



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Tumeurs du tronc cérébral chez l'enfant de moins de trois mois : une situation palliative ?

Papangelopoulou, Danai

How to cite

PAPANGELOPOULOU, Danai. Tumeurs du tronc cérébral chez l'enfant de moins de trois mois : une situation palliative ? Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:178773

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:178773>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:178773](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:178773)

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Danai PAPANGELOPOULOU

originnaire de Grèce

Intitulée :

Tumeurs du tronc cérébral chez l'enfant de moins de trois mois : une situation palliative ?

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 juillet 2024

Thèse n° **11231**

Antoine Geissbühler
Doyen



N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Section de Médecine Clinique
Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent (DFEA)
Service de pédiatrie générale
Unité d'oncohématologie pédiatrique

Thèse préparée sous la codirection du Dr André VON BÜREN M.D., Ph.D., CC et du
Professeur Marc ANSARI

" Tumeurs du tronc cérébral chez l'enfant de moins de trois mois : une situation palliative ? "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Danai PAPANGELOPOULOU

Grèce

Thèse n° **11231**

Genève, Suisse

Résumé

Les tumeurs du tronc cérébral chez les enfants de moins de trois mois restent une maladie rare, avec une prise en charge complexe. Le nombre des cas rapporté dans la littérature reste limité et des recommandations internationales spécifiques manquent. Nous présentons cinq cas des tumeurs du tronc cérébral chez des patients de moins de trois mois, parmi les centres liés au groupe de travail de la Société Européenne d'Oncologie Pédiatrique, SIOP-E HGG/DIPG, entre 2009 et 2020. Aucun cas ne correspondait aux images radiologiques typiques à un gliome pontique intrinsèque diffus (DIPG ; diffuse intrinsic pontine glioma), malgré l'évolution fatale de certains cas. Un registre international de ce type de tumeurs pour ce groupe d'âge pourrait centraliser les cas. Une biopsie des tumeurs avec des analyses moléculaires contribuerait à la meilleure compréhension de leur pathologie et éventuellement donner des arguments pour une thérapie ciblée.

Table des matières

Introduction.....	3
Tumeurs pédiatriques du système nerveux central.....	3
Gliome pontique intrinsèque diffus.....	5
• Epidémiologie	5
• Présentation clinique.....	5
• Caractéristiques radiologiques.....	6
• Traitement.....	7
○ Radiothérapie.....	7
○ Chimiothérapie.....	8
○ Corticothérapie.....	8
○ CAR-T cells.....	9
• Rôle de la biopsie.....	9
Tumeurs du tronc cérébral chez les patients âgés de moins de 3 mois.....	10
Objectifs de la Thèse	10
Article original.....	11
Discussion.....	23
Conclusion.....	25
Remerciements.....	26
Références.....	27

Introduction

Tumeurs pédiatriques du système nerveux central (SNC)

Les tumeurs cérébrales sont les lésions tumorales les plus fréquentes chez l'enfant après les leucémies, mais elles demeurent les premières causes de décès des tumeurs solides [1].

Les tumeurs cérébrales sont très hétérogènes. Elles peuvent se manifester dans tout le SNC et avoir des présentations cliniques très variées, dépendantes de leur localisation, de l'âge du patient et de l'histologie tumorale.

L'édition 2021 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs du système nerveux central incorporent davantage de critères moléculaires dans la définition et le grading des lésions [2].

La classification OMS 2021 introduit une nouvelle grande catégorie de tumeurs intitulée *gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales*. Cette catégorie regroupe les groupes tumoraux anciennement appelés : gliomes diffus astrocytaires et oligodendrogliaux, autres tumeurs astrocytaires, autres gliomes, les tumeurs neuronales et glioneuronales et les épendymomes.

Trois grands groupes de *gliomes diffus* ont été définis ; un groupe concernant les gliomes de l'adulte et deux groupes pédiatriques, soit de bas grade, soit de haut grade.

Les *gliomes diffus pédiatriques de bas grade* comprennent 4 types tumoraux dont trois nouveaux : l'astrocytome diffus avec altération de MYB ou MYBL1, le gliome angiocentrique (le plus souvent associé à une fusion MYB-QKI), la tumeur neuro-épithéliale polymorphe de bas grade du sujet jeune (PLNTY) et les gliomes diffus de bas grade avec altération de la voie des MAP Kinases.

Les *gliomes diffus pédiatriques de haut grade* comprennent 4 types tumoraux : le gliome diffus de la ligne médiane H3 K27 altéré (sous-types à la Table 1), le gliome diffus hémisphérique H3 G34-muté, le gliome diffus pédiatrique de haut grade H3- et IDH-non mutés et, enfin, le gliome hémisphérique infantile.

Au sein de cette grande catégorie de *gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales*, nous retrouvons également les *gliomes astrocytaires circonscrits*, dont l'astrocytome pilocytique reste le plus fréquent, avec une incidence de 1 sur 100.000 habitants [3]. Les *épendymomes* concernent 10% des tumeurs intracrâniennes et 40-60% des tumeurs spinales chez les

enfants et les adolescents, avec une incidence de 0.3 sur 100.000 habitants [3,4]. Les *tumeurs glioneurales et neuronales* représentent environ 7% des tumeurs pédiatriques du CNS [3].

Les *tumeurs de la région sellaire*, qui sont représentées par les tumeurs hypophysaires et les craniopharyngiomes concernent environ 15% des tumeurs pédiatriques du CNS [3].

Un autre groupe important est celui des *tumeurs embryonnaires*. La forme la plus fréquente est le médulloblastome, se présentant chez 6-7% des enfants avec tumeur cérébrale [3]. Cette catégorie comporte également des autres tumeurs plus rares, comme la tumeur rhabdoïde térétoïde atypique (ATRT), restant très agressive avec un pronostic sombre.

Les *tumeurs des nerfs crâniens et paraspinaux* concernent environ 5% des tumeurs pédiatriques du SNC [3].

Enfin, les *tumeurs des plexus choroïdes*, du *parenchyme pinéal*, les *tumeurs germinales*, *mésenchymateuses non-méningothéliales* et les *méningiomes* restent rares en pédiatrie.

Table 1. Sous-types de gliome diffus pédiatrique de la ligne médiane H3 K27-altéré.

Adapté de [5,6].

Gliome diffus de la ligne médiane, H3.3 K27-muté	Mutation de H3.3 pK28M/I (K27M/I), avec fréquemment mutation concomitante de TP53/PPM1D et altération de PDGFRA
Gliome diffus de la ligne médiane, H3.1 ou H3.2 K27-muté	Mutation de H3.1 ou H3.2 pK28M (K27M), avec fréquemment mutations concomitantes de PIK3CA, PIK3R1 ou PTEN et mutation d'ACVR1
Gliome diffus de la ligne médiane, H3-wild-type avec surexpression d'EZHIP	Surexpression d'EZHIP
Gliome diffus de la ligne médiane, EGFR- (et H3 K27-) muté	Mutation d'EGFR (insertion/ délétion dans l'exon 20 ou mutation de p.A289T ou de p.A289V), avec fréquemment mutation concomitante de TP53

Gliome pontique intrinsèque diffus (Diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG en anglais)

Comme déjà mentionné, l'OMS a classé les gliomes pédiatriques avec mutation K27M dans l'histone H3 (3.1 ou 3.3) comme gliomes diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré [7]. En raison du mauvais pronostic des tumeurs présentant cette mutation, nous leur avons attribué une désignation de grade 4, indépendamment des caractéristiques histologiques conventionnelles [8]. Cette nouvelle classification inclut désormais la majorité des DIPGs puisque plus de 80% de ces tumeurs hébergent cette mutation. Néanmoins, le terme DIPG reste pertinent en tant que terme clinique, basé sur les caractéristiques radiologiques et la présentation clinique, comprenant les tumeurs avec et sans H3 K27 altérations [9].

Epidémiologie

Les tumeurs du tronc cérébral représentent 10 à 20% des tumeurs cérébrales pédiatriques. Parmi les tumeurs du tronc cérébral, la majorité (80%) sont des DIPG. L'âge médian au diagnostic est 6-7 ans et cette tumeur est rarement identifiée chez les adultes. Vue sa localisation, les options thérapeutiques sont limitées et le pronostic est sombre avec moins de 10% des patients qui survivent au-delà de 2 ans du diagnostic [10]. Son taux d'incidence est 1 : 1 (filles : garçons) [11].

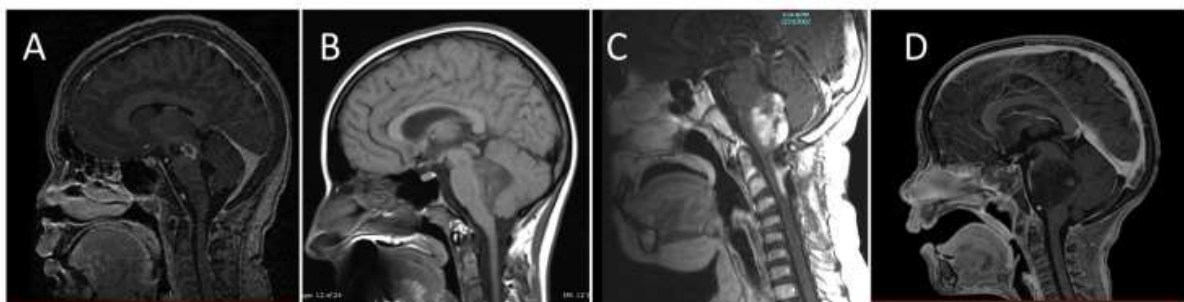
Présentation Clinique

Les patients atteints de DIPG peuvent présenter une grande variété de symptômes neurologiques selon la localisation de la lésion. Sa présentation clinique peut impliquer des signes pyramidaux (clonus, hyperréflexie, faiblesse, réflexe positif de Babinski et augmentation du tonus) et une paralysie crânienne (due à une infiltration tumorale ou à un effet de masse sur les VI and VII nerfs crâniens avec des déficits uni ou bilatéraux), en plus des signes d'atteinte cérébelleuse (ataxie, déficit de coordination et dysmétrie) [10,12]. L'hydrocéphalie obstructive avec une hypertension intracrânienne est observée dans moins de 10% des patients au moment du diagnostic [12]. La triade typique des symptômes comprend l'ataxie, le dysfonctionnement de tractus pyramidal, et les paralysies des nerfs crâniens. L'apparition des symptômes est rapide, moins de 3 mois.

Caractéristiques radiologiques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen radiologique de choix (Figure 1 & 2) [10,13]. Vue leur nature infiltrante, les DIPGs présentent une T1-hypointensité avec des marges mal définies et une T2-hyperintensité, avec fréquemment une prise de contraste [14,15]. L'IRM réalisée après l'injection d'un agent de contraste de gadolinium peut être utile pour confirmer le diagnostic ou pour exclure d'autres lésions. Habituellement, la tumeur est centrée dans le pont et peut occuper plus de 50% de son diamètre axial, entourant typiquement l'artère basilaire. Les DIPGs peuvent présenter une extension extrapontine (90%), thalamique/ interne de la capsule (7%), un rehaussement (70%), une extension périphérique en forme d'anneau (35-50%), une nécrose (nécrose cystique ou région nécrotique 20-50%), et des hémorragies (30%) [16–26]. Des métastases des DIPGs à des sites éloignés sont observées surtout au moment d'une progression ou rechute [27]. Longtemps, le diagnostic a été posé uniquement sur l'IRM – ensemble avec la clinique - qui montre des aspects typiques, vue que la biopsie de la tumeur entraîne un risque accru de déficit neurologique [28]. Cependant, des rapports récents ont montré que des biopsies de ces tumeurs se sont effectuées de plus en plus et par conséquent l'analyse moléculaire a considérablement augmenté notre compréhension de la biologie tumorale [17,29,30].

Figure 1. Classification de gliomes du tronc cérébral basée sur l'IRM. Image tirée et adaptée de [10].



(A) Lésion focale du tronc cérébral en pondération T1, dans le plan sagittal, après injection de produit de contraste **(B)** Lésion dorsale exophytique du tronc cérébral, dans le plan sagittal **(C)** Lésion médullaire, en pondération T1, dans le plan sagittal, après injection de produit de contraste. **(D)** Lésion de DIPG en pondération T1, dans le plan sagittal.

