

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):11-22  
doi: 10.25305/unj.310442

## Вікові аспекти гліом: сучасні уявлення. Огляд літератури

С.П. Луговський, Т.Ю. Квітницька-Рижова

Лабораторія морфології і цитології,  
Інститут геронтології імені  
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України,  
Київ, Україна

Надійшла до редакції 24.08.2024  
Прийнята до публікації 07.10.2024

### Адреса для листування:

Луговський Сергій Павлович,  
Лабораторія морфології і цитології,  
Інститут геронтології імені  
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України,  
вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114,  
Україна, e-mail: lugsp61@gmail.com

В оновленому ВООЗ п'ятому виданні Класифікації пухлин центральної нервової системи (ЦНС) ВООЗ (2021) уперше використано віковий підхід до класифікації гліом, що ґрунтується на сучасних досягненнях молекулярної біології та епігенетики пухлин ЦНС. У цій класифікації гліоми вперше віднесено до сімейства пухлин «Гліоми, гліонейрональні пухлини та пухлини нейронів» із виокремленням дифузних гліом дорослого і дитячого типу, відповідно низького та високого ступеня злоякісності (LGG, HGG), що свідчить про ключову роль вікового фактора в гліомогенезі. Аналіз сучасної літератури дає змогу поглибити уявлення про вікові особливості, відмінності та закономірності гліомогенезу в усіх вікових групах хворих, що має важливе значення для діагностики та лікування.

Гліоми дитячого і дорослого типу низького ступеня злоякісності (pLGG і aLGG) відрізняються за локалізацією, біологічною поведінкою та молекулярно-генетичним профілем. Спадкові синдроми (NF-1, TSC), асоційовані із розвитком гліом, пов'язані з окремими типами гліом LGG, які виникають у дитинстві, молодому та дорослому віці. Також pLGG відрізняються від aLGG за здатністю до злоякісної трансформації та спонтанної регресії, а також за наявністю мутацій, що впливають на шлях MAPK (mitogen-activated protein kinase).

Хоча гліоми дитячого і дорослого типу високого ступеня злоякісності (pHGG і aHGG) мають спільні гістологічні характеристики, вони відрізняються за локалізацією, біологічною поведінкою, молекулярно-генетичним профілем і прогнозом. Основною відмінністю aHGG від pHGG є мутації *IDH 1/2*, експресія гена *EGFR*, мутації *TERT*, зміни хромосом (+7/-10) та мутація *TP53*, які зумовлюють несприятливий прогноз для гліом HGG. Також діагностичне та прогностичне значення мають зміни гістонових білків H3.3 або 3.1 (H3.3 K27 і H3 G34) у гліомах pHGG на відміну від aHGG.

Проведено аналіз даних щодо епідеміології гліом, факторів ризику та характерних молекулярно-генетичних особливостей з урахуванням вікового чинника. У наступній публікації буде висвітлено деякі клінічні аспекти цієї проблеми.

**Ключові слова:** гліома; вікові відмінності гліом; гліоми дорослого і дитячого типу; гліоми низького та високого ступеня злоякісності

### Вступ

Діагностика та лікування гліом – найпоширеніших пухлин центральної нервової системи (ЦНС) становлять значний тягар для системи охорони здоров'я в усіх країнах. Так, у США щорічно діагностують близько 18 500 випадків злоякісної гліоми. Надання медичних послуг (хірургічні втручання та променева терапія) одному пацієнту потребує 50 600–92 700 доларів США на рік [1]. Використання в схемі лікування гліобластоми (ГБМ) хіміотерапії (темозолomid і бевацизумаб) збільшує витрати, які становлять відповідно 20587,53 евро/рік і 5581,49 евро/рік на одного хворого та для опікунів, які забезпечують догляд за хворим [2]. Виявлення причин і чинників ризику розвитку гліоми дає змогу своєчасно вжити профілактичних заходів, спрямованих на зниження захворюваності в різних категорій населення, що

економічно ефективніше, ніж фінансові витрати на лікування, реабілітацію та догляд за хворим.

У літературі з'являється дедалі більше даних щодо актуальності проблеми вікового чинника в гліомогенезі [3]. Захворюваність на гліому значно зростає з віком, особливо після 65 років [3–5]. У дітей переважають гліоми легкого ступеня злоякісності (*low-grade gliomas (LGG)*), тоді як у дорослих найтипівішими є гліоми високого ступеня злоякісності (*high-grade gliomas (HGG)*).

У 2021 р. було оновлено Класифікацію пухлин головного та спинного мозку ВООЗ. Основною відмінністю від попередніх редакцій було застосування вікового підходу до характеристики гліом [6–8]. Це шоста версія міжнародного стандарту Класифікації пухлин головного та спинного мозку (попередні версії опубліковані ВООЗ у 1979, 1993, 2000, 2007



і 2016 роках). Ґрунтуючись на Класифікації пухлин ЦНС ВООЗ 2016 р. [8] та рекомендаціях Консорціуму з інформування про молекулярні та практичні підходи до таксономії пухлин ЦНС (*Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy (cIMPACT-NOW)*) [9], до Класифікації пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021) було внесено низку суттєвих змін і доповнень [6, 10]. Гліоми віднесено до сімейства пухлин «Гліоми, гліонейрональні пухлини та пухлини нейронів» з виділенням таких типів: обмежені астроцитарні гліоми, дифузні гліоми дорослого типу, дифузні гліоми дитячого типу низького ступеня злоякісності (*paediatric-type diffuse low-grade gliomas (pLGG)*) та дифузні гліоми дитячого типу високого ступеня злоякісності (*paediatric-type diffuse high-grade gliomas (pHGG)*). Розподіл дифузних гліом на пухлини дорослого та дитячого типу вказує на важливу роль вікового чинника, який може суттєво впливати на гліомогенез, біологічну поведінку, молекулярно-генетичний профіль і прогноз, що необхідно враховувати при діагностиці та лікуванні гліом в осіб різного віку [6, 10–13].

#### Епідеміологія гліом з урахуванням віку та інших чинників

Результати великих клініко-епідеміологічних досліджень, проведених останніми роками, свідчать про те, що захворюваність і поширеність гліом, а також смертність, залежать від віку, статі, расової приналежності, регіону та інших чинників. [14].

На гліоми припадає близько 24,5% від усіх первинних пухлин головного мозку (ГМ) та близько 81% від усіх злоякісних пухлин ЦНС у дорослих [15]. Близько 62% гліом виявляють у субтенторіальній зоні: 27,0% – у лобній частці, 20,2% – у скроневої, 11,6% – у тім'яній, 2,8% – у потиличній. Локалізація пухлини впливає на вибір доступу до неї при хірургічних втручаннях. Іноді гліоми можуть траплятися в стовбурі ГМ (4,3%), мозочку (2,8%), а також в інших ділянках ЦНС (близько 20,0%) [16]. Найпоширенішою серед гліом є ГБМ (14,2% від усіх пухлин ЦНС, 50,1% від усіх злоякісних пухлин ЦНС і близько 45% від усіх гліом). Її частіше реєструють у чоловіків (коефіцієнт захворюваності – 1,57) [17–19]. За біологічною поведінкою ГБМ є найбільш злоякісною пухлиною ЦНС із несприятливим прогнозом (відносний середній показник загального виживання (*overall survival (OS)*) упродовж 5 років не перевищує 5%) [18].

У сучасних доступних для аналізу звітах, наприклад, CBTRUS (*Central Brain Tumor Registry United States*), дані щодо показників захворюваності, поширеності та смертності від гліом отримані із реєстрів, в яких інформацію про випадки гліоми внесено згідно з класифікаціями ЦНС ВООЗ 2007 р. і 2016 р., тому номенклатура пухлин ЦНС, зокрема гліом, відрізняється від такої в Класифікації пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021) [8, 13, 20]. Типи гліом згідно з Класифікацією пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021) представлено в таблиці (**Табл. 1**), що дає змогу краще зрозуміти та оцінити результати досліджень, проведених до прийняття оновленої Класифікації.

За результатами великих епідеміологічних досліджень, проведених Q.T. Ostrom та співавт. [14, 16–19], на частку астроцитарних пухлин, зокрема ГБМ, припадає 77,5% від усіх гліом. У структурі захворюваності на злоякісні гліоми, окрім ГБМ,

провідне місце посідають: дифузна астроцитома (7,3% від усіх гліом), анапластична астроцитома – 6,8%, олігодендрогліома – 3,5%, анапластична олігодендрогліома – 1,7%, пілоцитарна астроцитома – 5,0%, а також невизначені гліоми (NOS) – 7,9%.

