infiltrantes del tallo cerebral tratados con radioterapia y nimotuzumab.

El índice de Karnofsky-Lansky no fue un factor pronóstico para un punto de corte igual o mayor de 75 % ($p = 0,107$). No se alcanzó la mediana de supervivencia para los pacientes que presentaban al momento del diagnóstico un índice de 90-75, mientras que para los pacientes con estado funcional menor de 75 fue prácticamente similar a la global (18,4 [IC 95% 14,9-21,9] meses) (Fig. 3).

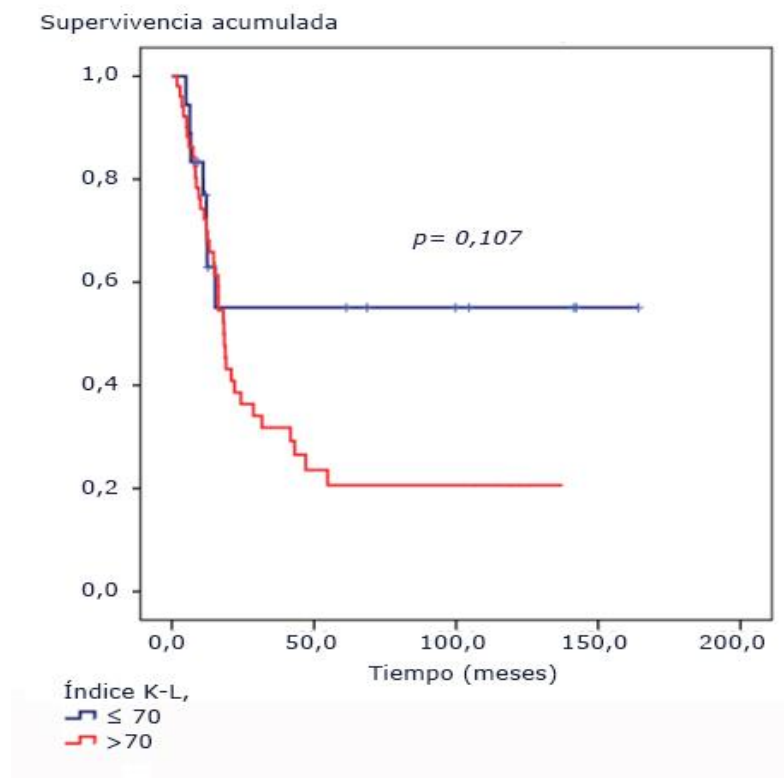


Fig. 3 - Funciones de supervivencia según índice de Karnofsky-Lansky. Pacientes pediátricos con tumores difusos e infiltrantes del tallo cerebral tratados con radioterapia y nimotuzumab.

Tres pacientes (4,3 %) recibieron dosis inferiores a 54,0 Gy por interrupción del tratamiento debido a empeoramiento de su enfermedad. El análisis univariado del efecto del intervalo de dosis en los pacientes que cumplieron con la radioterapia planificada mostró diferencias con significación estadística ($p= 0,034$), con medianas de 28,7 meses, (IC95% [11,5-45,9]) y 24,2 meses, (IC95% [0,0-62,8]) para los intervalos de dosis 54-57, 57-59 y mayor de 59,1 Gy, respectivamente (Fig. 4).