Figure 2. Image typique de DIPG sur l'IRM. Image tirée et adaptée de [10].



(A) Image en pondération T1, après injection de produit de contraste, **(B)** Image en pondération T2, **(C)** Séquence FLAIR (en anglais Fluid Attenuated Inversion Recovery).

Traitement

Radiothérapie

La radiothérapie conventionnelle demeure le traitement standard des DIPGs depuis plus de 50 ans [31]. Compte tenu de la localisation de la tumeur et des caractéristiques infiltrantes, le rôle de la résection chirurgicale reste limité. La radiothérapie est habituellement administrée à une dose totale de 54 Gy pendant six semaines (fractions quotidiennes de 1,8 Gy). Selon la revue systématique réalisée par Gallitto et al., en 2019, l'espérance de vie est meilleure chez les patients ayant reçu une radiothérapie conventionnelle, suivis par les patients ayant reçu une radiothérapie hyperfractionnée et puis ceux qui ont été traités par une radiothérapie hypofractionnée [32]. Néanmoins, les résultats restent contradictoires. Selon l'étude randomisée contrôlée de Zaghloul et al, en 2022, la radiothérapie hypofractionnée n'était pas inférieure de la radiothérapie conventionnelle [33]. Bien que la protonthérapie soit bien utilisée pour réduire la dose de rayonnement aux tissus sains du cerveau qui entourent les gliomes pédiatriques de bas grade, elle peut être contre-indiquée pour les DIPG en raison des mauvais résultats et un pronostic sombre [34].

Chimiothérapie

La chimiothérapie montre une efficacité moyenne dans le traitement des enfants atteints de DIPG. De nombreux protocoles de traitement, y compris des schémas de combinaison de plusieurs agents, ont été testés chez les adultes et les enfants sans vrai bénéfice [31,35,36]. Bien que la plupart des enfants reçoive une chimiothérapie adjuvante, le régime optimal pour les patients atteints de ce type de tumeur n'a pas été établi.

Dans une étude récente, environ la moitié des professionnels spécialisés dans la prise en charge du DIPG ont indiqué que leur approche thérapeutique préférée est la radiothérapie combinée à la chimiothérapie [37]. Par contre, pour les enfants de bas âge, moins de 3 ans, diagnostiqués avec des high-grade gliomas (HGG), la chimiothérapie reste le traitement le plus optimal avec un meilleur pronostic comparé aux enfants plus grands [38]. En effet, la radiothérapie n'est pas recommandée chez le jeune enfant de moins de 3 ans. Les mauvais résultats et les effets secondaires tardifs du traitement ont engendré une réticence à traiter ces patients par radiothérapie. Les trois traitements de chimiothérapie actuellement recommandés sont basés sur le protocole français de chimiothérapie BBSFOP, comprenant sept cycles de trois courses des agents de chimiothérapie (carboplatine/procarbazine, cisplatine/étoposide et vincristine/cyclophosphamide) pour une période de 16 mois ; sur l'étude anglaise UKCCSG/SIOP CNS 9204, comprenant sept cycles de quatre courses des agents (carboplatine/vincristine, méthotrexate en intraveineux/vincristine, cyclophosphamide/vincristine, cisplatine) pour une période de 12 mois ; et sur l'étude allemande multicentrique HIT 2000 comprenant trois cycles de chimiothérapie (cyclophosphamide/vincristine/méthotrexate en intraveineux/carboplatine/etoposide/méthotrexate en intraventriculaire selon critères), pour une période de 6 mois, suivi par deux cycles (cyclophosphamide/vincristine/carboplatine et etoposide) en cas de rémission complète [39–41].

Corticothérapie

Des corticostéroïdes, en particulier de la dexaméthasone, sont également administrés dans le but de stabiliser les symptômes neurologiques jusqu'à ce que la biopsie neurochirurgicale ou la radiothérapie soit possible, ou comme traitement palliatif. Bien qu'ils soient largement prescrits, il ne faut pas négliger les effets secondaires graves qui peuvent réduire la qualité de vie [42].

CAR-T cells

La thérapie cellulaire adoptive par cellules CAR-T (CAR-T cells, Chimeric Antigen Receptor T-cells) est un traitement très innovant, permettant de modifier génétiquement des lymphocytes T de telle sorte qu'ils expriment un nouveau récepteur capable de cibler des antigènes tumoraux spécifiques. En effet, les cellules CAR-T reconnaissent une protéine spécifique de la tumeur. Une fois dans le cerveau, les cellules CAR-T reconnaissent cette oncoprotéine et activent les cellules T pour tuer les cellules tumorales [43–45]. Les CAR-T cells sont limitées par une mauvaise infiltration tumorale [46]. L'administration prolongée de cellules CAR-T, peut être réalisée à travers un réservoir d'Ommaya, un cathéter intraventriculaire utilisé pour l'aspiration du liquide céphalorachidien (LCR) et l'administration de médicaments dans le LCR, pourrait augmenter l'efficacité du traitement par rapport à l'administration intraveineuse, ou l'administration intraventriculaire à une seule dose [47].

Actuellement il existe de nombreuses études novatrices, comme le DIPG reste une tumeur mortelle nécessitant des thérapies innovantes. Majzner et al. présentent quatre premiers patients atteints de gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré (DMG : diffuse midline glioma) localisé au niveau de pons (n=3) et de la moelle épinière (n=1), traités avec des GD2 CAR-T cells, administrées par voie intraventriculaire [48]. Trois patients ont présenté une amélioration clinique et radiologique, sans toxicité hors tumeur observée. Vitanza et al. ont lancé le premier essai de phase I chez l'homme, BrainChild-03 (NCT04185038), administrant des CAR-T cells B7-H3 locorégionales répétées (40 infusions) à des enfants et jeunes adultes atteints de DIPG et d'autres tumeurs récurrentes ou réfractaires du CNS [49,50]. Parmi les trois premiers patients inclus dans l'étude, un a présenté une amélioration clinique et radiologique pendant 12 mois. De plus, l'essai Phase 1, BrainChild-04 (NCT05768880) est actuellement ouvert et teste des CAR-T cells multispécifiques (B7-H3, EGFR806, HER2 & IL13-Zetakine- Quad) pour enfants et jeunes adultes atteints de DIPG /DMG [51].

À notre connaissance, les CAR-T cells n'ont pas encore été utilisés chez les nourrissons de moins de 3 mois avec une tumeur du tronc cérébral. Cependant la production de ces cellules, leur coût ainsi que la gestion des effets secondaires sont des enjeux majeurs pour le futur de cette thérapie.

Rôle de la biopsie

Le diagnostic du DIPG est classiquement effectué sur la combinaison d'une présentation clinique typique et des résultats radiologiques bien décrits sur l'imagerie d'IRM. La biopsie du tissu tumoral n'est pas considérée comme nécessaire pour le diagnostic et la prise en charge,

à moins qu'il n'y ait des caractéristiques atypiques en ce qui concerne l'âge du patient, l'anamnèse et les résultats radiologiques. Il y a eu une résistance historique à la biopsie de ces tumeurs, en raison de leur localisation difficile. Au fil des années, cela a suscité un débat entre les neurochirurgiens et les oncologues [52,53]. L'absence des analyses moléculaires explique la mauvaise compréhension de la biologie moléculaire du DIPG, et par conséquent l'absence du progrès thérapeutique, par rapport aux autres tumeurs [54]. Cependant, plusieurs études ont montré que la biopsie du DIPG est sécuritaire dans les mains expérimentées [30,55,56]. Actuellement, la biopsie stéréotaxique est utilisée de plus en plus, comme une méthode plus sécuritaire qu'une biopsie supratentorielle. Elle permet l'obtention d'une quantité de tissu suffisante pour une analyse et séquençage du génome entier [55,57]. Néanmoins, à l'heure actuelle, la biopsie n'est toujours pas considérée comme une norme dans la prise en charge de DIPG par tous, car une étude récente parmi les neurochirurgiens pédiatriques pratiquant en Europe a montré qu'une majorité (57% des 73 répondants) sont encore réticents à envisager la biopsie du DIPG en dehors d'un essai clinique [58].

Tumeurs du tronc cérébral chez les patients âgés de moins de 3 mois

Les tumeurs du tronc cérébral chez les enfants âgés de moins de 3 mois au moment du diagnostic sont extrêmement rares. La plupart des essais cliniques comprennent que les enfants âgés de plus de 6 mois. Les tumeurs cérébrales primaires détectées in utero ou au début de la vie postnatale affectent 1,1 à 3,4 par million de naissances [59–61]. Au vu de cette maladie rarissime à ce groupe d'âge, il n'y a pas beaucoup des données épidémiologiques. Dans notre étude, devant les images radiologiques et l'évolution clinique, nous considérons que trois patients sur cinq ont eu certainement des gliomes de bas grades.

Objectifs de la thèse

La prise en charge des patients âgés de moins de 3 mois avec une tumeur du tronc cérébral reste complexe. Il s'agit d'une maladie très rare avec peu de cas rapportés dans la littérature. Ici, nous rapportons cinq cas de patients âgés de moins de 3 mois au diagnostic avec une tumeur du tronc cérébral, diagnostiqués entre 2009 et 2020. Notre objectif principal est d'améliorer la compréhension de cette présentation clinique et la prise en charge globale des patients, autant au niveau du diagnostic que du traitement.



Brain stem tumors in children less than 3 months: Clinical and radiologic findings of a rare disease

Danai Papangelopoulou^{1,2} · Brigitte Bison³ · Lars Behrens³ · Simon Bailey⁴ · Marc Ansari^{1,2} · Karoline Ehler⁵ · Ofelia Cruz Martinez⁶ · Christof M. Kramm⁷ · Andres Morales La Madrid⁶ · Andre O. von Bueren^{1,2}

Received: 18 October 2023 / Accepted: 26 December 2023 / Published online: 20 February 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Purpose Brain stem tumors in children < 3 months at diagnosis are extremely rare. Our aim is to study a retrospective cohort to improve the understanding of the disease course and guide patient management.

Methods This is a multicenter retrospective analysis across the European Society for Pediatric Oncology SIOP-E HGG/DIPG Working Group linked centers, including patients with a brainstem tumor diagnosed between 2009 and 2020 and aged < 3 months at diagnosis. Clinical data were collected, and imaging characteristics were analyzed blindly and independently by two neuroradiologists.

Results Five cases were identified. No patient received any therapy. The epicenter of two tumors was in the medulla oblongata alone and in the medulla oblongata and the pons in three. For patients with tumor in equal parts in the medulla oblongata and the pons ($n=3$), the extension at diagnosis involved the spinal cord; for the two patients with the tumor epicenter in the medulla oblongata alone ($n=2$), the extension at diagnosis included the pons ($n=2$) and the spinal cord ($n=1$). Biopsy was performed in one patient identifying a pilocytic astrocytoma. Two patients died. In one patient, autopsy revealed a high-grade glioma (case 3). Three survivors showed either spontaneous tumor regression ($n=2$) or stable disease ($n=1$). Survivors were followed up for 10, 7, and 0.6 years, respectively. One case had the typical imaging characteristics of a dorsal exophytic low-grade glioma.

Conclusions No patient fulfilled the radiologic criteria defining a high-grade glioma. Central neuroradiological review and biopsy may provide useful information regarding the patient management.

Keywords Brain stem tumors · Diffuse midline glioma (DMG) · Neonatal · Congenital

Introduction

Pediatric brainstem tumors including brain stem gliomas account for 10–20% of all central nervous system pediatric neoplasms [1]. The mean age at diagnosis is 7–9 years [2]

but may occur at any age. Approximately 80% of pediatric brainstem gliomas arise within the pons, while the remaining 20% arise in the medulla, midbrain, or cervicomedullary junction [3]. Approximately 80% of those arising in the pons are diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPGs). In

✉ Andre O. von Bueren
Andre.vonBuren@hcuge.ch

¹ Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, Division of General Pediatrics, Pediatric Hematology and Oncology Unit, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

² Cansearch Research Platform for Pediatric Oncology and Hematology, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, University of Geneva, Geneva, Switzerland

³ Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Faculty of Medicine, University of Augsburg, Augsburg, Germany

⁴ Wolfson Childhood Cancer Research Centre, Newcastle University Centre for Cancer, Newcastle upon Tyne, UK

⁵ Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

⁶ Pediatric Cancer Center Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁷ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

these cases, with typical imaging characteristics and the classic clinical triad of long tract signs with motor weakness, cranial neuropathies, and cerebellar signs, therapy is often initiated without histological and/or molecular confirmation. In all other cases of brainstem tumors, a biopsy is mandatory for diagnosis [4]. Biopsy has now emerged as a routine standard of care in many institutions in DIPG at presentation [5–7]. Up to 90% of DIPGs harbor a point mutation in H3F3A (65% of tumors) or HIST1H3B (25% of tumors), the remaining 10% of patients have a histone 3 wild-type tumor [6, 8–10].