У дорослих виявлено найвищий рівень захворюваності на ГБМ – 3,23 на 100 тис. населення, для дифузної й анапластичної астроцитоми цей показник становив 0,46 та 0,42 на 100 тис. населення відповідно, для олігодендрогліоми й анапластичної олігодендрогліоми – 0,23 та 0,11 на 100 тис. населення [16, 17, 19]. Пік розвитку дифузної астроцитоми та олігодендрогліоми припадав на середній вік 46 і 43 роки відповідно, анапластичної астроцитоми та олігодендрогліоми – на 53 та 49 років. Установлено, що ГБМ є однією з найпоширеніших пухлин у дорослих, зокрема в осіб літнього віку (середній вік – 65 років), тоді як у дітей ГБМ трапляється рідко [15].

У дітей на частку гліом припадає 45% від усіх злоякісних пухлин ЦНС [21, 22]. У структурі захворюваності на гліоми серед дітей перше місце посідає серединна гліома – 31,1% від усіх дитячих гліом, тоді як на пілоцитарну астроцитому припадає 18,3%, на дифузну й анапластичну астроцитому – 5,3%, на ГБМ – 2,6%.

У віковій групі 0–19 років захворюваність на дифузну серединну гліому становить 0,31 на 100 тис. населення, на дифузну астроцитому та ГБМ – 0,23 і 0,17 на 100 тис. населення відповідно [15]. Анапластична астроцитома, олігодендрогліома й анапластична олігодендрогліома в цій віковій групі трапляються рідко – 0,09, 0,04 та 0,01 на 100 тис. населення відповідно.

Найбільший рівень захворюваності на гліоми зареєстровано в чоловіків (5,51 у чоловіків і 3,65 у жінок на 100 тис. населення відповідно), але серед жінок вища захворюваність на дифузну серединну гліому – 0,324 та 0,288 на 100 тис. населення відповідно [14, 15].

У США злоякісні пухлини ЦНС у дітей (від 0 до 14 років) посідають друге місце в структурі дитячої смертності, а в 2016 р. вони були основною причиною смерті дитячого населення [23, 24]. Частота злоякісних пухлин ЦНС у дитячого населення у 1998–2013 рр. суттєво не змінювалася (відсоток середньорічної зміни (*annual percent change (APC)*) – 0,16%/рік (95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,21–0,53). Натомість у дітей зареєстрували збільшення захворюваності на окремі типи пухлин, зокрема гліому (APC – 0,77%/рік (95% ДІ 0,29–1,26)) і пілоцитарну астроцитому (APC – 0,89%/рік (95% ДІ 0,21–0,53)), зменшення захворюваності на гліоми LGG (12,9% від усіх гліом; APC – 2,85 (95% ДІ 1,46–4,23)) і збільшення захворюваності на гліоми HGG (21,3% від усіх гліом; APC – 1,25 (95% ДІ 0,68–1,83)) та інші гліоми (65,8% від усіх гліом; APC – 1,55 (95% ДІ 0,18 – 2,95)) [15, 23]. Ці результати узгоджуються з даними R. McKean-Cowdin і співавт. [25], отриманими у 1973–2009 рр. Це дає підставу для висновку, що на показники захворюваності суттєво впливають доступність до спеціалізованої нейрохірургічної допомоги, якість діагностики гліом, а також об'єктивність і повнота внесеної до реєстрів інформації про всі випадки гліом.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про залежність захворюваності на гліоми від регіону. Припускають, що старіння населення, яке в останні десятиліття спостерігають у країнах Європи та

Північної Америки, може частково пояснювати високу захворюваність на гліому, зокрема ГБМ, рівень якої з 1978 до 1992 рр. у середньому збільшився на 2,9%/рік [26–29]. Рівень захворюваності на злоякісні гліоми збільшився з 1998 до 2008 рр. у літніх людей, тоді як за даними реєстру CBTRUS в осіб віком ≥40 років у 2000–2016 рр. залишався відносно стабільним [16, 20, 30].

Гліоми стовбура ГМ (*brainstem gliomas (BSG)*) є типом злоякісної пухлини ЦНС, який у дорослих трапляється рідко (1–2% від усіх гліом), тоді як у дітей – часто (20% від усіх гліом) і на відміну від дорослих характеризується несприятливим прогнозом [31, 32]. Показники OS за 5 років для пілоцитарної астроцитомы – 94,7%, ГБМ – 6,8% [14, 15, 26].

**Таблиця 1.** Класифікація гліом відповідно до Класифікації пухлин головного та спинного мозку WHO (2021)

Тип гліоми	Ступінь ЦНС WHO	Характерні молекулярні та генетичні зміни*
Обмежені астроцитарні гліоми		
Пілоцитарна астроцитома	1	<i>KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1</i>
Астроцитома високого ступеня злоякісності з ознаками пілоїду	НВ*	<i>BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B</i> (метилом)
Плеоморфна ксантоастроцитома	2, 3	<i>BRAF, CDKN2A/B</i>
Субependимальна гігантоклітинна астроцитома	1	<i>TSC1, TSC2</i>
Хордоїдна гліома	2	<i>PRKCA</i>
Астробластома, MN1-змінена	НВ	<i>MN1</i>
Дифузні гліоми дорослого типу (aDG)		
Астроцитома, <i>IDH</i> -мутант	2, 3, 4	<i>IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B</i>
Олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутант і коделеція 1p/19q	2, 3	<i>IDH1, IDH2, 1p/19q</i> , промотор <i>TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1</i>
Гліобластома, <i>IDH</i> -дикий тип	4	<i>IDH</i> -дикий тип, промотор <i>TERT</i> хромосоми 7/10, <i>EGFR</i>
Дифузні гліоми дитячого типу низького ступеня злоякісності (pLGG)		
Дифузна астроцитома, змінена MYB або MYBL1	1	<i>MYB, MYBL1</i>
Ангіоцентрична гліома	1	<i>MYB</i>
Поліморфна нейроепітеліальна пухлина низького ступеня злоякісності молодого віку	НВ*	<i>BRAF</i> , родина <i>FGFR</i>
Дифузна гліома низького ступеня злоякісності зі зміною шляху MAPK		<i>FGFR1, BRAF</i>
Дифузні гліоми дитячого типу високого ступеня злоякісності (pHGG)		
Дифузна серединна гліома, H3 K27-змінена	4	<i>H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP</i>
Дифузна гліома півкуль, H3 G34-мутант	4	<i>H3 G34, TP53, ATRX</i>
Дифузна гліома високого ступеня злоякісності дитячого типу, H3-дикий тип і <i>IDH</i> -дикий тип	4	<i>IDH</i> -дикий тип, H3-дикий тип, <i>PDGFRA, MYCN, EGFR</i> (метилом)
Малюкова гліома півкуль	НВ*	сімейство <i>NTRK, ALK, ROS, MET</i>

**Примітки:** \* – молекулярні та генетичні зміни, які часто трапляються, наведені першими, «метилом» – вказано лише для гліом, для яких рекомендовано його визначення з діагностичною метою; НВ – невизначено; НВ\* – невизначено для LGG; НВ\* – невизначено для HGG.

Гени: *BRAF* – прото-онкоген B-Raf, серін/треонін кіназа; *KIAA1549-BRAF* – злиття генів; *NF1* – нейрофібромін 1; *ATRX* – альфа-таласемія/синдром розумової відсталості, зчеплений з X-хромосою; *CDKN2A/B* – інгібітор цикліна залежної кінази; *TSC1, TSC2* – білки туберозного склерозу 1 і 2; *PRKCA* – протеїн кіназа C альфа; *MN1* – прото-онкоген, регулятор транскрипції; *IDH* – ізоцитратдегідрогеназа; *TERT* – зворотна транскриптаза теломераза; *CIC* – транскрипційний репресор HMG-box; *FUBP1* – онкоген; *NOTCH1* – однопрохідний трансмембранний рецептор; *NTRK* – сімейство генів нейротрофної тирозинрецепторної кінази; *EGFR* – рецептор епідермального фактора росту; *MYB* – прото-онкоген, фактор транскрипції; *MYBL1* – MYB-подібний прото-онкоген 1; *FGFR* – рецептор фактора росту фібробластів; H3 – гістони H3 K27 і H3 G34; *ACVR1* – рецептор активіну типу I; *PDGFRA* – рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа; *EZH1* – білок-інгібітор EZH; *TP53* – фактор транскрипції p53; *MYCN* – прото-онкоген, фактор транскрипції bHLH; *ALK* – рецепторна тирозин кіназа анапластичної лімфоми; *ROS* – прото-онкоген рецепторної тирозин кінази; *MET* – прото-онкоген, рецептор тирозин кінази.