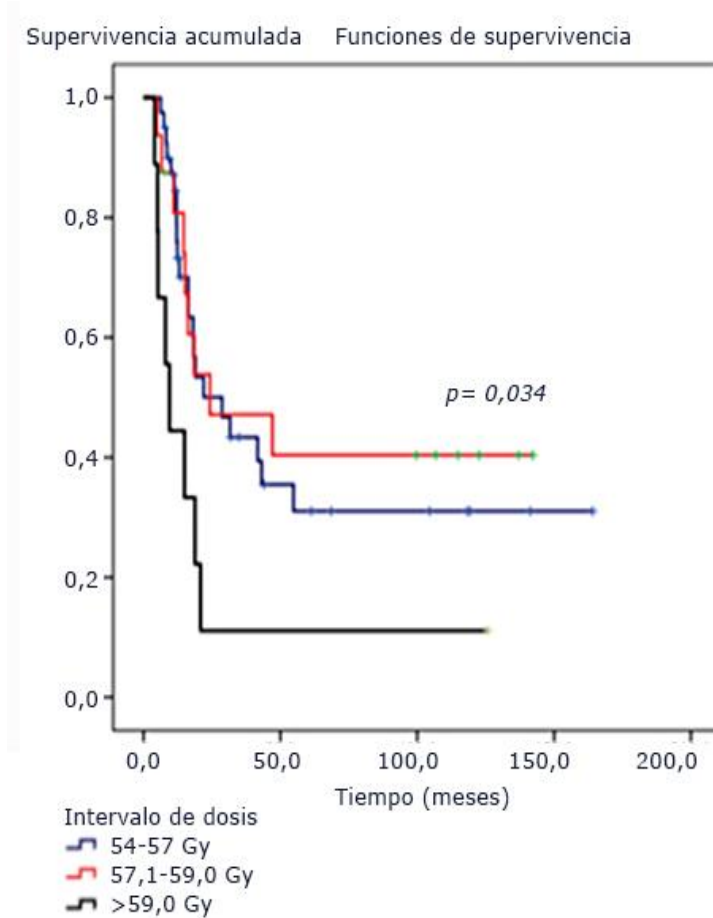


Fig. 4 - Funciones de supervivencia según intervalo de dosis. Pacientes pediátricos con tumores difusos e infiltrantes del tallo cerebral tratados con radioterapia y nimotuzumab.

El punto de corte de la dosis a la mejoría clínica resultó en 1790 Gy. Los pacientes que manifestaron mejoría clínica por debajo de esta dosis no alcanzaron la mediana del tiempo de supervivencia ($p = 0,038$). La mediana del tiempo de supervivencia para los pacientes con dosis mayor de 1790 Gy fue de 16,4 meses, (IC95% [113,6-19,1]); menor que la mediana de supervivencia global (Fig.5).

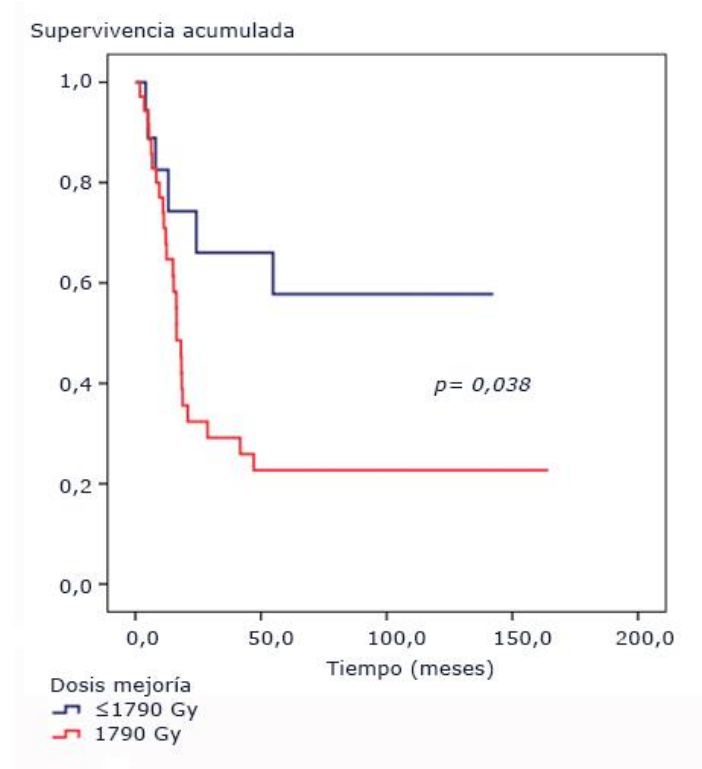


Fig. 5 - Funciones de supervivencia según dosis para la mejoría. Pacientes pediátricos con tumores difusos e infiltrantes del tallo cerebral tratados con radioterapia y nimotuzumab.

En el análisis multivariado el intervalo de dosis fue el factor pronóstico independiente con incremento de 3,29 (IC95% 1,344-8,071) del riesgo proporcional de fallecer en los pacientes en que fueron empleadas dosis superiores de 59,0 Gy (Tabla 2).

Tabla 2 - Factores predictores según análisis multivariado por la regresión de Cox

Intervalos de dosis (Gy)	p	HR	IC95 % para HR	
			Inferior	Superior
Intervalo dosis 54,0-57,0	0,027	-	-	-
Intervalo dosis 57,1-59,0	0,714	1,181	0,484	2,883
Intervalo dosis mayor 59,0	0,009	3,294	1,344	8,071
Dosis a la mejoría mayor 1790	0,053	2,481	0,989	6,222

El tratamiento fue tolerado con toxicidades no mayores de grado 3. El evento adverso más frecuente fue la aparición de alopecia en los campos de irradiación, observada en 59 pacientes. Otros eventos adversos encontrados fueron vómitos, cefaleas, fiebre, náuseas, en menos del 50 % de los pacientes.