Brain tumors in infants differ in clinical presentation, anatomical distribution, histopathological diagnosis, therapy, and prognosis from those occurring in older children. The diagnosis of brain tumors in patients less than 12 months is usually delayed by the lack of symptoms and verbal complaints [11]. Macrocephaly, changes of behavior, and delayed developmental milestones are usual clinical findings [12]. The most common tumors in children aged less than 3 months are high-grade glioma (19.3%), teratoma (17.5%), and ungraded glioma (14.6%), while in the 3 to 6 months age group, low-grade glioma (18.9%), high-grade glioma (14.4%), and central nervous system (CNS) atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) (13.9%) [13].

Brain stem tumors occurring in children aged less than 3 months at diagnosis are extremely rare. Primary brain tumors detected in utero or during early postnatal life are estimated to affect 1.1–3.4 per million live births [14, 15]. Given the rarity and absence of clinical trial data in children aged less than 6–12 months, the knowledge about diagnosis and management of tumors in this age group is limited. We report five cases of infants aged < 3 months at diagnosis with a brainstem tumor who were diagnosed between 2009 and 2020. We wish to improve the understanding of presentation and patient management regarding diagnosis and treatment of brain stem tumors in this age group.

Methods and patients

Study design and inclusion criteria

This is a multicenter retrospective analysis across the European Society for Pediatric Oncology (SIOP-E) HGG/DIPG Working Group linked centers. Inclusion criteria were defined as children aged less than three months at diagnosis with brainstem tumor, diagnosed between 2009 and 2020, and with informed consent signed by the legal guardians of the patients. Between 2009 and 2020, five eligible children aged less than 3 months at diagnosis with a brainstem tumor fulfilled the inclusion criteria and were included in this study.

Data collections and analysis

Coded health-related personal and clinical data of patients aged less than 3 months with brainstem tumors treated at SIOP-E (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) linked centers were collected by each co-investigator. All patients/legal representatives signed consent to have their child's data collected and used for this study. Five children were included in this report (Spain, $n=2$; Germany, $n=2$; UK, $n=1$). Each co-investigator filled out an excel spreadsheet with 17 variables (the complete list of variables is available in Supplementary Table 1), after investigating the medical file of every patient. Original clinical, laboratory, and imaging data were included. Data were recorded on gender, medical history, presenting symptoms, cerebrospinal fluid analysis, biopsy/autopsy findings, treatment details, clinical evolution, survival, and follow-up time. These coded data were then verified by two authors. Coded imaging data (magnetic resonance imaging) were further analyzed by two experienced neuroradiologists (blind to clinical information) in an independent manner. The following radiologic variables were recorded: epicenter, extension at diagnosis, contact with the surface of the brain, brainstem enlargement, brain stem segment involved, tumor margin, enhancement characteristics, the presence of necrosis/hemorrhage/edema, the presence of metastases, and the presence/absence of hydrocephalus.

Statistical analyses

Overall survival (OS) (days) was defined as the time from date of diagnosis to death (or date of last follow-up). Descriptive data were presented as frequencies and percentages.

Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the institutional board of the Geneva Research Ethics Committee (*Commission cantonale d'éthique de la recherche*). The assigned protocol number is 2022-01599.

Results

Baseline characteristics

Patients' key characteristics are displayed in Table 1 (complete patients' characteristics are illustrated in Supplementary Table 1). The median age at diagnosis was 18 days (range 0–42 days) of life; with prenatal imaging providing the diagnosis in one case. The symptoms were evident in all but one child at birth. Case 3 developed symptoms during the first month of life. All patients presented with hypotonia and frequently ($n=3$) with respiratory distress. The

Table 1 Patients' characteristics

Patients	1	2	3	4	5
Gender	Female	Female	Male	Female	Female
Age at diagnosis	18 days	1st day	42 days	Prenatal	19 days
Symptoms	Poor feeding, hypotonia	Respiratory distress, hypotonia	Respiratory distress, hypotonia	Respiratory distress, hypotonia	Poor feeding, nystagmus, hypotonia
Date of onset symptoms	At birth	At birth	1st month of life	At birth	At birth

median interval between onset of symptoms and diagnosis was 18 days.

MRI characteristics

Initial cranial MRI studies were available for all five patients and centrally reviewed by two experienced neuroradiologists

(Figs. 1, 2, 3 and 4), summarized in Table 2. At diagnosis, a cerebral MRI was performed for every patient with additional spinal MRI available for cases 1 and 4. The epicenter of two tumors was in the medulla oblongata alone and in the medulla oblongata and the pons in three tumors. For all patients with equal parts of the tumor in the medulla oblongata and the pons ($n=3$), the extension at diagnosis included the spinal cord; for the two patients with epicenter in the

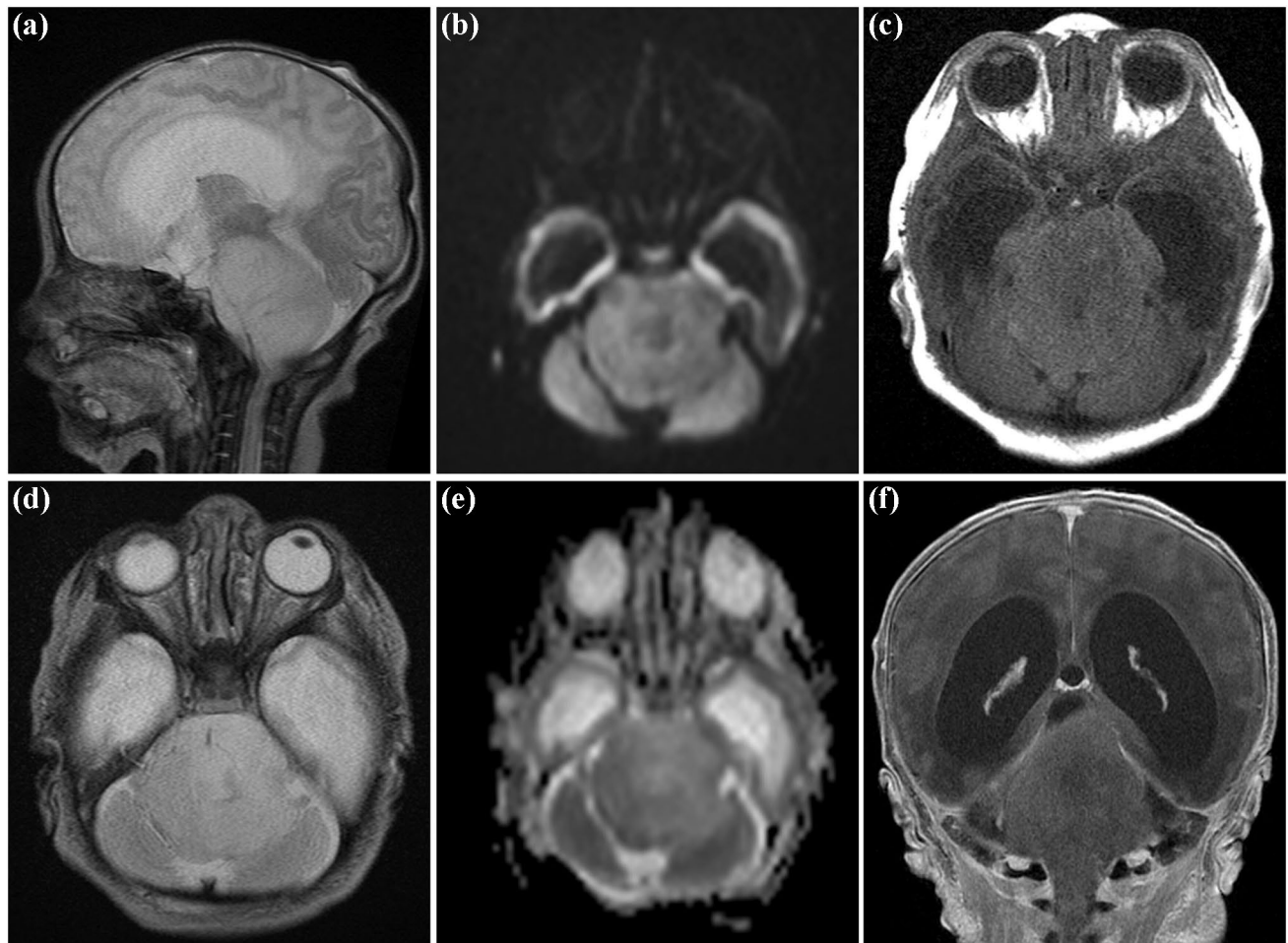
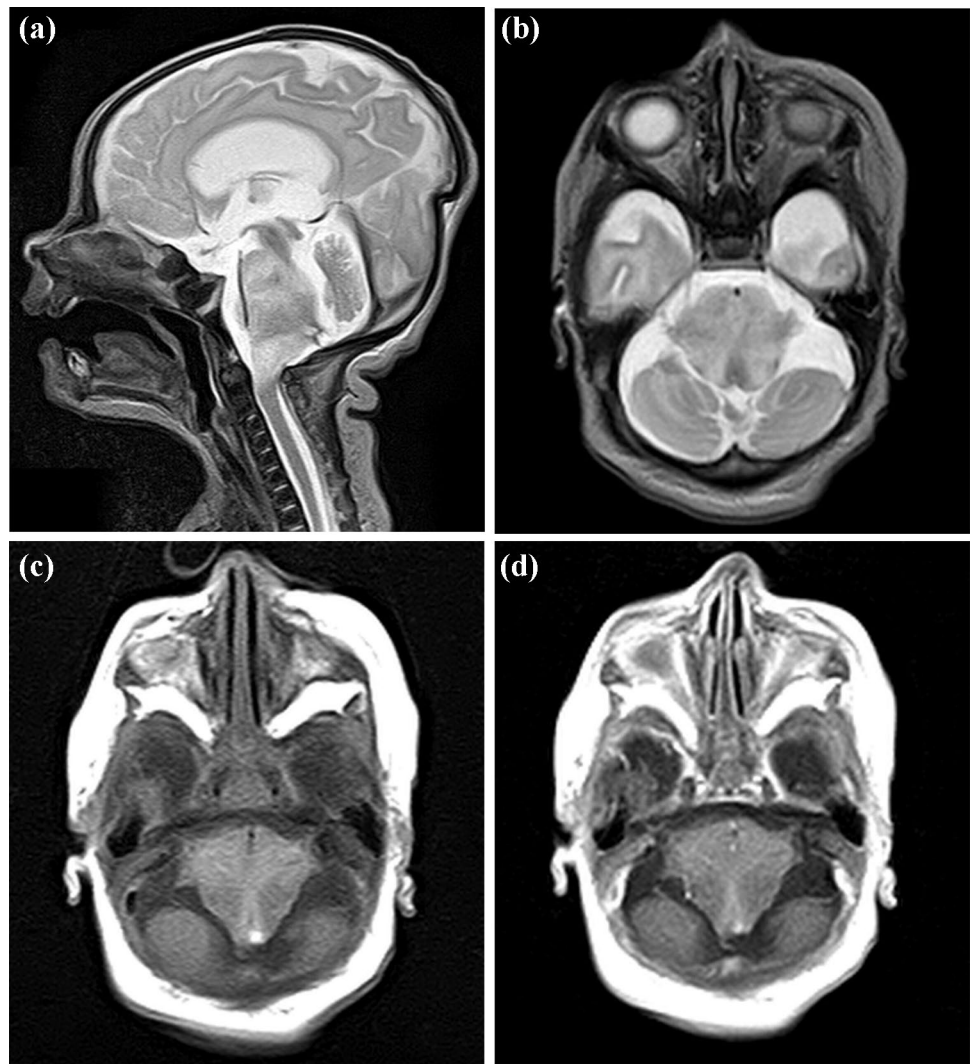