### Чинники ризику (детермінанти) гліом

Чинники ризику, як детермінанти розвитку гліом, остаточно не визначено, а дані літератури є суперечливими. Однак інформація про них є корисною для профілактики та ранньої діагностики гліом. Незважаючи на велику кількість публікацій щодо ідентифікації чинників ризику гліом, доведеними вважають лише деякі з них, зокрема генетичні (спадкові розлади та синдроми) та іонізуювальне випромінювання [14, 33–36].

Генетичні (спадкові) розлади та синдроми. Відомо, що більшість гліом виникає у випадках без обтяжливого сімейного анамнезу, лише в 5% випадків – за наявності такого анамнезу, у 1% випадків – за наявності встановлених спадкових розладів/синдромів у хворих на гліому [14, 33]. Результати досліджень, присвячених вивченню асоціацій генетичних порушень із ризиком розвитку пухлин ЦНС, свідчать про те, що деякі спадкові розлади мають тісний зв'язок із ризиком виникнення гліом [14]. Найбільш значущі спадкові розлади й синдроми, тип їх успадкування, а також зміни хромосом і генів, з якими пов'язують ризик розвитку гліом, наведено в **Табл. 2**. Із спадкових розладів особливе значення мають синдром Лі-Фраумені, спричинений змінами гена *TP53*, що кодує білок-супресор пухлини P53, синдром Турко типу 1, що є поєднанням первинних пухлин ГМ із колоректальним раком, нейрофіброматоз типу 1 і туберозний склероз, з якими асоціюється найвищий ризик [14, 33–35].

Старіння асоціюється зі зменшенням довжини теломер, а ризик гліом пов'язують із подовженням теломер [33, 36]. Скорочення теломер спричинює пригнічення проліферативної активності клітин, що може пригнічувати розвиток пухлин. Натомість подовження теломер асоціюється із високою проліферативною активністю, що може збільшувати ймовірність виникнення соматичних мутацій, а отже, ризик виникнення пухлин ГМ, зокрема гліоми (відношення шансів (ВШ) – 1,16, 95% ДІ 1,02–1,31) [36]. Середня наблизена довжина теломер при гліомі на 31 bp (5,7%) більше, ніж у контролі, з кожним збільшенням септилю довжини теломер зростає ризик

появи гліоми (ВШ – 1,12, 95% ДІ 0,90–1,62). Відомо, що одонуклеотидний поліморфізм (*single nucleotide polymorphism*) в алелях генів *TERC* і *TERT*, які пов'язані з довжиною теломер, може визначати провідну роль теломери в гліомогенезі [33,34,36].

**Іонізуювальне випромінювання** – один із найбільш вивчених і доведених чинників ризику розвитку гліом у дітей, підлітків і дорослих [34]. Робоча група Міжнародної агенції із вивчення раку (*IARS*) віднесла іонізуювальне випромінювання до чинників із канцерогенною дією (група 1) [37]. У публікації *IARS* наведено результати досліджень типу випадок-контроль, проведених у великих когортах дітей і підлітків (до 19 років), які за медичними показаннями отримували курси променевої терапії. Через 9 років у них зареєстрували ризик виникнення гліом, який вдвічі перевищував очікуваний ризик. Також встановлено, що ризик появи гліом має лінійний дозо-залежний характер. Найвищий ризик на одиницю поглинутої дози іонізуювального випромінювання (1 Гр) зафіксовано в дітей віком до 5 років.

**Неіонізуювальне випромінювання (НІВ)** характеризується впливом на організм мікрохвиль у діапазоні радіочастот, а також магнітного поля наднизької частоти. Випромінювання в діапазоні частот 30–300 ГГц *IARS* віднесено до групи чинників із можливою канцерогенною дією для людини (група 2B) [38]. Проблема впливу НІВ на розвиток гліом в останні десятиліття набула актуальності через широке використання в побуті засобів мобільного (стільникового) зв'язку [14, 39–42]. Одним із поширених джерел НІВ є мобільні телефони. Встановлено, що 97–99% поглинутої енергії припадає на півкулі ГМ, 50–60% з неї – на скроневу частку та мозочок. Незважаючи на те, що в останні десятиліття проведено низку великих клініко-епідеміологічних досліджень (*INTERPHONE*, *CERENAT*, *COSMOS*), їх результати щодо ризику виникнення гліом під впливом НІВ є суперечливими [39–44]. Це питання є предметом дискусій у науковому середовищі, а також обговорюється в урядових і міжнародних інституціях, особливо в зв'язку з активним впровадженням новітніх технологій 5G [45, 46].

**Таблиця 2.** Спадкові розлади та синдроми, асоційовані з гліомою (за [14] зі змінами)

Синдром/розлад	Тип успадкування	Зміни генів (хромосоми)
Синдром Лі-Фраумені (LFS)	Домінантний	<i>TP53</i> (17p13.1)
Синдром Турко 1 (ST1)	Автосомно-рецесивний	<i>MLH1</i> , <i>PMS2</i>
Сімейний аденоматозний поліпоз, синдром Турко 2 типу (ST2)	Домінантний	<i>APC</i> , <i>MMR</i> (5q21)
Нейрофіброматоз 1 (NF1)	Домінантний	<i>NF1</i> (17q11.2)
Туберозний склероз (TSC)	Домінантний	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> (9q34.14, 16p13.3)
Синдром Рубінштейна-Тайбі	Домінантний	<i>CREBBP</i> , <i>EP30</i> (16p13.3; 22q13.2)
Хвороба Ольє	Набутий постзиготичний мозаїцизм, домінує зі зниженою пенетрантністю	<i>IDH1/IDH2</i> (2q33,3/15q26,1)
Синдром Лінча	Домінантний	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>
Синдром дефіциту невідповідності репарації	Рецесивний	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>
Синдром ретинобластоми	Домінантний	<i>RB1</i> (13q14)
Синдром меланоми ЦНС	Домінантний	<i>CDKN2A</i> (9p21.3)
Атаксія-телеангіектазія	Автосомно-рецесивний	<i>ATM</i> (11q22.3)

*Біологічні чинники*, до яких відносять збудники інфекційних захворювань, зокрема віруси Herpes Simplex 1 або 2 типу (HS), Human Papillomavirus (HPV), Varicella-Zoster (VZV), Cytomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV) та інші, цікавлять дослідників не лише для оцінки ризику розвитку гліом, а й для пошуку засобів імунотерапії на основі противірусних вакцин [47–50].

Протягом багатьох років вважалося, що інфекція CMV пов'язана з гліомогенезом [47]. Результати метааналізу [49] виявили, що раніше перенесена інфекція CMV збільшує захворюваність на гліому (ВШ – 3,95, 95% ДІ 1,7–5,3). Натомість результати інших досліджень показали, що в осіб, які раніше перенесли інфекцію, пов'язану із VZV, ризик розвитку появи гліом LGG суттєво знижувався (ВШ – 0,85, 95% ДІ 0,76–0,96) [51], а ризик появи ГБМ був на 30% менше, ніж у контрольній групі. Це пояснюється тим, що VZV може ініціювати реакції імунної відповіді, спрямовані на вірусну інфекцію, які перехресно поєднані з реактивністю білків на мембранах клітин ГБМ, що також формує імунну відповідь на пухлинні клітини [18]. Зниження рівня анти-VZV IgG при ГБМ порівняно з контрольною групою підтверджує його захисну роль при гліомогенезі. Результати проспективного дослідження взаємозв'язку між інфекцією, спричиненою вірусами HS, VZV, CMV, EBV, і ризиком появи гліоми свідчать, що інфекція EBV пов'язана з меншим ризиком розвитку гліом (ВШ – 0,57, 95% ДІ 0,38–0,85) [52]. Не підтверджено дані про збільшення ризику появи гліом у разі перенесеної HPV-інфекції [52, 53]. Отже, остаточних висновків щодо причинно-наслідкового зв'язку між вірусними інфекціями та ризиком розвитку гліоми немає. Вивчення цього питання є актуальним через імовірність віддалених наслідків інфекції, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, що викликала спалах пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) [54]. При потрапленні вірусу SARS-CoV-2 в організм респіраторним шляхом він взаємодіє з клітинними мішенями та ініціює складний каскад реакцій імунної відповіді. При цьому тропізм вірусу SARS-CoV-2 до рецепторів на поверхні окремих типів клітин може зумовлювати високий ризик тяжкого перебігу хвороби та її віддалених наслідків [55, 56].