De los pacientes re-irradiados, uno sobrevive hasta 9 años después de la re-irradiación, y actualmente estudia una carrera universitaria.

Discusión

Los tumores del tallo cerebral constituyen un grupo predominante en niños, y la mayoría corresponden a gliomas difusos e infiltrantes con una incidencia generalmente entre 6 y 7 años de edad.^(5,8,25) Signos y síntomas clínicos tales como cefalea, toma de pares craneales, ataxia, paresia de extremidades, e incremento de presión intracraneal, además de las imágenes por tomografía axial o resonancia magnética, son considerados suficientes para el diagnóstico, ya que toma de biopsia puede resultar riesgosa,^(2,3,4,6,7,8,14) sin embargo, aunque en los últimos años hay tendencia a realizarla, los resultados no cambiarían el tratamiento.^(4,12,26,27)

La irradiación del tumor ha sido el tratamiento de elección, ofrece beneficios de respuesta pero con mal pronóstico a corto tiempo y una mediana de supervivencia de un año o aún menor; pocos pacientes alcanzan los 2 años de evolución,^(2,5,8,25) pese al incremento de la dosis de irradiación o al uso de hipo- o hiperfraccionamiento de la dosis; ni el empleo de nuevos esquemas de quimioterapia han mejorado la supervivencia y son escasos los informes con resultados más allá de los 2 años.^(2,3,6,8,11,20,22,23,28,29,30)

Hemos planteado que el nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal desarrollado en el Centro de Inmunología Molecular de La Habana, con efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y proapoptóticos,⁽¹⁶⁾ lo cual podría explicar los resultados cuando aparece asociado a la radioterapia. Está demostrado que el nimotuzumab no produce toxicidades tal como el rash cutáneo, lo que permite combinaciones con otros medicamentos.⁽³⁾ Los eventos adversos observados, como la alopecia en los campos de entrada de las radiaciones, las náuseas y las cefaleas están asociadas a la radioterapia, más que al nimotuzumab. La asociación de la radioterapia y el nimotuzumab es bien tolerada, así como la aplicación del monoclonal a largo plazo.^(5,7,22,23) Puede ser administrado a pacientes ambulatorios permitiéndoles continuar estudios o trabajar.^(5,29) La mayoría de las pacientes muestran mejoría neurológica, con un punto de corte en 1790 Gy. Ha sido señalado que dosis de irradiación acumulativamente bajas pueden resultar en mejoría del estado neurológico.⁽²⁵⁾

Las supervivencias a muy largo tiempo, que son aquellas probabilidades o tasas a 5 o más años de evolución, aparecen en muy pocos informes en el rango de 2,6 a 7,5 años.^(10,11,12,29,30) En el grupo de 41 pacientes incluidos desde 2008 a 2015, y que tienen un mínimo de 5 años de seguimiento, se alcanzó una muy larga supervivencia a 5 o más años en 34,1 %.⁽²⁹⁾ Es importante señalar que las cifras de supervivencia alcanzadas en nuestros

pacientes que tienen un mínimo de 5 años de haber sido incluidos en el tratamiento combinado de radioterapia y nimotuzumab, y el total de los 69 pacientes incluidos, 58 (84,1 %), recibieron el nimotuzumab programado y en los otros hubo interrupciones menores, generalmente por no acudir a tiempo a las consultas programadas o demoras en la obtención del medicamento.

En nuestros pacientes de muy larga evolución (cinco o más años), encontramos que la mayoría se encuentran incorporados a diversos estudios o están trabajando.⁽²⁹⁾ Cuando la enfermedad progresa es posible emplear la re-irradiación en algunos pacientes con el fin de mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.^(3,29,31,32,33)