Fig. 1 Case 2. First MRI at the second day of life. Sagittal (a) and axial (d) T2-weighted images showing a confluent mass expanding pons and medulla oblongata and occluding the foramen magnum. Mildly increased diffusion on diffusion-weighted imaging (iso- to hypointense signal on b1000 (b) and bright signal on apparent diffu-

sion coefficient map (e), no contrast enhancement, axial T1-weighted image before (c), and coronal T1-weighted image after application of gadolinium-based contrast agent (f). Dilated supratentorial ventricles and no signs of dissemination

Fig. 2 Case 4. First postnatal MRI at the twelfth day of life with sagittal (a) and axial (b) T2-weighted images demonstrating the diffuse infiltrating tumor with moderate expansion in equal parts in pons and medulla oblongata, no enhancement after application of gadolinium-based contrast agent (T1-weighted images without (c) and with contrast agent (d), both axial planes)



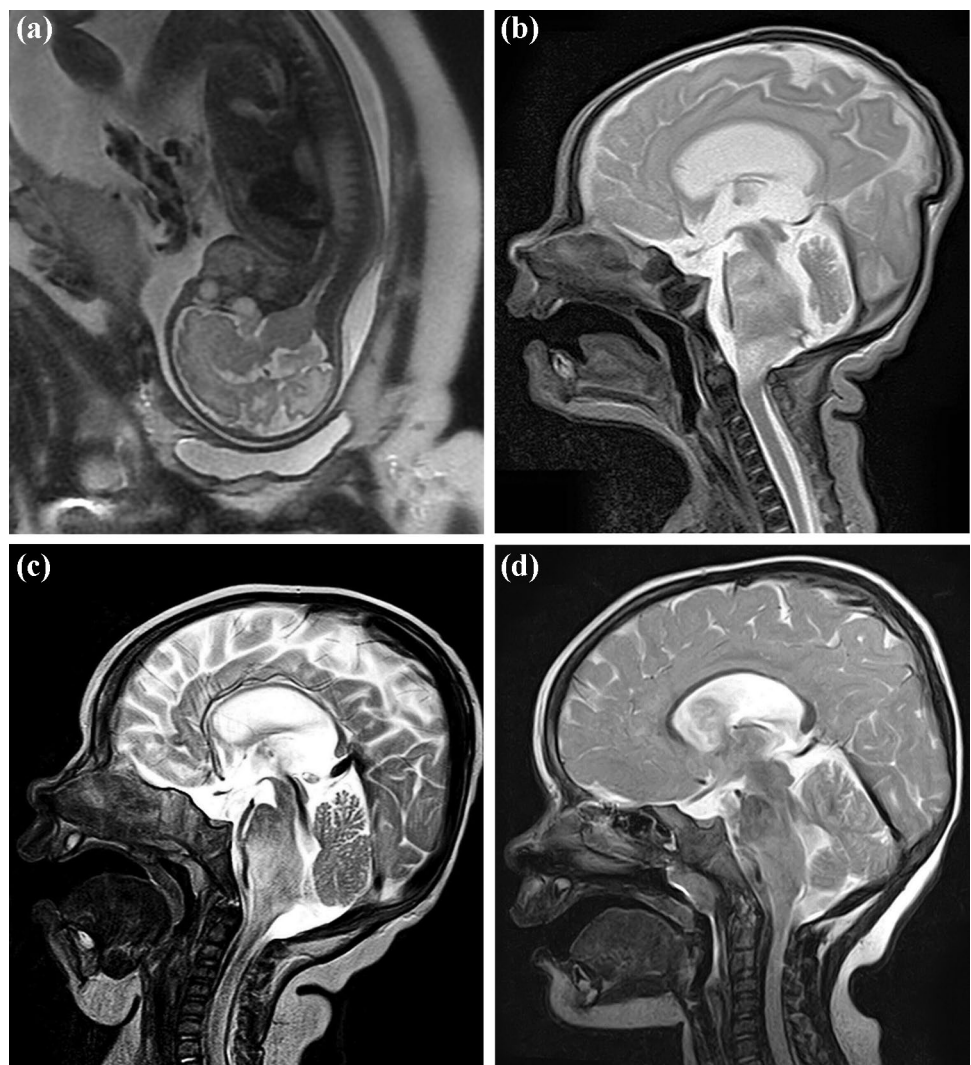
medulla oblongata alone ($n=2$), the extension at diagnosis involved the pons ($n=2$) and the spinal cord ($n=1$). Brain-stem enlargement was marked in all patients. Tumor margins were able to be delineated in three patients. There was no evidence of metastatic spread in any patient. Only one patient's tumor was dorsal exophytic (case 5). Hydrocephalus was documented in four patients (severe hydrocephalus; case 2). No peritumoral edema nor necrosis was seen in any of the initial MRI studies. There were no obvious residues reacted to bleeding, although this was unclear for one patient (case 4). All five tumors showed a predominantly low signal on T1-weighted images, three of them with a heterogeneous signal. Most of the tumors ($n=4$) showed a bright signal on T2-weighted images, although it was heterogeneous in four cases. Macroscopic leptomeningeal dissemination could be excluded in three patients, only cranial dissemination could be excluded in cases 2 and 3, as no spinal MRI was performed. No scan demonstrated the definite imaging diagnosis of a pontine diffuse midline glioma (DIPG). Case

3 had an isointense signal on T2-weighted images, suggestive of high cellularity, although this could not be confirmed radiologically, as diffusion-weighted images were not provided. All cases were radiologically compatible with low-grade glioma. The tumor type in case 5 was confirmed by histology. Two patients died with a rapidly expanding tumor.

Survival and further clinical course of the patients

All five patients underwent observation and best supportive care (Table 3). No patient underwent tumor resection, and no patient received any tumor directed therapy. Two patients died (overall survival; 9 days, case 2; 66 days, case 3). Biopsy was performed in one patient; this analysis revealed a pilocytic astrocytoma (case 5) with strongly positive staining for GFAP. There was an absence of IDH1 p.R132H expression, and H3 p.K28M (K27M) immunohistochemistry was negative. The Ki-67 index was approximately 3%. Autopsy was performed in one patient (case 3) showing a high-grade

Fig. 3 Case 4. Follow-up. All T2-weighted images, sagittal plane; intrauterine MRI obtained 24 days before birth (a), at the 12th day of life (b), at the age of 5 months (c), and 2 years old (d). After detecting the tumor with ultrasound, the brainstem glioma is already visible prenatally on MRI, demonstrating an increased volume at day 12 of life and a spontaneous and continues regression documented until the second year of life



glioma not otherwise specified (NOS), with necrotic elements that made immunohistochemistry results difficult to interpret. We noticed spontaneous regression ($n=1$, case 1), partial regression of the tumor ($n=1$, case 4), and stability of the disease ($n=1$, case 5). The surviving patients were followed up for 10, 7, and 0.6 years, respectively.

Discussion

Pediatric brain stem gliomas are a heterogeneous group of entities and may be classified based on their clinical and MRI appearances [16, 17]. Brain stem tumors in children less than three months remain extremely rare and result in a challenging situation. Little is known in the literature about brain stem tumors appearing in this age group. Our aim was to study a retrospective cohort of this limited age group to improve the understanding of these cases and subsequent patient management.

In our multicenter retrospective study, we identified five cases of brain stem tumors in children aged < 3 months. After MRI review by two experienced neuroradiologists, no case fulfilled the diagnostic imaging criteria of a DIPG. One demonstrated the typical appearance of a dorsal exophytic brainstem low-grade glioma and the rest compatible with low-grade gliomas of the brain stem. One case had an intermediate signal on T2-weighted images, suggesting higher cellularity (no diffusion-weighted images available). To aid diagnosis, a comprehensive MRI according to guidelines is required with advanced MRI techniques such as MR-spectroscopy and ASL-perfusion desirable [18]. The radiologic diagnosis was confirmed by histopathology in case 5, for case 1 and 4 the clinical course was in keeping with the radiologic diagnosis. However, this is less clear for cases 2 and 3. The patient in case 2 had a swollen pontomedullary tumor occluding the foramen magnum and compressed the brain at the level of the craniospinal junction. This patient had a rapid and fatal

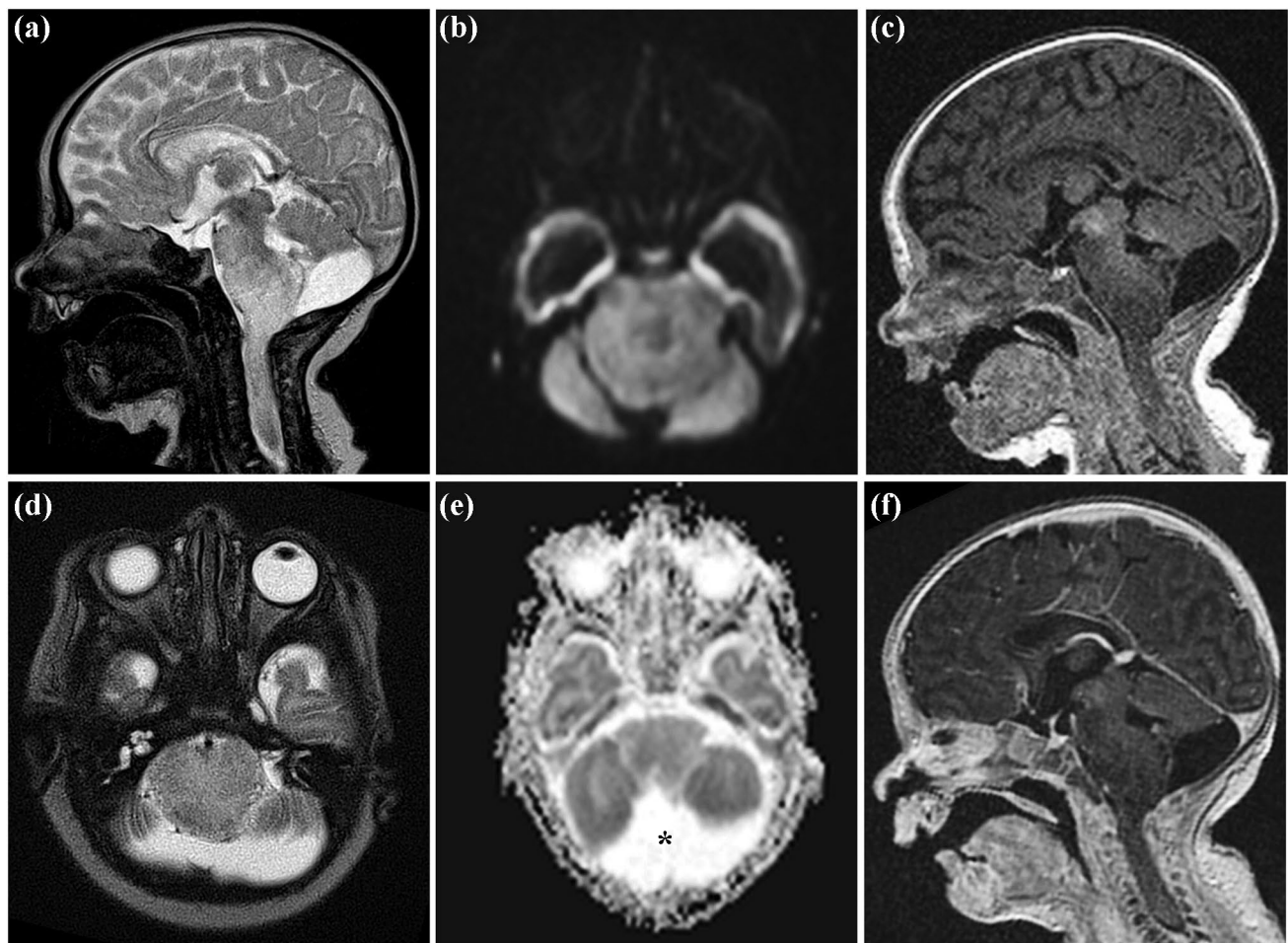


Fig. 4 Case 5. First MRI at the age of 19 days. Sagittal (a) and axial (d) T2-weighted images showing a diffuse infiltrating tumor centered in the medulla oblongata, having a dorsal exophytic component, extending into the pons and the upper spinal cord. The foramen magnum is occluded. No change of diffusion on diffusion-weighted image (b) or

apparent diffusion coefficient-map (e), no contrast enhancement visible on T1-weighted images before (c) and after application of a gadolinium-based contrast agent (f), both sagittal planes. Regular width of the ventricles, no dissemination detected. Mega cisterna magna as an incidental finding (asterisk)

clinical course corresponding to an unusual evolution for a low-grade glioma patient. The histologic evaluation of the autopsy of case 3 suggested evidence for a high-grade glioma, although analysis was limited due to relatively low tissue and imaging quality.