Відомо, що глікопротеїн-S вірусу SARS-CoV-2 може взаємодіяти з білками-рецепторами на поверхні клітин-мішеней, зокрема з ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (ACE2), який забезпечує потраплення вірусу в клітини [57], що відіграє ключову роль у патогенезі COVID-19. Здатність гліальних клітин і нейронів до експресії ACE2 на поверхні мембрани характеризує їх як потенційну мішень для вірусу SARS-CoV-2 [56]. На поверхні клітин гліоми розташовуються рецептори епідермального фактора росту (EGFR), фактора росту ендотелію судин (VEGFR) і фактора росту гепатоцитів (HGFR/c-MET), з якими пов'язують процеси розвитку та інвазії пухлин [58]. Їхня експресія на поверхні клітин забезпечує ініціацію сигнальних шляхів, що відіграють провідну роль у процесах пухлиногенезу. Як свідчать результати недавно проведених досліджень, глікопротеїн S вірусу SARS-CoV-2 має високу спорідненість до рецепторних білків EGFR, VEGFR і c-MET, що може вказувати на потенційну роль COVID-19 у розвитку гліом [59, 60].

### **Вікові відмінності гліом низького ступеня злоякісності**

На гліоми в структурі пухлин ЦНС припадає близько третини. У дітей і підлітків дві третини гліом належать до гліом pLGG. У дорослих і літніх людей гліоми aLGG трапляються рідко (15–20% від усіх гліом) [63–65].

Результати досліджень L. Greuter і співавт. [65] свідчать про те, що гліоми pLGG і aLGG мають низку вікових відмінностей: за локалізацією, ступенем злоякісності, молекулярно-генетичним статусом, здатністю до злоякісної трансформації, асоціацією зі спадковою патологією, прогнозом тощо, що має значення для діагностики, лікування та прогнозу (Табл. 3).

У дітей і підлітків більшість гліом належать до дифузних гліом 1-го ступеня за Класифікацією пухлин головного та спинного мозку WHO (2021), у дорослих більшість гліом LGG – до 2-го ступеня [66]. Більшість pLGG локалізовані в мозочку, тоді як у дорослих – у супратенторіальній зоні ГМ. Гліоми pLGG характеризуються сприятливішим прогнозом порівняно з гліомами aLGG [65]. Більшість гліом aLGG здатні до злоякісної трансформації із подальшим розвитком гліом HGG, натомість злоякісна трансформація гліом pLGG спостерігається рідко [67–69]. Близько 6% гліом pLGG мають здатність до поширення в інші ділянки ЦНС, тоді як у дорослих таку здатність виявлено лише в гліом HGG [70, 71].

*Спадкові синдроми*, як зазначено вище (див. Табл. 2), пов'язані з ризиком появи гліоми LGG у дітей і дорослих [14, 15, 35, 65, 72]. При цьому синдром NF-1 асоціюється з ризиком гліоми зорового шляху в 6% пацієнтів віком 3–4 роки і характеризується відносно доброякісним перебігом і сприятливим прогнозом [73–75]. У 1% пацієнтів із NF-1 зареєстрували розвиток гліоми стовбура ГМ, що часто супроводжується розвитком гідроцефалії [76]. TSC є синдромом мультисистемної автосомно-домінантної гамартоми, спричиненої мутаціями генів TSC1 або TSC2, що підсилює регуляцію сигнальних шляхів клітинного циклу та спричинює розвиток деяких типів гліом, зокрема астроцитарного походження, про які в літературі є лише декілька повідомлень [77]. Ці пухлини здебільшого виникають у дітей та осіб молодого віку й не виявляються у дорослих.

За результатами оцінки хірургічних втручань установлено, що тотальна резекція гліоми (*gross total resection (GTR)*) корелює зі збільшенням OS та виживання без прогресування (*progression-free survival (PFS)*) у дітей і дорослих. Повідомляється, що субтотальна резекція (*subtotal resection (STR)*) гліоми із мінімальним її залишком має такий самий результат, як і GTR, але дані щодо цього суперечливі [65, 78].

*Локалізація гліоми* є чинником, що визначає несприятливий прогноз для pLGG, розташованих у стовбурі ГМ, і гліом зорового шляху (*optic pathway glioma (OPG)*), але не OPG у пацієнтів із NF-1. Чинниками, що впливають на прогноз, є STR, молодий вік і розташування пухлини, зокрема в стовбурі ГМ або в межах зорового шляху [14, 65, 79].

У дорослих із гліомою LGG імовірність позитивного результату GTR збільшується, якщо пухлину виявлено за відсутності характерних симптомів і в ранні терміни її розвитку, а не за наявності виразних симптомів гліоми. За даними AJ. Gogos і співавт. [78], середня

швидкість розвитку таких «випадкових гліом» становить 3,9 см<sup>3</sup>/рік. Повне видалення пухлини GTR забезпечує в 57% випадків порівняно з 24% у хворих із характерними для гліоми симптомами. При STR залишковий об'єм пухлини в середньому становив 2,9 см<sup>3</sup>, що впливає на прогноз гліоми (OS для хворих із «випадковими гліомами» – близько 14,6 року) [78]. Для aLGG проведення GTR у ранні терміни після виявлення пухлини збільшує ймовірність сприятливого прогнозу порівняно з відстроченою резекцією пухлини, що свідчить про значення GTR як одного з основних методів лікування гліом aLGG і pLGG. Однак виявлено, що ефективнішою GTR є для гліом pLGG, а не для гліом aLGG, що пов'язують з особливостями їхньої морфології та біологічної поведінки.

*Молекулярно-генетичні, діагностичні та прогностичні чинники.* Останніми роками дослідження молекулярно-генетичного профілю гліом pLGG виявили зміни шляху MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*), зумовлені мутацією або злиттям генів *BRAF*, що не характерно для гліом aLGG [80–83]. Зміни шляху MAPK також характерні для синдрому NF-1, що визначає схильність до pLGG [83]. Також повідомляється, що гліоми pLGG (84%) характеризуються мутацією гена *BRAF*, який кодує білок B-Raf (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*). Злиття *KIAA1549-BRAF* характерне для пілоцитарної астроцитоми (35%), тоді як мутації *BRAFV600E* і *NF-1* визначають лише в 17% випадків pLGG [81]. Дослідження молекулярно-генетичного профілю гліом на етапі діагностики

має важливе значення для лікування та прогнозу [11, 13, 82, 83]. Зміни *KIAA1549-BRAF* характерні для гліоми pLGG із локалізацією в мозочку й асоціюються із значно більшим PFS упродовж 5 років порівняно з pLGG із мутацією *BRAFV600E* (69 та 52% відповідно), а також з OS упродовж 10 років (97 і 89%) [81]. Більшість pLGG звичайно характеризуються наявністю принаймні однієї мутації, що впливає на шлях MAPK.

*Вікові особливості злоякісної трансформації LGG* (*malignant transformation (MT)*) спостерігаються лише в 2,9–6,7% випадків pLGG [65, 85]. У дітей MT часто пов'язують із раніше проведеною хіміотерапією та/або променевою терапією. Натомість у дорослих MT трапляється часто (13–86% усіх гліом aLGG), особливо у вагітних жінок, що пов'язують із гемодинамічними та метаболічними змінами внаслідок підвищення рівня прогестерону й інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), що корелює зокрема з розвитком астроцитоми [85, 86].

Спонтанна регресія pLGG, як феномен, описана для деяких типів pLGG гліом, зокрема в поодиноких випадках гліом мозочка. Її зареєстрували в 30% pLGG гліом мозочка в середньому через 11,9 міс після STR. В інших публікаціях наведено дані про 32,5–48% випадків спонтанної регресії pLGG гліоми мозочка [65].

Таким чином, pLGG і aLGG відрізняються за анатомічним розташуванням, біологічною поведінкою та молекулярно-генетичним профілем, що має важливе значення для діагностики, лікування та прогнозу гліом LGG у дітей і дорослих. Спадкові синдроми, такі як NF-1 або TSC, пов'язані зі специфічними типами гліом pLGG, які виникають у дитячому віці.