Concluimos que la combinación de radioterapia y nimotuzumab fue bien tolerada y es una opción del tratamiento de estos tumores.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020., La Habana: División de Registros Médicos y Estadísticos de la Salud; 2021 [acceso 22/12/2021]:103-4. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticasslducl/>
2. Warren E. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Front Oncol.* 2012;2:205. DOI: <http://doi.org/3389/fonc.2012.00205>
3. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavells E, Warmuth-Metz M, Modena P, *et al.* Results of Nimotuzumab and Vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neuro-oncol* 2014;118:305-312. DOI: <http://doi.org/10.1007/s.11060-014-1428-z>
4. El-Khouly F, Vendhuijezen van Zanten S, Santa-Maria V, Heymans M, Hendrikse N, Kaspers G, Loizos B *et al.* Diagnostic and treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: ¿where do we stand? *J Neuro-oncol.* 2019;145:177-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s.11060-019-03287-g>
5. Fleischhack G, Massimino M, Marmuth-Metz M, Khuhlaeva E, Janssen G, Graf N, *et al.* Nimotuzumab and radiotherapy for treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a phase III clinical study. *J Neuro-oncol.* 2019;143:107-13. DOI: <http://doi.org/10.007/s.11060-019-03140-z>
6. Carciller F. Long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): *Trzen Cancer Res.* 2019;8:343-345. DOI: <http://doi.org/10.21037/tcr.2019.03.12>
7. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten S, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffman 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 Clin Oncol*. 2018;36:1963-072. DOI: <http://doi.org/10.1200/jco.2017>
8. Parsons DW, Pollack IF, Hans-Kogan D, Poussaint T, Adesina A, Chintagampala M. Gliomas, ependimomas and other non –embrional tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo I, Philip A, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Seventh ed. China, Hong-Kong: Wolters Kluery; 2016 [22/08/2021]: 627-58. Disponible en: <http://www.solution.lnw.cons/access>
9. Cohen K, Heideman R, Zhou T, Holmes E, Lavey R, Buffet E et al. Temozolamide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology group. *Neuro-oncol* 2011;13:410-6. DOI: <http://doi.org/10.1093/neuonc/noq205>
10. Crotty E, Leary S, Geyer J, Olson J, Millard N, Sato a et al. Children wdoiith DIPG and high grade glioma treated with temozolamide, irinotecan and bevacizumab. The Seattle Children's Hospital experience. *J Neuro-oncol*. 2020;148:607-17. DOI: <http://doi.org/10.1007/s.11060-20-03558w>
11. Jackson S, Patay Z, Howarth R, Panandiker Z, Onar-Thomas A, Broniscer A et al. Clinicoradiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurooncol* 2013;114:339-44. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11060-013-1189-o>
12. Gallito M, Lazarev S, Wasserman T, Stafford J, Wolden S, Terezakis S et al. Role of radiation therapy in the management of diffuse intrinsic pontine glioma : a systematic review. *Adv Radiat Oncol* 2019;4:520-31. DOI: <http://doi.org/10.1016/jadro.2019.63.009.i>
13. Izzuddeen Y, Gupta S, Hareesh KP, Sharma D, Guridhar P, Rath G. Hypofractionated radiotherapy with temozolamide in diffuse intrinsic pontine glioma: a randomized controlled trial. *J Neurooncol*. 2020;146:91-95. DOI: <http://doi.org/10.1007/s.1160-019-03340-7.14>
14. Cooney T, Lane A, Bartels U. International Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas Registry Study. *Neuro-oncol* 2017;19:1279-80. DOI: <http://doi.org/10.1093/neuonc/noc107>
15. Fernández A, Spitze K, Pérez R, Boehmer F-D, Eckert K, Zschiesche W, *et al*. A new monoclonal antibody for detection of EGF recertors in western blots and paraffin-embeded tissue sections. *J Cell Bioch* 1992;49:157-65. DOI: <http://doi.org/10.1002/jcb.240490208>
16. Crombet-Ramos T, Rack J, Perez R, Viloia-Petit A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3 a humanizd anti-EGF R antibody. *Int J Cancer*. 2002;101:567-75. DOI: <http://doi.org/10.1002/ije.10647>