There are few previous reports regarding imaging characteristics and clinical evolution in brainstem tumors during the first months of life. Pontine gliomas in neonates and young infants may include a variety of different entities with different biological behavior [19–22]. There have been a small number of case reports of neonates with brain stem tumors (Table 4). However, the patients included had very different outcomes [23–30].

In the patients presented in this study, we observed spontaneous tumor regression without receiving any treatment in most cases ($n = 2$ and stable disease $n = 1$). This observation is well described in the literature as case reports [23, 26, 28, 30]; Thomson and Kosnik reported in 2005 two full-term

newborns with cranial nerve palsies and limb weakness and with MRI features compatible with diffuse brainstem lesions. Surprisingly in both patients a spontaneous partial tumor regression without any treatment was observed [30]. Schomerus et al. reported in 2006 a full-term male neonate who presented with severe post-natal asphyxia, low muscle tone and horizontal nystagmus at birth. The MRI at 7 weeks of age showed hydrocephalus with enlarged third and lateral ventricles and a swollen pons. Spontaneous partial tumor regression was observed. At the age of 10 years, his clinical condition appears to be normal [26]. Airewele et al. in 2007 reported an 11-week-old female who presented with vomiting and respiratory stridor and whose MRI features demonstrated a relatively non-enhancing mass arising from the medulla oblongata and extending posteriorly to compress the right lateral aspect of the fourth ventricle. The girl received no treatment, and a follow-up MRI at 5 years showed reduction of the mass; this radiologic situation remained stable at a follow-up

Table 2 Review of brain MRI studies obtained at diagnosis

Case no.	MRI	Epicenter	Extension at diagnosis	Brainstem enlargement	Involved brainstem segment	Tumor margin	Signal T1	Signal T2	Contrast enhancement (%)
1	Brain and spinal	Med obl	Pons	Marked	Med obl > pons	Blurred	Hypo/hetero	Hyper/hetero	Multifocal ($\leq 25\%$)
2	Brain	Med obl and pons	Spinal cord	Marked	Med obl = pons	Mostly delineated	Hypo/hetero	Hyper/hetero	Focal ($\leq 10\%$)
3	Brain	Med obl and pons	Spinal cord	Marked	Med obl = pons	Mostly delineated	Hypo/homo	Iso/homo	None
4	Brain and spinal	Med obl and pons	Spinal cord	Marked	Med obl = pons	Mostly delineated	Hypo/hetero	Hyper/hetero	Focal ($\leq 10\%$)
5 ^a	Brain	Med obl	Pons & Spinal cord	Marked	Med obl > pons	Blurred	Hypo/homo	Hyper/hetero	Focal ($\leq 10\%$)

MRI magnetic resonance imaging, *Med obl* medulla oblongata, *Hypo* hypointense, *Homo* homogeneous, *Hetero* heterogeneous

^aDorsal exophytic

MRI 7 years later [23]. Suo-Palosaari et al. in 2016 presented a female newborn with a diffuse brainstem lesion diagnosed by fetal MRI and without biopsy confirmation. Follow-up MRI demonstrated regression of the mass extension without any treatment, the patient was well with no neurological deficit on last follow-up at the age of 4 years [28]. In our retrospective study, biopsy was performed in one patient ($n = 1$) with the histological diagnosis of pilocytic astrocytoma, in contrast with previously published cases where no biopsy was performed in any patient [23–30]. Most of our patients ($n = 3$) are alive at the time of this retrospective review. The autopsy of case 3 revealed a high-grade glioma (Table 3). Of the cases described in Table 4, autopsy was performed in three patients out of the five who died ($n = 3$) and these revealed the diagnosis of brainstem primitive neuroectodermal tumor (PNET), anaplastic oligodendroglioma with focal areas of grade IV astrocytoma or ganglioglioma (low-grade), and WHO grade III astrocytoma [25, 27, 29].

Our study has several limitations. We have incomplete staging as spinal MRI was performed in only two patients (cases 1 and 4). The reason for incomplete staging might

be explicable by the aggressive clinical behavior with rapid lethal evolution in two patients (cases 2 and 3); thus, spinal MRI would not have changed the management of these two patients. A biopsy was performed only in case 5 revealing a pilocytic astrocytoma, and an autopsy in one of two patients died, without any additional molecular analysis available. More recently, biopsy has emerged as a routine consideration in DIPG at presentation, not only in the context of an approved clinical study, but also as part of routine care at many institutions. However, in this context, it appears not to be surprising that only one patient was biopsied. In our study, we could not use the fifth edition of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (WHO CNS5) published in 2021, incorporating numerous molecular changes with clinicopathologic utility [31], due to several reasons. The retrospective study was conducted between 2009 and 2020; the tumors were not all biopsied, and comprehensive molecular analyses were not assessed.

Surgery to obtain tissue for histological and molecular analysis in this population often leads to a difficult decision; surgery presents an increased risk of morbidity and

Table 3 Patients' further clinical course

Patients	1	2	3	4	5
Biopsy	No	No	No	No	Pilocytic astrocytoma (grade I)
Autopsy	No	No	High-grade glioma ^a	No	No
Treatment	Observation	Observation	Observation	Observation	Observation
Progression of disease	Complete remission	Progressive disease	Progressive disease	Partial remission	Stable disease
Vital status	Alive	Dead	Dead	Alive	Alive
Follow-up	10 years	9 days	2 months	7 years	7 months

^aGlial infiltration of pons and medulla. Necrotic elements made immunohistochemistry results inconclusive

Table 4 Published cases of brain stem tumors in children less than 3 months identified in the literature

Cases	Age at Dx*	Symptoms	Imaging features	Biopsy	Autopsy	Treatment	Vital status	Follow-up
Thomson and Kosnic et al. Case 1	2 days	Inspiratory stridor, hypotonia, facial palsy, vertical nystagmus, and disconjugate gaze	Brain MRI on day 2: large expansive mass involving the brainstem, predominantly the pons and extending into the medulla. Hypointense on T1-weighted and hyperintense on T2-weighted images	No	No	Supportive care	Alive	4 years: brainstem improved but still abnormal contour
Thomson and Kosnic et al. Case 2	1 week	Facial palsy, hemiparesis, weak cough/gag, disconjugate gaze, and hypertonicity	Brain MRI at 1st week: large mass centered within the pons extending from the inferior medulla oblongata up to the midbrain. Infiltrative and heterogeneous in signal	No	No	Supportive care	Alive	10 years: remarkable regression of the lesion with many areas of cystic degeneration Slight facial asymmetry, subtle dysmetria on the right side during finger-to-nose testing
Schomerus et al.	7 weeks	Severe postnatal asphyxia, hypotonia, and horizontal nystagmus	Cranial US scan at 7 weeks: enlarged and very echogenic pons Brain MRI: hydrocephalus with enlarged third and lateral ventricles and swollen pons Large areas of the pons hypointense on T1-weighted and hyperintense on T2 Small area of old hemorrhage within the left basal pons and signs of old periventricular hemorrhage in the left occipitoparietal region	No	No	VPS at 2 months	Alive	MRI at 27 months: pons no longer swollen, signs of bilateral periventricular leukomalacia. 38 months: motor development of a 3-month-old
Airewele et al.	11 weeks	6-week history of vomiting, progressive respiratory stridor, horizontal nystagmus, right facial nerve palsy, tongue fasciculation	Brain MRI: poorly enhancing mass arising from medulla and extending posteriorly to compress right side of 4th ventricle, mild hydrocephalus	No	No	No treatment	Alive	12 years: mass remained stable on MRI. Normal neurological examination

Table 4 (continued)

Cases	Age at Dx*	Symptoms	Imaging features	Biopsy	Autopsy	Treatment	Vital status	Follow-up
Shah et al. Case 1	Prenatal	Mild respiratory distress	Brain MRI on day 2: hydrocephalus and large intrinsic pontine mass extending to the midbrain, upper cervical cord, and posterior fossa. Low T1 and high T2 signals and lacked contrast enhancement. Spinal MRI: normal features	No	Yes: PNET	Dexamethasone	Dead	12 days
Shah et al. Case 2	2 days	Hypotonia, right facial palsy, stridor, abnormal eye movements, pooling of secretions and abnormal gag reflex	Brain CT: mass originating in the posterior fossa. Brain MRI on day 2: intrinsic pontine mass 3.5 cm in diameter with involvement of the medulla oblongata and the middle cerebellar peduncle	No	No	Dexamethasone	Dead	11 days
Swenson et al.	Prenatal	Severe respiratory distress, with clinical signs of increased intracranial pressure	Fetal MRI: expansile, poorly margined brainstem lesion with abnormal T1 hypointensity and T2 hyperintensity. Centered in the pons and extended cephalad into the midbrain, caudally into the medulla and posteriorly into the cerebellar peduncles. Severe hydrocephalus	No	Yes: anaplastic oligodendroglioma, with focal areas of grade IV astrocytoma or ganglioglioma (low grade)	EVD and intravenous dexamethasone	Dead	3 days
Gabel et al.	4 days	Axial hypotonia, right esotropia, facial weakness, poor feeding and abnormal respirations	Brain MRI: large tumor centered in the pons without reduced diffusivity on diffusion-weighted sequences and absent gadolinium enhancement	No	No	Palliative care	Dead	7 days

Table 4 (continued)

Cases	Age at Dx*	Symptoms	Imaging features	Biopsy	Autopsy	Treatment	Vital status	Follow-up
Suo-Palosaari et al.	Prenatal	No abnormal neurological signs or symptoms	Fetal MRI: expansive brainstem tumor, displacing the cerebellum posteriorly. Homogeneous and hyperintense on T2-weighted images. Lateral ventricles were marginally dilated	No	No	Supportive care	Alive	4 years: diameter of the tumor has not diminished, but the size of the tumor has clearly decreased. No neurological signs or symptoms
Satrom et al.	5 days	Inspiratory stridor, respiratory distress with sternal retractions, and a grade II/VI systolic murmur, normal neurologic examination	Brain MRI: abnormal, mass-like expansion with T2 signal abnormality of the pons and medulla	No	Yes: WHO grade III astrocytoma	Palliative care	Dead	First days of life

Dx diagnosis, MRI magnetic resonance imaging, CT computed tomography scanning, US ultrasound, PNET brainstem primitive neuroectodermal tumor, VPS ventriculoperitoneal shunt, EVD external ventricular drain

mortality, although postmortem tumor donations are a valuable opportunity to collect tissue to investigate underlying tumor biology. The main reason for parents to refuse autopsy is their wish to avoid actions the child disliked while alive even after their death. Parental psychological distress represents the second most common cause for refusal, and religious reasons appeared to play only a secondary role in the parents' decision making [32]. A qualitative study conducted in Australia by Robertson et al. showed that parents felt comforted knowing that the donation would help better understand their child's tumor [33].

Our retrospective study is small, and we are unable to draw any definitive conclusions. For future patients, we recommend transferring these rare cases to specialized centers. Biopsy might be considered depending on the clinical situation. By investigating the tissue of such rare tumors, we may learn more about molecular features, treatment possibilities, and prognosis. Complete staging at diagnosis, central radiologic review of the imaging, and biopsy to perform pathologic and molecular analyses would help to better characterize and diagnose the disease and thus might be helpful for the patient management [34].