**Таблиця 3.** Відмінності гліом дитячого та дорослого типу низького ступеня злоякісності (за [65] зі змінами)

Показник	pLGG	aLGG
Локалізація	Супратенторіально (30%) Інфратенторіально (30%)	Супратенторіально (80%)
Оцінка за гістологічними змінами	1-й ступінь* (74%) 2-й ступінь* (26%) Пілоцитарна астроцитома (65%)	1-й ступінь* (10–15%) 2-й ступінь* (85–90%) Дифузна гліома LGG (60%)
Асоційовані спадкові розлади	NF-1 (TSC)	-
Молекулярні зміни	<i>BRAF600</i> (17%)	<i>IDH</i> -мутант (70%)
Лікування	GTR збільшує OS	GTR збільшує OS
Злоякісна трансформація	Рідко (2,9–6,7%), після ХТ або ПТ може збільшуватися	Часто (86%)
OS упродовж 10 років, %	>90	~60
Прогноз	OPG і гліома в стовбурі мозку – несприятливий; OPG з NF-1 – сприятливий; GTR – сприятливий; молодий вік – несприятливий	Гліоми (типові місця локалізації) – несприятливий; GTR – сприятливий; Дифузні гліоми 1-го ступеня* – несприятливий; вік <40 років – сприятливий

*Примітка.* \* – за Класифікацією пухлин головного та спинного мозку WHO (2021); *NF-1* – нейрофіброматоз 1 типу; *TSC* – туберозний склероз; *BRAF600* – *B-Raf* протоонкоген серин/треонін кінрази; *IDH* – ген ізоцитратдегідрогенази; *OPG* – гліома зорового шляху; *GTR* – повна тотальна резекція; ХТ – хіміотерапія; ПТ – променева терапія.

### Вікові відмінності гліом високого ступеня злякисності

Згідно з Класифікацією пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021), до гліом HGG відносять обмежені гліоми 3-го ступеня ЦНС ВООЗ, а також дифузні гліоми дорослого типу 3-го і 4-го ступеня ЦНС ВООЗ (астроцитома *IDH*-мутант, олігодендрогліома *IDH*-мутант і коделеція 1p/19q, гліобластома, *IDH*-дикий тип) та всі дифузні гліоми дитячого типу HGG (**Табл. 1**).

Вікові особливості в локалізації гліом. У дорослих астроцитома, *IDH*-мутант може виникати в будь-якій ділянці ГМ, найчастіше – в субтенторіальній зоні та лобовій частці. Середній вік хворих на таку гліому становить 30–40 років, рідко – понад 55 років [87, 88]. Середній вік хворих на астроцитому, *IDH*-мутант, 4-го ступеня ЦНС ВООЗ, – 42 роки, 2-3-го ступеня – 38 років. Олігодендрогліому, *IDH*-мутант, коделеція 1p/19q, найчастіше реєстрували у хворих віком 40–50 років і дуже рідко – у дитячому віці. Більшість пухлин розташовані в лобовій частці, рідше – в скроневій або тім'яній, дуже рідко – у стовбурі ГМ [88]. На частку ГБМ, *IDH*-дикий тип, що також характеризується наявністю ампліфікації *EGFR* і/або мутацією промотора зворотної транскриптази теломерази (*telomerase reverse transcriptase (TERT)*) і/або змінами хромосом (+7/-10) у дорослих і літніх осіб, припадає половина від усіх злякисних пухлин ГМ (щорічно реєструють 10 тис. нових випадків) [89]. Установлено, що ГБМ розвивається у віці від 18 до 89 років, у більшості випадків (58%) – у віці від 50 до 69 років [88, 90, 91]. Коморбідність патології в осіб літнього віку зумовлює несприятливий прогноз для гліоми порівняно з пацієнтами молодого віку, що пов'язано із неможливістю застосування стандартних схем лікування гліоми через наявність супутніх захворювань.

У дітей та підлітків у структурі первинних пухлин ЦНС на частку дифузних гліом HGG припадає від 3 до 15%, OS хворих на рHGG у середньому становить 10–73 міс [89, 92]. Дифузна серединна гліома, H3K27-змінена, розвивається в осіб віком від 2 до 65 років, але середній вік становить 11–14 років. Її патогномонічною ознакою є локалізація в стовбурі ГМ, у зоні таламуса, гіпоталамуса, а також у мозочку та спинному мозку. Середній вік для гліоми стовбура ГМ становить 7 років, для гліоми таламуса – 24 роки, для гліоми спинного мозку – 25 років. Прогноз для гліоми є несприятливим, OS – 1 рік [92].

Дифузна гліома півкуль, *H3G34*-мутант, найчастіше трапляється у віці від 15 до 19 років, за іншими даними, – у 18–26 років. Прогноз для такої гліоми зазвичай несприятливий (OS – від 12 до 36 міс) [92, 93].

Гліоми рHGG, H3-дикий тип і *IDH*-дикий тип, зазвичай локалізуються в півкулях ГМ, рідко – в інших ділянках ГМ. Такі гліоми часто реєструють у ранньому дитячому віці, але можуть траплятися в юнацькому та молодому дорослому віці. Прогноз для таких гліом є несприятливим (OS – 22 міс) [90, 92, 93].

Молекулярно-генетичні, діагностичні та прогностичні чинники гліом аHGG і рHGG. Серед типів гліом HGG найпоширенішими є дифузні гліоми. За гістологічними характеристиками відмінностей між дифузними гліомами аHGG і рHGG практично немає, але вони відрізняються за біологічною поведінкою, молекулярно-генетичними характеристиками, відповіддю на лікування та прогнозом [92, 94, 95]. Визначальними відмінностями дифузних гліом аHGG від таких рHGG, що відображено в Класифікації пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021), є молекулярно-генетичні характеристики (**Табл. 4**).

**Таблиця 4.** Вікові відмінності молекулярно-генетичного профілю дифузних гліом високого ступеня злякисності [92]

Молекулярні та генетичні зміни	рHGG	аHGG	Наслідки
Мутація <i>IDH1</i>	У 16,3–35,0% випадків у дітей віком понад 14 років	~50% первинних гліом HGG	Астроцитома, <i>IDH</i> -мутант
Експресія <i>EGFR</i>	У близько 80% випадків	Збільшення та підсилення експресії в 27–60% випадків	Гліома 4-го ступеня*
Мутації промотора <i>TERT</i>	Рідко	У 40–70% випадків	Гліома 4-го ступеня*
Зміни хромосом +7/-10	НВ	У 50–70% випадків	Гліома 4-го ступеня*
Мутація TP53	У 33–58% випадків у дитячому віці	У 30–60% випадків ГБМ	p53 – супресор пухлин
Втрата або мутація <i>PTEN</i>	У 0–20% випадків	У 27–60% випадків	Зміни PI3K/АКТ/mTOR-сигнального шляху
H3 K27-мутант	У 60–80% випадків	НВ	Дифузна серединна гліома дитячого типу, 4-го ступеня*
H3 G34-мутант	У близько 20% випадків	НВ	Дифузна півкульна гліома дитячого типу, 4-го ступеня*

*Примітка.* \* – за Класифікацією пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021); *EGFR* – ген рецептора епідермального фактора росту; *TERT* – ген-промотор зворотної транскриптази теломерази; *TP53* – ген супресора пухлин p53; *PTEN* – ген гомолога фосфату і тензину; *IDH* – ген ізоцитратдегідрогенази; H3 K27 і H3 G34 – гістонові білки H3; НВ – не визначено.

Ключовою відмінністю aHGG від pHGG є мутації генів *IDH 1/2*, що має діагностичне та прогностичне значення, бо мутація *IDH* у гліомах HGG визначає значно кращий прогноз гліоми для дорослих і дітей порівняно з гліомами зі статусом *IDH*-дикий тип [7, 13, 93, 96]. Астроцитома, *IDH*-мутант із гомозиготною делецією *CDK2A/B*, належить до гліом 4-го ступеня за ЦНС ВООЗ, що мають несприятливий прогноз (див. Табл. 1). Для гліом, *IDH*-дикий тип, наявність таких мутацій, як ампліфікація *EGFR*, мутації промотора *TERT* і зміни хромосом +7/-10, є чинником несприятливого прогнозу для хворих (див. Табл. 4).