17. Cabanas R, Saurez G, Alert J, Reyes A, Valdes J, Gonzalez A, *et al.* Prolonged use of Nimotuzumab in children with Central Nervous System tumors: safety and feasibility. *Cancer Biother Radiopharm* 2014;29:173-8. DOI: <http://doi.org/10.1089/cbr.2013.159>
18. Boland WK, Bebb G. Expert opinion, Nimotuzumab, a novel anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;1199-1206. DOI: <http://doi.org/1517/14712590311/0709>
19. Bartels U, Wolff J, Gore L, Dunkel I, Gilheeney S, Allen J *et al.* Phase II study of safety and efficacy of Nimotuzumab in pediatric patients with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro-oncology.* 2014;16:1554-9. DOI: <http://doi.org/10.1093/neuonc/neu091>
20. Kebudi R, Betul Cakir F, Gorgum O, Altinok P, Iribas A *et al.* Nimotuzumab-containing regimen for pediatric diffuse pontine gliomas: a retrospective multicenter study and review of the literature. *Child's Nervous System* 2019;35:83-9. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00381-018-4001-g>
21. Bode U, Massimino M, Bach F, Zimmermann M, Khuhlaeva E, Westphal M *et al.* Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:1649-59. DOI: <http://doi.org/110.1517/14712598.2012.7833367>
22. Alert J, Chon I, Cabanas R, Reno, Garcia D, Perez M, Ropero R. Radiation therapy and Nimotuzumab in children and adolescents: a 5- years Institutional experience. *Neuro Open J.* 2015;2:45-50. DOI: <http://doi.org/10.17140/noj-2-111>
23. Alert J, Chon I, Cabanas R, Reno J, Garcia D, Perez M, Ropero R. Long-term survival in diffuse infiltrative brainstem gliomas in children and adolescents: treated with radiotherapy and Nimotuzumab. *Int J Radiol Radiat Ther.* 2018;5:267-70. DOI: <http://doi.org/10.1546/ijrrt-2018.05.00176>
24. Bone U, Cabanas R, saurez G, Crombet T, Lorenzo P, Massimino M, *et al.* Anti-EGFR Nimotuzumab for DIPG in recurrent or children with high grade glioma: 10 years. In: Adella Ca, editor. *Stem Cell Oncology.* London: Taylor Francis Group; 2018. p. 251-7.
25. Tinkle Ch, Campbell K, Han Y, Li Y, Bianski B, Bronisar A, *et al.* Radiation dose response of neurologic symptoms during conformal radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2020;147:195-203. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11060-20-03415-w>
26. Hersh D, Kumar R, Moore K, Smith L, Tinkle C, Chiang J, *et al.* Safety and efficacy of brainstem biopsy in children and young adults. *J Neurosurg: Pediatrics.* 2020;5:572-7. DOI: <http://doi.org/10.3171/2020.4.PEDS2092>.

27. Hamish C, Kickingereder P, Fisher M, Simon T, Ruge M. Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases. *J Neurosurg: Pediatrics*. 2017;20:261-8. DOI: <http://doi.org/10.3171/2017.2.PEDS1665>
28. Jansen MH, Vuurden DG, Vandertop WP, Kaspers GI. Diffuse intrinsic pontine gliomas: a systematic update in clinical trials and biology. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:27-35. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.j.ctr.2011.06.007>
29. Alert J, Chon I, Valdes J, Ropero R, Pérez M, Garcia D, *et al*. Very long-term survival, 5 years and more in diffuse intrinsic pontine gliomas in children and adolescents treated with Radiotherapy and Nimotuzumab. *Int J Radiol Radiat Ther*. 2021;8:86-90. DOI: <http://doi.org/10.15406/ijrrt.2021.08.00299>
30. Hassan H, Pinches A, Picton Sv, Phillips R. Survival rates and prognostic predictors of high grade brainstem gliomas in children: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2017;135:13-20. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11060-017-2546-i>
31. Tsang D, Laperriere N. Re-irradiation for pediatric tumors. *Clin Oncol*. 2019;31:191-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/clon.2018.10.003>
32. Janssens GO, Gandolla L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beck K, *et al*. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: a matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-G-HGG/DIPG Working Group. *Eur J Cancer* 2017;73:38-47. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.07>
33. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: the Canadian experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26988. DOI: <http://doi.org/10.11.1002/pbc26988>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

José Alert Silva: Redactó el trabajo en su primera versión y versión final, realizó la planeación del tratamiento radiante y el seguimiento clínico durante la radioterapia. Aprobó la versión final del trabajo.

Ivon Chon Rivas: Trabajo en planeación del tratamiento radiante, evaluación clínica durante la Radioterapi. Aprobó versión final del trabajo.

Ramón Ropero Toirac: Realizó el análisis estadístico, colaboró en la redacción del trabajo en su primera versión. Aprobó la versión final del trabajo.

Migdalia Pérez Trejo: Realizó tratamiento con Nimotuzumab, seguimiento clínico durante el tratamiento. Aprobó versión final del trabajo.

Débora García Socarras: Realizó tratamiento con Nimotuzumab, seguimiento clínico durante el tratamiento. Aprobó versión final del trabajo.

Mariuska Forteza Saez: Realizó tratamiento con nimotuzumab, seguimiento clínico durante el tratamiento. Aprobó versión final del trabajo.

Mariela Infante Pérez: Realizó tratamiento con el Nimotuzumab, seguimiento clínico durante el tratamiento. Aprobó versión final del trabajo.

José Valdés Marín: manejo clínico de pacientes, aprobación del trabajo

Jenny Ávila Pérez: coordinadora de Investigación Clínica. Contribuyó a la recogida de datos y al análisis estadístico. Aprobó versión final del trabajo.