Conclusions

In our retrospective analysis, no child fulfilled the radiologic criteria for diffuse intrinsic pontine gliomas. Spontaneous regression may be the case, so close clinical and radiologic follow-up is highly recommended especially in the absence of histologic/molecular confirmation of the aggressiveness of the lesion. Biopsy of brain stem tumors with complete molecular assessment combined with detailed radiologic evaluation might be helpful in the decision concerning patient management. A prudent approach in this age group with this symptom and radiologic findings should be considered carefully. A multidisciplinary approach for these challenging cases, including palliative care teams with end-of-life discussions and adequacy of interventions is critical in such fragile cases.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06272-w>.

Author contribution A.O.v.B. and A.M.I.M.: conceived the idea of the study and the principal study design D.P., A.O.v.B., B.B., S.B., K.E., C.M.K., A.M.I.M., O.C.M.: collection and assembly of data B.B., L.B.: images analyses and interpretation B.B.: designed the figures D.P., A.O.v.B.: manuscript writing. All authors: data analysis and interpretation. All authors: manuscript editing. All authors approved the final version of the manuscript. All authors agree to the submission of the manuscript.

Funding Open access funding provided by University of Geneva This project was part of a fund granted by CANSEARCH Foundation. Open access funding was provided by the University of Geneva.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Choux M, Lena G, Do L (2000) Pediatric Neurosurgery. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A (eds) Brainstem tumors. Churchill Livingstone, New York, pp 471–491
- Jallo G, Biser-Rohrbaugh A, Freed D (2004) Brainstem gliomas. *Child's Nervous System* 20:143–153
- Freeman C, Farmer J (1998) Pediatric brain stem gliomas: a review. *JP Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2):265–271
- Vanan M, Eisenstat D (2015) DIPG in children – what can we learn from the past? *Front Oncol* 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00237>
- Walker DA, Liu J, Kieran M et al (2011) A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris) using the Delphi method. *Neuro Oncol* 15:462–468. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos330>
- Williams J, Young C, Vitanza N et al (2020) Progress in diffuse intrinsic pontine glioma: advocating for stereotactic biopsy in the standard of care. *Neurosurg Focus* 48(1):E4. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19745>
- Yin L, Zhang L (2013) Correlation between MRI findings and histological diagnosis of brainstem glioma. *Can J Neurol Sci* 40:348–354
- Castel D, Cathy Philippe C, Calmon R et al (2015) Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol* 130:815–827. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1478-0>
- Janjua M, Ban V, Ahmadieh T et al (2020) Diffuse intrinsic pontine gliomas: diagnostic approach and treatment strategies. *J Clin Neurosci* 72:15–19. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.001>
- Von Bueren A, Karremann M, Gielen G et al (2018) A suggestion to introduce the diagnosis of diffuse midline glioma of the pons, H3 K27 wildtype (WHO grade IV). *Acta Neuropathol* 136(1):171–173. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1863-6>
- Bognár L (1997) Brain tumors during the first year of life. *Ann NY Acad Sci* 824:148–155
- Tomita T, McLone DG (1985) Brain tumors during the first twenty-four months of life. *Neurosurgery* 17:913–919
- Hart M, Anderson-Mellies A, Beltrami A, Gilani A, Green AL (2022) Population-based analysis of CNS tumor diagnoses, treatment, and survival in congenital and infant age groups. *J Neurooncol* 157(2):333–344. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03967-z>
- Isaacs H (2002) Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 27:249–261
- Jänisch W, Hass J, Schreiber D, Gerlach H (1984). Primary central nervous system tumors in stillborns and infants. <https://doi.org/10.1007/BF00177895>
- Albright AL, Price RA, Guthkelch AN (1983) Brain stem gliomas of children. A clinicopathological study *Cancer* 52:2313–2319
- Green AL (2015) Kieran M W (2015) Pediatric brainstem gliomas: new understanding leads to potential new treatments for two very different tumors. *Curr Oncol Rep* 17:12. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0436-7>
- Avula S, Peet A, Morana G et al (2021) (2021) European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours. *Child's Nervous System* 37:2497–2508
- Fonseca A, Bouffet E (2021) Brainstem gliomas... the devil is in the details. *Neuro-Oncology* 26(6):869–871. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab064>
- Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N et al (2018) 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* 36(19):1963–1972
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY et al (2012) Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482(7384):226–231
- Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A et al (2006) Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neuro-Oncol* 79:281–287
- Airewele G, Miller G, McCluggage C et al (2007) Lesion regression. *J Neurosurg* 107:80–81 author replies 81
- Gabel BC, Yoon J, Levy ML, Crawford JR (2014) A diffuse intrinsic pontine glioma in a neonate diagnosed by MRI. *BMJ Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202270>
- Satrom KM, Phelan RA, Moertel CL et al (2016) Neonatal respiratory failure caused by congenital diffuse intrinsic pontine glioma. *J Child Neurol* 32(6):533–536. <https://doi.org/10.1177/0883073816689640>
- Schomerus L, Merckenschlager A, Kahn T et al (2007) Spontaneous remission or a diffuse brainstem lesion in a neonate. *Pediatr Radiol* 37:399–402
- Shah NC, Ray A, Bartels U et al (2008) Diffuse intrinsic brainstem tumors in neonates. report of two cases. *J Neurosurg Pediatr* 1:382–385
- Suo-Palosaari M, Rantala H, Lehtinen S, Kumpulainen T, Salokorpi N (2016) Long-term survival of an infant with diffuse brainstem lesion diagnosed by prenatal MRI: a case report and review of literature. *Childs Nerv Syst* 32:1163–1168. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3045-y>
- Swenson DW, Nickel BJ, Boxerman JL et al (2013) Prenatal MRI characterization of brainstem glioma. *Pediatr Radiol* 43:1404–1407
- Thompson WD Jr, Kosnik EJ (2005) Spontaneous regression of a diffuse brainstem lesion in the neonate. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 102:65–71
- Louis DN, Perry A, Wesseling P et al (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* 23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Angelini P, Hawkins C, Laperriere N, Bouffet E, Bartels U (2011) Postmortem examinations in diffuse intrinsic pontine glioma: challenges and chances. *J Neurooncol* 101:75–81. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0224-7>
- Robertson EG, Wakefield CE, Tsoli M et al (2021) Parents' experiences of postmortem tumor donation for high-grade gliomas:

- benefits and suggested improvements. *Neuro-Oncol Adv* 3(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab087>
34. Buus-Gehrig C, Lehrnbecher T, Porto L et al (2019) Pontine tumor in neonate: case report and analysis of the current literature. *J Neurosurg Pediatr*. <https://doi.org/10.3171/2018.10.PEDS18215>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Discussion

Les tumeurs cérébrales pédiatriques sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant. Leur incidence annuelle est remarquablement uniforme à travers le monde et se situe entre 25 et 40 cas par million, tous types histologiques confondus [62]. On relève deux pics d'incidence, avec le premier aux alentours de trois à cinq ans, et le deuxième survenant à l'adolescence. L'incidence des tumeurs cérébrales pédiatriques dans leur ensemble est légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles (1.2 pour 1 respectivement). Les tumeurs du tronc cérébral représentent 10 à 20 % des tumeurs cérébrales pédiatriques, de plus, il s'agit d'un cancer très rare chez les nourrissons de moins de 3 mois de vie.

Il y a peu des cas rapportés dans la littérature, concernant ce groupe d'âge. En 2005, *Thomson et Kosnik* ont rapporté deux nouveau-nés à terme présentant des signes cliniques de paralysie des nerfs crâniens et de faiblesse musculaire des membres, avec une IRM cérébrale, effectuée dans la première semaine de vie et compatible avec un gliome diffus du tronc cérébral. Les deux cas ont présenté une régression spontanée de la masse sans traitement [63]. En 2006, *Schomerus et al.* ont publié un cas d'un nouveau-né à terme qui présentait une asphyxie postnatale sévère, un faible tonus musculaire et un nystagmus horizontal à la naissance. L'IRM à sept semaines de vie a montré une hydrocéphalie. Une régression tumorale partielle spontanée a été observée. Au suivi à l'âge de 10 ans, son état clinique était sans particularités [64]. En 2007, *Airewele et al.* ont rapporté le cas d'une fille de onze semaines de vie, avec des vomissements et un stridor respiratoire, qui présentait une masse du tronc cérébral, qui obstruait le côté latéral droit de la quatrième ventricule à l'IRM cérébrale. Cette fille n'a reçu aucun traitement et l'IRM de contrôle à cinq ans a montré une diminution de la masse, qui est restée stable à l'IRM de contrôle à douze ans [65]. En 2008, *Shah et al.* ont présenté deux nouveaux-nés, présentant une imagerie compatible avec DIPG, qui ont reçu de la dexaméthasone et sont décédés à deux semaines de vie. L'autopsie effectuée sur l'un des deux a révélé une tumeur neuroectodermique primitive (PNET) du tronc cérébral [66]. *Swenson et al.* ont publié en 2013 un cas de DIPG diagnostiqué par IRM fœtale à trente-trois semaines d'âge gestationnel, qui est décédé à trois jours de vie et le diagnostic a été confirmé par un examen histopathologique [67]. *Gabel et al.*, ont publié en 2013, un cas d'un nouveau-né de sexe féminin présentant une hypotonie, un stridor respiratoire, avec une imagerie montrant une tumeur, correspondant à un DIPG. Les parents ont opté pour les soins palliatifs et elle est décédée dans les sept jours de vie. Aucune autopsie n'a été effectuée [68]. *Suo-Palosaari et al.* ont présenté en 2016 un nouveau-né présentant une lésion parlant en faveur d'un DIPG, diagnostiquée par IRM fœtale, sans confirmation de biopsie. L'IRM de suivi a démontré une régression de l'extension de masse, sans traitement, avec le dernier suivi à quatre ans et un état clinique normal [69]. En 2017, *Satrom et al.* ont présenté un nouveau-

né de sexe masculin, présentant un stridor respiratoire et une détresse respiratoire sévère, dont l'IRM a révélé des résultats compatibles avec un DIPG. Le nourrisson a reçu des soins palliatifs et l'autopsie a confirmé l'astrocytome de grade III de l'OMS [70].

Afin de répondre à la question soulevée par ce travail de thèse, nous avons analysé rétrospectivement les patients âgés de moins de 3 mois, diagnostiqués avec une tumeur du tronc cérébral, parmi les centres liés au groupe de travail de la Société Européenne d'Oncologie Pédiatrique, SIOP-E HGG/DIPG, entre 2009 et 2020. Les critères d'inclusion ont été définis comme des enfants âgés de moins de trois mois au moment du diagnostic de la tumeur du tronc cérébral, et avec un consentement signé par les représentants légaux des patients. Entre 2009 et 2020, cinq enfants âgés de moins de trois mois au moment du diagnostic d'une tumeur du tronc cérébral, ont rempli les critères d'inclusion de cette étude. Aucun patient n'a reçu de traitement. L'épicentre de toutes les tumeurs était dans la médulla oblongata (n = 5), plus dans le pons (n = 3) ; pour les patients ayant une tumeur dans la medulla oblongata ainsi que dans le pons (n = 3), l'extension au diagnostic impliquait la moelle épinière ; pour 2 patients avec l'épicentre dans la medulla oblongata (n = 2) l'extension au diagnostic comprenait le pons (n = 2) et la moelle épinière (n = 1). Une biopsie a été réalisée chez un patient mettant en évidence un astrocytome pilocytaire. Deux patients sont décédés rapidement. L'autopsie d'un patient a révélé un gliome de haut grade (cas 3). Trois survivants ont présenté une régression tumorale spontanée (n = 2) ou une maladie stable (n = 1). Les patients survivants (n=3) ont été suivis pendant 10, 7 et 0.6 ans, respectivement. Tous les cas correspondent aux gliomes de bas-grade et étonnamment aucun aux DIPG, après la revue des images d'IRM par deux radiologues expérimentés. Le diagnostic radiologique a été confirmé par la pathologie du cas 5, et le diagnostic clinique et radiologique est conforme aux résultats radiologiques des cas 1 et 4 ; Cependant, dans le cas 2, le patient présentait une tumeur ponto-médullaire occlusive au foramen magnum et comprimée au niveau de la jonction craniospinale, avec une évolution clinique rapide et fatale, correspondant à une évolution inhabituelle pour un gliome de bas grade. En plus, le résultat histologique de l'autopsie du cas 3 est compatible avec un gliome de haut grade – bien que l'analyse soit limitée en raison de la qualité relativement faible des tissus et de l'imagerie.