Ампліфікація *EGFR* впливає на рецептор тирозинкінази, що бере участь у процесах проліферації та диференціювання клітин, а також у процесах, пов'язаних зі злостью ростом. Її рееструють у 60% ГБМ у дорослих, тоді як у дифузних гліомах pHGG вона трапляється рідко [92, 97, 98, 99].

Серед інших генів, що зумовлюють вікові відмінності гліом, важливе місце посідає ген-супресор гомологу фосфатази та тензину *PTEN (phosphatase and tensin homolog)*, який здатний пригнічувати інвазію пухлин і утворення кровеносних судин. Його мутації часто рееструють при aHGG і рідко – при pHGG. Так само ген *TP53* є геном-супресором пухлини, зміни якого наявні в більшості випадків ГБМ у дорослих [96, 99].

У разі гліом pHGG на відміну від гліом aHGG важливе значення для діагностики та прогнозу мають зміни гістонових білків, зокрема H3. Так, дифузна серединна гліома pHGG характеризується мутацією K27M у гістонах H3.3 або H3.1. Натомість дифузні гліоми півкуль pHGG характеризуються наявністю мутації H3 G34R або H3 G34V. Гліоми pHGG із мутаціями гістонів зазвичай мають несприятливий прогноз і значно нижчий показник OS порівняно з дифузними гліомами H3-дикого типу і *IDH*-дикого типу [98, 100–101]. У дифузних гліомах pHGG часто разом із мутаціями H3 трапляються мутації TP53. Отже, статус мутації гістонів може відігравати ключову роль у процесах гліомогенезу, особливо в дітей, підлітків і осіб молодого віку, що має важливе значення для діагностики, вибору адекватних методів лікування та прогнозу дифузних гліом pHGG.

Ампліфікація гена рецептора тромбоцитарного фактора росту A (*PDGFRA*) у дифузних гліомах півкуль *H3G34-мутант* є чинником, який асоціюється з несприятливим прогнозом для гліоми, тоді як метилювання Об-метилюганін ДНК-метилювання (MGMT-метилювання) – зі сприятливішим прогнозом, зокрема зі збільшенням виживання. Певні молекулярно-генетичні зміни в дифузних гліомах pHGG H3-дикого типу та *IDH*-дикого типу також суттєво впливають на прогноз. Так, OS хворих на гліоми з ампліфікацією *MYCN* у середньому становить 14 міс, з ампліфікацією *PDGFRA* – 21 міс, з мутацією *TERT* або *EGFR* – 44 міс [92, 96].

## Висновки

1. З огляду на результати останніх досліджень було переглянуто Класифікацію пухлин головного та спинного мозку ВООЗ 2016 р. та в 2021 р., затверджено оновлену версію цієї класифікації. За новою версією гліоми віднесені до сімейства пухлин «Гліоми, гліонейрональні пухлини та пухлини нейронів» із виділенням таких типів: обмежені

астроцитарні гліоми, дифузні гліоми дорослого типу, дифузні гліоми дитячого типу низького ступеня злостью та дифузні гліоми дитячого типу високого ступеня злостью. Розподіл гліом на пухлини дорослого і дитячого типу, які мало відрізняються за гістологічними характеристиками, але суттєво – за біологічною поведінкою, молекулярно-генетичним профілем і прогнозом, вказує на визначальну роль вікового чинника, який значною мірою впливає на гліомогенез, що слід враховувати при діагностиці та лікуванні гліом.

2. Аналіз сучасної літератури, присвяченої вивченню теоретичних і прикладних аспектів гліом – найпоширеніших типів пухлин ЦНС, дає змогу поглибити уявлення про вікові особливості, відмінності та закономірності гліомогенезу в усіх вікових групах хворих на гліоми, а також визначити відмінності та спільні ознаки гліом у дорослих і дітей, що дає змогу поліпшити заходи з профілактики, удосконалити діагностику, лікування та прогноз у хворих різного віку.

3. Гліоми дитячого та дорослого типу низького ступеня злостью відрізняються за анатомічним розташуванням, біологічною поведінкою та молекулярно-генетичним профілем, що має важливе значення для діагностики, лікування й прогнозу. Спадкові синдроми, асоційовані із розвитком гліом (*NF-1*, *TSC*), пов'язані зі специфічними типами гліоми низького ступеня злостью, які виникають у дитинстві, молодому та дорослому віці. На відміну від aLGG, pLGG характеризуються наявністю принаймні однієї мутації, що впливає на шлях MAPK. Також pLGG відрізняються від aLGG за здатністю до злостью трансформації та спонтанної регресії.

4. Гліоми високого ступеня злостью дитячого та дорослого типу мало відрізняються за гістологічними характеристиками, але мають відмінності за локалізацією, біологічною поведінкою, молекулярно-генетичними змінами та прогнозом, що слід враховувати при діагностиці та лікуванні. Основною відмінністю між aHGG і pHGG є мутації генів *IDH 1/2*, а також експресія гена *EGFR*, мутації промотора *TERT*, зміни хромосом (+7/-10) та мутація гена *TP53*, що часто асоціюються із несприятливим прогнозом для пацієнтів із гліомою. У разі гліом pHGG на відміну від гліом aHGG діагностичного та прогностичного значення набувають зміни гістонових білків H3.3 або H3.1 (H3.3 K27 і H3.1 G34).

## Розкриття інформації

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки

## References

1. Raizer JJ, Fitzner KA, Jacobs DI, Bennett CL, Liebling DB, Luu TH, Trifilio SM, Grimm SA, Fisher MJ, Haleem MS, Ray PS, McKoy JM, DeBoer R, Tulas KM, Deeb M, McKoy JM. Economics of Malignant Gliomas: A Critical Review. *J Oncol Pract.* 2015 Jan;11(1):e59-65. doi: 10.1200/JOP.2012.000560
2. Boele FW, Meads D, Jansen F, Verdonck-de Leeuw IM, Heimans JJ, Reijneveld JC, Short SC, Klein M. Healthcare utilization and productivity loss in glioma patients and family caregivers: the impact of treatable psychological symptoms. *J Neurooncol.* 2020 Apr;147(2):485-494. doi:



- 10.1007/s11060-020-03454-3
3. Zozulya YuA, red. Gliomyi golovnogo mozga (sovremennoe sostoyanie problemy i puti dalneyshih poiskov). K.: UIPK «EksOb»; 2007. Russian.
  4. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, Liu D. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Med*. 2018 Oct;7(10):5281-5290. doi: 10.1002/cam4.1757
  5. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2412. doi: 10.3390/cancers14102412
  6. 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 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
  7. Gianno F, Giovannoni I, Cafferata B, Diomedei-Camassei F, Minasi S, Barresi S, Buttarelli FR, Alesi V, Cardoni A, Antonelli M, Puggioni C, Colafati GS, Carai A, Vinci M, Mastronuzzi A, Miele E, Alaggio R, Giangaspero F, Rossi S. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica*. 2022 Dec;114(6):422-435. doi: 10.32074/1591-951X-830
  8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
  9. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Cairncross JG, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):1-3. doi: 10.1007/s00401-016-1646-x
  10. Thomas DL. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: a clinical practice review. *Chin Clin Oncol*. 2023 Feb;12(1):7. doi: 10.21037/cco-22-120
  11. 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):331-355. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1094
  12. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1215-1217. doi: 10.1093/neuonc/noab120
  13. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Sep;164(9):2453-2464. doi: 10.1007/s00701-022-05301-y
  14. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 4;21(11):1357-1375. doi: 10.1093/neuonc/noz123
  15. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. *Clin Transl Imaging*. 2022; 10: 467-475. doi: 10.1007/s40336-022-00489-6
  16. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200
  17. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013 Nov;15 Suppl 2(Suppl 2):ii1-56. doi: 10.1093/neuonc/not151
  18. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
  19. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol*. 2022 Oct 5;24(Suppl 5):v1-v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202
  20. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
  21. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffmann M, Lane A, Fuller C, Miles L, Hawkins C, Bartels U, Bouffet E, Goldman S, Leary S, Foreman NK, Packer R, Warren KE, Broniscer A, Kieran MW, Minturn J, Comito M, Broxson E, Shih CS, Khatua S, Chintagumpala M, Carret AS, Escorza NY, Hassall T, Ziegler DS, Gottardo N, Dholaria H, Doughman R, Benesch M, Drissi R, Nazzarian J, Jabado N, Boddaert N, Varlet P, Giraud G, Castel D, Puget S, Jones C, Hulleman E, Modena P, Giagnacovo M, Antonelli M, Pietsch T, Gielen GH, Jones DTW, Sturm D, Pfister SM, Gerber NU, Grotzer MA, Pfaff E, von Bueren AO, Hargrave D, Solanki GA, Jadrijevic Cvrlje F, Kaspers GJL, Vandertop WP, Grill J, Bailey S, Biassoni V, Massimino M, Calmon R, Sanchez E, Bison B, Warmuth-Metz M, Leach J, Jones B, van Vuurden DG, Kramm CM, Fouladi M. 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 Jul 1;36(19):1963-1972. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9308
  22. Patil N, Kelly ME, Yeboa DN, Buerki RA, Cioffi G, Balaji S, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of brainstem high-grade gliomas in children and adolescents in the United States, 2000-2017. *Neuro Oncol*. 2021 Jun 1;23(6):990-998. doi: 10.1093/neuonc/noaa295
  23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
  24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387
  25. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, Tihan T, Preston-Martin S. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol*. 2013 Nov;115(2):153-60. doi: 10.1007/s11060-013-1212-5
  26. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol*. 2017 Oct 19;19(11):1553-1564. doi: 10.1093/neuonc/nox091
  27. Girardi F, Matz M, Stiller C, You H, Marcos Gragera R, Valkov MY, Bulliard JL, De P, Morrison D, Wanner M, O'Brian DK, Saint-Jacques N, Coleman MP, Allemani C; CONCORD Working Group. Global survival trends for brain tumors, by histology: analysis of individual records for 556,237 adults diagnosed in 59 countries during 2000-2014 (CONCORD-3). *Neuro Oncol*. 2023 Mar 14;25(3):580-592. doi: 10.1093/neuonc/noac217
  28. Ratnapradipa KL, Yellala A, Shonka N. Exploratory analysis of the spatial distribution of adult glioma age-adjusted county incidence rates, Nebraska Medicine, 2009-2019. *Neurooncol Pract*. 2023 Aug 25;11(1):64-68. doi: 10.1093/nop/npad050
  29. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, Lan F, Chen Z, Xiong T, Sun H, Wan S. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol*. 2021 Nov 1;11:748061. doi: 10.3389/fonc.2021.748061