Historiquement, ces lésions étaient peu biopsiées, car le geste était considéré comme risqué et le diagnostic était fait à l'imagerie. Cependant, la biopsie joue un rôle fondamental à la caractérisation moléculaire de la tumeur et par conséquent à la prise en charge du patient, en utilisant des thérapies ciblées qui constituent une des avancées les plus prometteuses. Plusieurs études prospectives et rétrospectives, ainsi que des méta-analyses, ont démontré une sécurité relative des procédures de biopsie stéréotaxique dans plusieurs centres dans le

monde entier. La plus grande série de biopsies pédiatriques compte 130 patients issus d'une étude monocentrique française [55].

Notre étude rétrospective est limitée par le nombre des cas et nous ne pouvons pas définir une prise en charge en commun. Un registre international de ce type des tumeurs pour ce groupe d'âge doit être établi, afin de comprendre mieux cette pathologie et par conséquent orienter la prise en charge de ces patients.

Conclusion

Devant une maladie rarissime, nous suggérons d'adresser les patients futurs aux centres de référence, où une biopsie pourrait être effectuée si la clinique le permet. Le bilan radiologique détaillé par un radiologue expérimenté, avec un bilan moléculaire complet peut contribuer à la meilleure compréhension de la maladie et de sa prise en charge. Une approche multidisciplinaire pour ces cas difficiles, y compris des équipes de soins palliatifs avec discussion de la pertinence des interventions, est essentielle dans ces cas fragiles.

Remerciements

Je tiens à exprimer mes remerciements à Dr André von Büren, mon directeur de thèse, pour sa supervision pendant ces années de travail, pour le temps consacré à sa lecture, et son écoute tout au long de ce travail. J'ai appris énormément à ses côtés grâce à ses connaissances et ses idées.

Je tiens également à remercier chaleureusement le Professeur Marc Ansari, co-directeur de thèse pour son soutien et son aide, malgré toutes les tâches qui lui incombent, qui ont été essentiels pour l'aboutissement de mon travail de thèse. Je suis très reconnaissante de l'opportunité qui m'est offerte de devenir membre de sa plateforme de recherche CANSEARCH en oncologie et hématologie pédiatrique de l'université de Genève.

Je voudrais encore remercier la Professeure Klara Posfay Barbe, qui m'a offert sa confiance, son soutien, et une place de valeur dans son service de pédiatrie générale.

Je tiens à remercier ma famille et mes amis pour leurs encouragements durant ces années de travail, mais notamment un tout grand merci à mon mari pour son soutien inconditionnel !

Références

1. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, Moritz J, Puget S, Bauchet F, Pallusseau L, Duffau H, Coubes P, Trétarre B, Labrousse F, Dhellemmes P, Société Française de Neurochirurgie Pédiatrique, Société Française de Neurochirurgie, Société Française de Neuropathologie, Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol*. 2009 Mar;92(1):87–98.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Jun 29;23(8):1231–51.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018 Oct 1;20(suppl_4):iv1–86.
4. Allen JC, Siffert J, Hukin J. Clinical manifestations of childhood ependymoma: a multitude of syndromes. *Pediatr Neurosurg*. 1998 Jan;28(1):49–55.
5. Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, Hasle H, Lazar AJ, Rossi S, Ferrari A, Jarzembowski JA, Pritchard-Jones K, Hill DA, Jacques TS, Wesseling P, López Terrada DH, von Deimling A, Kratz CP, Cree IA, Alaggio R. A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov*. 2022 Feb;12(2):331–55.
6. Vallero SG, Bertero L, Morana G, Sciortino P, Bertin D, Mussano A, Ricci FS, Peretta P, Fagioli F. Pediatric diffuse midline glioma H3K27- altered: A complex clinical and biological landscape behind a neatly defined tumor type. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1082062>
7. Welby JP, Kaptzan T, Wohl A, Peterson TE, Raghunathan A, Brown DA, Gupta SK, Zhang L, Daniels DJ. Current Murine Models and New Developments in H3K27M Diffuse Midline Gliomas. *Front Oncol*. 2019 Feb 27;9:92.
8. Lober RM, Cho YJ, Tang Y, Barnes PD, Edwards MS, Vogel H, Fisher PG, Monje M, Yeom KW. Diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient identifies prognostically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol*. 2014 Mar;117(1):175–82.
9. Harutyunyan AS, Krug B, Chen H, Papillon-Cavanagh S, Zeinieh M, De Jay N, Deshmukh S, Chen CCL, Belle J, Mikael LG, Marchione DM, Li R, Nikbakht H, Hu B, Cagnone G, Cheung WA, Mohammadnia A, Bechet D, Faury D, McConechy MK, Pathania M, Jain SU, Ellezam B, Weil AG, Montpetit A, Salomoni P, Pastinen T, Lu C, Lewis PW, Garcia BA, Kleinman CL, Jabado N, Majewski J. H3K27M induces defective chromatin spread of PRC2-mediated repressive H3K27me2/me3 and is essential for glioma tumorigenesis. *Nat Commun*. 2019 Mar 19;10(1):1262.
10. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Front Oncol*. 2012;2:205.
11. Recinos PF, Sciubba DM, Jallo GI. Brainstem tumors: where are we today? *Pediatr Neurosurg*. 2007;43(3):192–201.

12. Robison NJ, Kieran MW. Diffuse intrinsic pontine glioma: a reassessment. *J Neurooncol.* 2014 Aug;119(1):7–15.
13. Epstein F, Constantini S. Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24(1):24–34.
14. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, Wharam MD, Williams JA, Weingart JD, Foer DR, Goldthwaite PT, Tihan T, Burger PC. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. *Cancer.* 2000 Oct 1;89(7):1569–76.
15. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15;40(2):265–71.
16. Löbel U, Sedlacik J, Sabin ND, Kocak M, Broniscer A, Hillenbrand CM, Patay Z. Three-dimensional susceptibility-weighted imaging and two-dimensional T2*-weighted gradient-echo imaging of intratumoral hemorrhages in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuroradiology.* 2010 Dec;52(12):1167–77.
17. Castel D, Philippe C, Calmon R, Le Dret L, Truffaux N, Boddaert N, Pagès M, Taylor KR, Saulnier P, Lacroix L, Mackay A, Jones C, Sainte-Rose C, Blauwblomme T, Andreuolo F, Puget S, Grill J, Varlet P, Debily MA. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol.* 2015 Dec;130(6):815–27.
18. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez Aliaga E, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, van der Hoeven EJ, Gidding CE, de Bont ES, Eshghi OS, Reddingius R, Peeters CM, Schouten-van Meeteren AYN, Gooskens RHJ, Granzen B, Paardekoooper GM, Janssens GO, Noske DP, Barkhof F, Kramm CM, Vandertop WP, Kaspers GJ, van Vuurden DG. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;17(1):160–6.
19. Veldhuijzen van Zanten SEM, Baugh J, Chaney B, De Jongh D, Sanchez Aliaga E, Barkhof F, Noltes J, De Wolf R, Van Dijk J, Cannarozzo A, Damen-Korbijn CM, Lieverst JA, Colditz N, Hoffmann M, Warmuth-Metz M, Bison B, Jones DTW, Sturm D, Gielen GH, Jones C, Hulleman E, Calmon R, Castel D, Varlet P, Giraud G, Slavc I, Van Gool S, Jacobs S, Jadrijevic-Cvrlije F, Sumerauer D, Nysom K, Pentikainen V, Kivivuori SM, Leblond P, Entz-Werle N, von Bueren AO, Kattamis A, Hargrave DR, Hauser P, Garami M, Thorarinsdottir HK, Pears J, Gandola L, Rutkauskiene G, Janssens GO, Torsvik IK, Perek-Polnik M, Gil-da-Costa MJ, Zheludkova O, Shats L, Deak L, Kitanovski L, Cruz O, Morales La Madrid A, Holm S, Gerber N, Kebudi R, Grundy R, Lopez-Aguilar E, Zapata-Tarres M, Emmerik J, Hayden T, Bailey S, Biassoni V, Massimino M, Grill J, Vandertop WP, Kaspers GJL, Fouladi M, Kramm CM, van Vuurden DG, members of the SIOPE DIPG Network. Development of the SIOPE DIPG network, registry and imaging repository: a collaborative effort to optimize research into a rare and lethal disease. *J Neurooncol.* 2017 Apr;132(2):255–66.
20. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmerman RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman HJ. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg.* 1990 1991;16(2):73–83.
21. Poussaint TY, Vajapeyam S, Ricci KI, Panigrahy A, Kocak M, Kun LE, Boyett JM, Pollack IF, Fouladi M. Apparent diffusion coefficient histogram metrics correlate with survival in diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol.* 2016 May;18(5):725–34.

22. Poussaint TY, Kocak M, Vajapeyam S, Packer RI, Robertson RL, Geyer R, Haas-Kogan D, Pollack IF, Vezina G, Zimmerman R, Cha S, Patay Z, Boyett JM, Kun LE. MRI as a central component of clinical trials analysis in brainstem glioma: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC). *Neuro Oncol.* 2011 Apr;13(4):417–27.
23. Conway AE, Reddick WE, Li Y, Yuan Y, Glass JO, Baker JN, Kun LE, Broniscer A, Patay Z. “Occult” post-contrast signal enhancement in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma is the MRI marker of angiogenesis? *Neuroradiology.* 2014 May;56(5):405–12.
24. Farmer JP, Montes JL, Freeman CR, Meagher-Villemure K, Bond MC, O’Gorman AM. Brainstem Gliomas. A 10-year institutional review. *Pediatr Neurosurg.* 2001 Apr;34(4):206–14.
25. Aly AM, Eldebawy E, Ahmed S, Refaat A, Attala E, Shafik H, Ezzat S, Zaghloul MS. Can conventional magnetic resonance imaging predict survival in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma? A single institution experience. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2013 Dec;44(4):871–8.
26. Kornreich L, Schwarz M, Karmazyn B, Cohen IJ, Shuper A, Michovitz S, Yaniv I, Fenig E, Horev G. Role of MRI in the management of children with diffuse pontine tumors: a study of 15 patients and review of the literature. *Pediatr Radiol.* 2005 Sep;35(9):872–9.
27. Gururangan S, McLaughlin CA, Brashears J, Watral MA, Provenzale J, Coleman RE, Halperin EC, Quinn J, Reardon D, Vredenburgh J, Friedman A, Friedman HS. Incidence and patterns of neuraxis metastases in children with diffuse pontine glioma. *J Neurooncol.* 2006 Apr;77(2):207–12.
28. Cohen KJ, Jabado N, Grill J. Diffuse intrinsic pontine gliomas-current management and new biologic insights. Is there a glimmer of hope? *Neuro Oncol.* 2017 Aug 1;19(8):1025–34.
29. Gupta N, Goumnerova LC, Manley P, Chi SN, Neuberg D, Puligandla M, Fangusaro J, Goldman S, Tomita T, Alden T, DiPatri A, Rubin JB, Gauvain K, Limbrick D, Leonard J, Geyer JR, Leary S, Browd S, Wang Z, Sood S, Bendel A, Nagib M, Gardner S, Karajannis MA, Harter D, Ayyanar K, Gump W, Bowers DC, Weprin B, MacDonald TJ, Aguilera D, Brahma B, Robison NJ, Kiehna E, Krieger M, Sandler E, Aldana P, Khatib Z, Ragheb J, Bhatia S, Mueller S, Banerjee A, Bredlau AL, Gururangan S, Fuchs H, Cohen KJ, Jallo G, Dorris K, Handler M, Comito M, Dias M, Nazemi K, Baird L, Murray J, Lindeman N, Hornick JL, Malkin H, Sinai C, Greenspan L, Wright KD, Prados M, Bandopadhyay P, Ligon KL, Kieran MW. Prospective feasibility and safety assessment of surgical biopsy for patients with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 9;20(11):1547–55.
30. Pfaff E, El Damaty A, Balasubramanian GP, Blattner-Johnson M, Worst BC, Stark S, Witt H, Pajtler KW, van Tilburg CM, Witt R, Milde T, Jakobs M, Fiesel P, Frühwald MC, Hernáiz Driever P, Thomale UW, Schuhmann MU, Metzler M, Bochennek K, Simon T, Dürken M, Karremann M, Knirsch S, Ebinger M, von Bueren AO, Pietsch T, Herold-Mende C, Reuss DE, Kiening K, Lichter P, Eggert A, Kramm CM, Pfister SM, Jones DTW, Bächli H, Witt O. Brainstem biopsy in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma in the era of precision medicine: the INFORM study experience. *Eur J Cancer.* 2019 Jun;114:27–35.
31. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *The Lancet Oncology.* 2006 Mar 1;7(3):241–8.

32. Gallitto M, Lazarev S, Wasserman I, Stafford JM, Wolden SL, Terezakis SA, Bindra RS, Bakst RL. Role of Radiation Therapy in the Management of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Systematic Review. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(3):520–31.
33. Zaghloul MS, Nasr A, Tolba M, Refaat A, Youssef A, Mosaab A, Enayet A, Arafa O, Maher E, Eldebawy E. Hypofractionated Radiation Therapy For Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Noninferiority Randomized Study Including 253 Children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Jun 1;113(2):360–8.
34. Kim HJ, Suh CO. Radiotherapy for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Insufficient but Indispensable. *Brain Tumor Res Treat*. 2023 Apr;11(2):79–85.
35. Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva D, Trecate G, Giombini S, Poggi G, Pecori E, Pignoli E, Casanova M, Ferrari A, Meazza C, Luksch R, Terenziani M, Cefalo G, Podda M, Polastri D, Clerici CA, Fossati-Bellani F, Gandola L. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J Neurooncol*. 2008 May;87(3):355–61.
36. Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, Zhou T, Chen Z, Kepner J, Freeman C. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):227–30.
37. El-Khouly FE, Veldhuijzen van Zanten SEM, Santa-Maria Lopez V, Hendrikse NH, Kaspers GJL, Loizos G, Sumerauer D, Nysom K, Pruunsild K, Pentikainen V, Thorarinsdottir HK, Rutkauskienė G, Calvagna V, Drogosiewicz M, Dragomir M, Deak L, Kitanovski L, von Bueren AO, Kebudi R, Slavc I, Jacobs S, Jadrijevic-Cvrlje F, Entz-Werle N, Grill J, Kattamis A, Hauser P, Pears J, Biassoni V, Massimino M, Lopez Aguilar E, Torsvik IK, Joao Gil-da-Costa M, Kumirova E, Cruz-Martinez O, Holm S, Bailey S, Hayden T, Thomale UW, Janssens GOR, Kramm CM, van Vuurden DG. Diagnostics and treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *J Neurooncol*. 2019 Oct;145(1):177–84.
38. El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, von Bueren AO. High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget*. 2017 Sep 8;8(38):64564–78.
39. Dufour C, Grill J, Lellouch-Tubiana A, Puget S, Chastagner P, Frappaz D, Doz F, Pichon F, Plantaz D, Gentet JC, Raquin MA, Kalifa C. High-grade glioma in children under 5 years of age: a chemotherapy only approach with the BBSFOP protocol. *Eur J Cancer*. 2006 Nov;42(17):2939–45.
40. Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ, Ironside JW, Cox T, Chong WK, Michalski A, Campbell RHA, Bailey CC, Thorp N, Pizer B, Punt J, Walker DA, Ellison DW, Machin D, Children's Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(1):120–33.
41. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, Zwiener I, Faldum A, Fleischhack G, Benesch M, Krauss J, Kuehl J, Kortmann RD, Rutkowski S. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol*. 2011 Jun;13(6):669–79.

42. Veldhuijzen van Zanten SEM, Cruz O, Kaspers GJL, Hargrave DR, van Vuurden DG, SIOPE DIPG Network. State of affairs in use of steroids in diffuse intrinsic pontine glioma: an international survey and a review of the literature. *J Neurooncol.* 2016 Jul;128(3):387–94.
43. Majzner RG, Theruvath JL, Nellan A, Heitzeneder S, Cui Y, Mount CW, Rietberg SP, Linde MH, Xu P, Rota C, Sotillo E, Labanieh L, Lee DW, Orentas RJ, Dimitrov DS, Zhu Z, Croix BS, Delaidelli A, Sekunova A, Bonvini E, Mitra SS, Quezado MM, Majeti R, Monje M, Sorensen PHB, Maris JM, Mackall CL. CAR T Cells Targeting B7-H3, a Pan-Cancer Antigen, Demonstrate Potent Preclinical Activity Against Pediatric Solid Tumors and Brain Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019 Apr 15;25(8):2560–74.
44. Mount CW, Majzner RG, Sundaresh S, Arnold EP, Kadapakkam M, Haile S, Labanieh L, Hulleman E, Woo PJ, Rietberg SP, Vogel H, Monje M, Mackall CL. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M+ diffuse midline gliomas. *Nat Med.* 2018 May;24(5):572–9.
45. Wummer B, Woodworth D, Flores C. Brain stem gliomas and current landscape. *J Neurooncol.* 2021 Jan;151(1):21–8.
46. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021 Apr 6;11(4):69.
47. Donovan LK, Delaidelli A, Joseph SK, Bielałowicz K, Fousek K, Holgado BL, Manno A, Srikanthan D, Gad AZ, Van Ommeren R, Przelicki D, Richman C, Ramaswamy V, Daniels C, Pallota JG, Douglas T, Joynt ACM, Haapasalo J, Nor C, Vladioiu MC, Kuzan-Fischer CM, Garzia L, Mack SC, Varadharajan S, Baker ML, Hendrikse L, Ly M, Kharas K, Balin P, Wu X, Qin L, Huang N, Stucklin AG, Morrissy AS, Cavalli FMG, Luu B, Suarez R, De Antonellis P, Michealraj A, Rastan A, Hegde M, Komosa M, Sirbu O, Kumar SA, Abdullaev Z, Faria CC, Yip S, Hukin J, Tabori U, Hawkins C, Aldape K, Daugaard M, Maris JM, Sorensen PH, Ahmed N, Taylor MD. Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma. *Nat Med.* 2020 May;26(5):720–31.
48. Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, Patel S, Chinnasamy H, Schultz LM, Richards RM, Jiang L, Barsan V, Mancusi R, Geraghty AC, Good Z, Mochizuki AY, Gillespie SM, Toland AMS, Mahdi J, Reschke A, Nie EH, Chau IJ, Rotiroti MC, Mount CW, Baggott C, Mavroukakis S, Egeler E, Moon J, Erickson C, Green S, Kunicki M, Fujimoto M, Ehlinger Z, Reynolds W, Kurra S, Warren KE, Prabhu S, Vogel H, Rasmussen L, Cornell TT, Partap S, Fisher PG, Campen CJ, Filbin MG, Grant G, Sahaf B, Davis KL, Feldman SA, Mackall CL, Monje M. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature.* 2022 Mar;603(7903):934–41.
49. Vitanza NA, Wilson AL, Huang W, Seidel K, Brown C, Gustafson JA, Yokoyama JK, Johnson AJ, Baxter BA, Koning RW, Reid AN, Meechan M, Biery MC, Myers C, Rawlings-Rhea SD, Albert CM, Browd SR, Hauptman JS, Lee A, Ojemann JG, Berens ME, Dun MD, Foster JB, Crotty EE, Leary SES, Cole BL, Perez FA, Wright JN, Orentas RJ, Chour T, Newell EW, Whiteaker JR, Zhao L, Paulovich AG, Pinto N, Gust J, Gardner RA, Jensen MC, Park JR. Intraventricular B7-H3 CAR T Cells for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Preliminary First-in-Human Bioactivity and Safety. *Cancer Discov.* 2023 Jan 9;13(1):114–31.
50. Annesley C. Phase 1 Study of B7-H3-Specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma/Diffuse Midline Glioma and Recurrent or Refractory Pediatric Central Nervous System Tumors [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Dec [cited

2024 Jan 1]. Report No.: NCT04185038. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04185038>

51. Annesley C. Phase 1 Study of B7-H3, EGFR806, HER2, And IL13-Zetakine (Quad) CAR T Cell Locoregional Immunotherapy For Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, Diffuse Midline Glioma, And Recurrent Or Refractory Central Nervous System Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Jan [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT05768880. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05768880>
52. Leach PA, Estlin EJ, Coope DJ, Thorne JA, Kamaly-Asl ID. Diffuse brainstem gliomas in children: should we or shouldn't we biopsy? *Br J Neurosurg*. 2008 Oct;22(5):619–24.
53. Warmuth-Metz M, Kühl J, Krauss J, Solymosi L. Subdural enhancement on postoperative spinal MRI after resection of posterior cranial fossa tumours. *Neuroradiology*. 2004 Mar;46(3):219–23.
54. Hargrave D. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: can optimism replace pessimism? *CNS Oncol*. 2012 Nov;1(2):137–48.
55. Puget S, Beccaria K, Blauwblomme T, Roujeau T, James S, Grill J, Zerah M, Varlet P, Sainte-Rose C. Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic Pontine gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2015 Oct;31(10):1773–80.
56. Hamisch C, Kickingeder P, Fischer M, Simon T, Ruge MI. 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 Pediatr*. 2017 Sep;20(3):261–8.
57. Carai A, Mastronuzzi A, De Benedictis A, Messina R, Cacchione A, Miele E, Randi F, Esposito G, Trezza A, Colafati GS, Savioli A, Locatelli F, Marras CE. Robot-Assisted Stereotactic Biopsy of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Single-Center Experience. *World Neurosurg*. 2017 May;101:584–8.
58. Tejada S, Aquilina K, Goodden J, Pettorini B, Mallucci C, van Veelen ML, Thomale UW. Biopsy in diffuse pontine gliomas: expert neurosurgeon opinion-a survey from the SIOPE brain tumor group. *Childs Nerv Syst*. 2020 Apr;36(4):705–11.
59. Isaacs H. I. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol*. 2002 Oct;27(4):249–61.
60. Jallo GI, Biser-Rohrbaugh A, Freed D. Brainstem gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2004 Mar;20(3):143–53.
61. Jänisch W, Haas JF, Schreiber D, Gerlach H. Primary central nervous system tumors in stillborns and infants. Epidemiological considerations. *J Neurooncol*. 1984;2(2):113–6.
62. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2766–92.
63. Thompson WD, Kosnik EJ. Spontaneous regression of a diffuse brainstem lesion in the neonate. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102(1 Suppl):65–71.

64. Schomerus L, Merkerschlager A, Kahn T, Hirsch W. Spontaneous remission of a diffuse brainstem lesion in a neonate. *Pediatr Radiol*. 2007 Apr;37(4):399–402.
65. Airewele G, Miller G, McCluggage C, Chintagumpala M. Lesion regression. *J Neurosurg*. 2007 Jul;107(1 Suppl):80–1; author reply 81.
66. Shah NC, Ray A, Bartels U, Rutka J, Bouffet E, Drake J, Hawkins CE, Huang A. Diffuse intrinsic brainstem tumors in neonates. Report of two cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2008 May;1(5):382–5.
67. Swenson DW, Nickel BJ, Boxerman JL, Klinge PM, Rogg JM. Prenatal MRI characterization of brainstem glioma. *Pediatr Radiol*. 2013 Oct;43(10):1404–7.
68. Gabel BC, Yoon J, Levy ML, Crawford JR. A diffuse intrinsic pontine glioma in a neonate diagnosed by MRI. *BMJ Case Rep*. 2014 Jan 21;2014:bcr2013202270.
69. Suo-Palosaari M, Rantala H, Lehtinen S, Kumpulainen T, Salokorpi N. Long-term survival of an infant with diffuse brainstem lesion diagnosed by prenatal MRI: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2016 Jun;32(6):1163–8.
70. Satrom KM, Phelan RA, Moertel CL, Brent Clark H, Johnson DE, George TN. Neonatal Respiratory Failure Caused by Congenital Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *J Child Neurol*. 2017 May;32(6):533–6.