30. Ostrom QT, Egan KM, Nabors LB, Gerke T, Thompson RC, Olson JJ, LaRocca R, Chowdhary S, Eckel-Passow JE, Armstrong G, Wienck JK, Bernstein JL, Claus EB, Il'yasova D, Johansen C, Lachance DH, Lai RK, Merrell RT, Olson SH, Sadetzki S, Schildkraut JM, Shete S, Houlston RS, Jenkins RB, Wrensch MR, Melin B, Amos CI, Huse JT, Barnholtz-Sloan JS, Bondy ML. Glioma risk associated with extent of estimated European genetic ancestry in African Americans and Hispanics. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):739-748. doi: 10.1002/ijc.32318
31. Li S, Zhao Y, Huang H. Clinical characteristics and prognostic factors of adult brainstem gliomas: A retrospective analysis of histologically-proven 40 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 3;103(18):e37910. doi: 10.1097/MD.00000000000037910
32. Khalid SI, Kelly R, Adogwa O, Carlton A, Tam E, Naqvi S, Kushkuley J, Ahmad S, Woodward J, Khanna R, Davison M, Munoz L, Byrne R. Pediatric Brainstem Gliomas: A Retrospective Study of 180 Patients from the SEER Database. *Pediatr Neurosurg*. 2019;54(3):151-164. doi: 10.1159/000497440
33. Howell AE, Zheng J, Haycock PC, McAleenan A, Relton C, Martin RM, Kurian KM. Use of Mendelian Randomization for Identifying Risk Factors for Brain Tumors. *Front Genet*. 2018 Nov 12;9:525. doi: 10.3389/fgene.2018.00525
34. Sioutas G, Nikova A, Birbilis T. Risk factors for pediatric glioma. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022 Aug 31;64(4):566-571. doi: 10.3897/folmed.e64431
35. Malbari F, Lindsay H. Genetics of Common Pediatric Brain Tumors. *Pediatr Neurol*. 2020 Mar;104:3-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.08.004
36. Andersson U, Degerman S, Dahlin AM, Wibom C, Johansson G, Bondy ML, Melin BS. The association between longer relative leukocyte telomere length and risk of glioma is independent of the potentially confounding factors allergy, BMI, and smoking. *Cancer Causes Control*. 2019 Feb;30(2):177-185. doi: 10.1007/s10552-018-1120-2
37. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Radiation. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100D.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304362/>
38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2013. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 102.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304630/>
39. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumors in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015. *PLoS One*. 2017 Oct 4;12(10):e0185461. doi: 10.1371/journal.pone.0185461
40. Elwood JM, Win SS, Aye PS, Sanagou M. Trends in brain cancers (glioma) in New Zealand from 1995 to 2020, with reference to mobile phone use. *Cancer Epidemiol*. 2022 Oct;80:102234. doi: 10.1016/j.canep.2022.102234
41. Uddin M, Dhanta R, Pitti T, Barsasella D, Scholl J, Jian WS, Li YJ, Hsu MH, Syed-Abdul S. Incidence and Mortality of Malignant Brain Tumors after 20 Years of Mobile Use. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 4;15(13):3492. doi: 10.3390/cancers15133492
42. Feychting M, Schüz J, Toledano MB, Vermeulen R, Auvinen A, Harbo Poulsen A, Deltour I, Smith RB, Heller J, Kromhout H, Huss A, Johansen C, Tettamanti G, Elliott P. Mobile phone use and brain tumour risk - COSMOS, a prospective cohort study. *Environ Int*. 2024 Mar;185:108552. doi: 10.1016/j.envint.2024.108552
43. Brzozek C, Abramson MJ, Benke G, Karipidis K. Comment on Choi et al. Cellular Phone Use and Risk of Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 20;18(10):5459. doi: 10.3390/ijerph18105459
44. Moskowitz JM, Frank JW, Melnick RL, Hardell L, Belyaev I, Héroux P, Kelley E, Lai H, Maisch D, Mallery-Blythe E, Philips A; International Commission on the Biological Effects of Electromagnetic Fields. COSMOS: A methodologically-flawed cohort study of the health effects from exposure to radiofrequency radiation from mobile phone use. *Environ Int*. 2024 Aug;190:108807. doi: 10.1016/j.envint.2024.108807
45. Feychting M, Schüz J, Toledano MB, Vermeulen R, Auvinen A, Harbo Poulsen A, Deltour I, Smith RB, Heller J, Kromhout H, Huss A, Johansen C, Tettamanti G, Elliott P. Response to the letter to the editor regarding "Mobile phone use and brain tumour risk - COSMOS, a prospective cohort study". *Environ Int*. 2024 Jul;189:108808. doi: 10.1016/j.envint.2024.108808
46. Nyberg R, McCredde J, Hardell L. The European Union assessments of radiofrequency radiation health risks - another hard nut to crack (Review). *Rev Environ Health*. 2023 Aug 23. doi: 10.1515/reveh-2023-0046
47. Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB, Kalejta RF, McGregor Dallas SR, Smit M, Soroceanu L, Cobbs CS; HCMV and Gliomas Symposium. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012 Mar;14(3):246-55. doi: 10.1093/neuonc/nor227
48. Duinkerken S, van Kooyk Y, Garcia-Vallejo JJ. Human cytomegalovirus-based immunotherapy to treat glioblastoma: Into the future. *Oncoimmunology*. 2016 Jul 25;5(9):e1214791. doi: 10.1080/2162402X.2016.1214791
49. Cai Z, Yang S, Li X, Chen F, Li W. Viral infection and glioma: a meta-analysis of prognosis. *BMC Cancer*. 2020 Jun 12;20(1):549. doi: 10.1186/s12885-020-06796-3
50. Cuoco JA, Benko MJ, Busch CM, Rogers CM, Prickett JT, Marvin EA. Vaccine-Based Immunotherapeutics for the Treatment of Glioblastoma: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *World Neurosurg*. 2018 Dec;120:302-315. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.202
51. Zhong S, Yang W, Zhang Z, Xie Y, Pan L, Ren J, Ren F, Li Y, Xie H, Chen H, Deng D, Lu J, Li H, Wu B, Chen Y, Peng F, Puduvalli VK, Sai K, Li Y, Cheng Y, Mou Y. Association between viral infections and glioma risk: a two-sample bidirectional Mendelian randomization analysis. *BMC Med*. 2023 Dec 5;21(1):487. doi: 10.1186/s12916-023-03142-9
52. Coghill AE, Kim Y, Hodge JM, Bender N, Smith-Warner SA, Teras LR, Grimsrud TK, Waterboer T, Egan KM. Prospective investigation of herpesvirus infection and risk of glioma. *Int J Cancer*. 2022 Jul 15;151(2):222-228. doi: 10.1002/ijc.33987
53. Vidone M, Alessandrini F, Marucci G, Farnedi A, de Biase D, Ricceri F, Calabrese C, Kurelac I, Porcelli AM, Cricca M, Gasparre G. Evidence of association of human papillomavirus with prognosis worsening in glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2014 Jan;16(2):298-302. doi: 10.1093/neuonc/not140
54. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022 Jan 1;322(1):C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
55. Zhang L, Wei C, Li D, He J, Liu S, Deng H, Cheng J, Du J, Liu X, Chen H, Sun S, Yu H, Fu J. COVID-19 receptor and malignant cancers: Association of CTSL expression with susceptibility to SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2022 Mar 6;18(6):2362-2371. doi: 10.7150/ijbs.70172
56. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
57. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757
58. Pearson JRD, Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduct Target Ther*. 2017 Sep 29;2:17040. doi: 10.1038/sigtrans.2017.40
59. Khan I, Hatiboglu MA. Can COVID-19 induce glioma tumorigenesis through binding cell receptors? *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110009. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110009
60. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
61. Banerjee S, Wang X, Du S, Zhu C, Jia Y, Wang Y, Cai Q.

- Comprehensive role of SARS-CoV-2 spike glycoprotein in regulating host signaling pathway. *J Med Virol.* 2022 Sep;94(9):4071-4087. doi: 10.1002/jmv.27820
62. Behboudi E, Nooreddin Faraji S, Daryabor G, Mohammad Ali Hashemi S, Asadi M, Edalat F, Javad Raei M, Hatam G. SARS-CoV-2 mechanisms of cell tropism in various organs considering host factors. *Heliyon.* 2024 Feb 20;10(4):e26577. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26577
  63. Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, Mohindra P. Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults. *Adolesc Health Med Ther.* 2017 Sep 22;8:99-113. doi: 10.2147/AHMT.S53391
  64. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, Guldborg R, Gradel KO. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017 Dec;135(3):571-579. doi: 10.1007/s11060-017-2607-5
  65. Greuter L, Guzman R, Soleman J. Pediatric and Adult Low-Grade Gliomas: Where Do the Differences Lie? *Children (Basel).* 2021 Nov 22;8(11):1075. doi: 10.3390/children8111075
  66. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, Guo D, Ullrich NJ, Robison NJ, Chi SN, Beroukhir R, Kieran MW, Manley PE. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Jul;61(7):1173-9. doi: 10.1002/pbc.24958
  67. Soleman J, Roth J, Ram Z, Yalon M, Constantini S. Malignant transformation of a conservatively managed incidental childhood cerebral mass lesion: controversy regarding management paradigm. *Childs Nerv Syst.* 2017 Dec;33(12):2169-2175. doi: 10.1007/s00381-017-3566-z
  68. Soleman J, Kozyrev DA, Ben-Sira L, Constantini S, Roth J. Management of incidental brain tumors in children: a systematic review. *Childs Nerv Syst.* 2020 Aug;36(8):1607-1619. doi: 10.1007/s00381-020-04658-8
  69. Jakola AS, Boulet D, Reinertsen I, Skjulsvik AJ, Sagberg LM, Bø HK, Gulati S, Sjøvik K, Solheim O. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2020 Jan;146(2):373-380. doi: 10.1007/s11060-020-03391-1
  70. Chamdine O, Broniser A, Wu S, Gajjar A, Qaddoumi I. Metastatic Low-Grade Gliomas in Children: 20 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jan;63(1):62-70. doi: 10.1002/pbc.25731
  71. Munshey A, Moore J, Maclean C, Longano A, Goldschlager T. Cranial Pilocytic Astrocytoma With Spinal Drop Metastasis in an Adult: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2017 Feb;98:883.e7-883.e12. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.013
  72. Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct;36(10):2351-2361. doi: 10.1007/s00381-020-04697-1
  73. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, Scott HS, Plon SE, Tabori U. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 15;23(12):e46-e53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0589
  74. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol.* 2018 Jan;33(1):73-81. doi: 10.1177/0883073817739509
  75. Tang Y, Gutmann DH. Neurofibromatosis Type 1-Associated Optic Pathway Gliomas: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res.* 2023 Jul 13;15:667-681. doi: 10.2147/CMAR.S36267
  76. Roth J, Ber R, Constantini S. Neurofibromatosis Type 1-Related Hydrocephalus: Treatment Options and Considerations. *World Neurosurg.* 2019 Aug;128:e664-e668. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.231
  77. Corlette L, Reid A, Roberts-Thomson S, Christie M, Gaillard F. Solitary subependymal giant cell astrocytoma: Case report and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2020 Dec;82(Pt A):26-28. doi: 10.1016/j.jocn.2020.10.017
  78. Gogos AJ, Young JS, Pereira MP, Morshed RA, Potts MB, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2020 Oct 2;135(2):480-487. doi: 10.3171/2020.6.JNS201296
  79. Khatua S, Gutmann DH, Packer RJ. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma: Molecular interplay and therapeutic insights. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Mar;65(3). doi: 10.1002/pbc.26838
  80. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J, Siddaway R, Li C, Pajovic S, Arnoldo A, Kowalski PE, Johnson M, Sheth J, Lassaletta A, Tatevossian RG, Orisme W, Qaddoumi I, Surrey LF, Li MM, Waanders AJ, Gilheeny S, Rosenblum M, Bale T, Tsang DS, Laperriere N, Kulkarni A, Ibrahim GM, Drake J, Dirks P, Taylor MD, Rutka JT, Laughlin S, Shroff M, Shago M, Hazrati LN, D'Arcy C, Ramaswamy V, Bartels U, Huang A, Bouffet E, Karajannis MA, Santi M, Ellison DW, Tabori U, Hawkins C. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell.* 2020 Apr 13;37(4):569-583.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.011
  81. Peeters SM, Muftuoglu Y, Na B, Daniels DJ, Wang AC. Pediatric Gliomas: Molecular Landscape and Emerging Targets. *Neurosurg Clin N Am.* 2021 Apr;32(2):181-190. doi: 10.1016/j.nec.2020.12.001
  82. Bennett J, Yeo KK, Tabori U, Hawkins C, Lim-Fat MJ. Pediatric-type low-grade gliomas in adolescents and young adults-challenges and emerging paradigms. *Childs Nerv Syst.* 2024 May 18. doi: 10.1007/s00381-024-06449-x
  83. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, Banerjee A, Packer RJ, Kilburn LB, Goldman S, Pollack IF, Qaddoumi I, Jakacki RI, Fisher PG, Dhall G, Baxter P, Kreissman SG, Stewart CF, Jones DTW, Pfister SM, Vezina G, Stern JS, Panigrahy A, Patay Z, Tamrazi B, Jones JY, Haque SS, Enterline DS, Cha S, Fisher MJ, Doyle LA, Smith M, Dunkel IJ, Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3
  84. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnoldo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevossian R, Qaddoumi I, Harrelld JH, Dalton JD, Mulcahy-Levy J, Foreman N, Karajannis MA, Wang S, Snuderl M, Nageswara Rao A, Giannini C, Kieran M, Ligon KL, Garre ML, Nozza P, Mascelli S, Raso A, Mueller S, Nicolaidis T, Silva K, Perbet R, Vasiljevic A, Faure Conter C, Frappaz D, Leary S, Crane C, Chan A, Ng HK, Shi ZF, Mao Y, Finch E, Eisenstat D, Wilson B, Carret AS, Hauser P, Sumerauer D, Krskova L, Larouche V, Fleming A, Zelcer S, Jabado N, Rutka JT, Dirks P, Taylor MD, Chen S, Bartels U, Huang A, Ellison DW, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2934-2941. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8726
  85. Hanada T, Rahayu TU, Yamahata H, Hirano H, Yoshioka T, Arita K. Rapid malignant transformation of low-grade astrocytoma in a pregnant woman. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Oct;42(10):1385-1389. doi: 10.1111/jog.13072
  86. Schmidt BT, Hanna A. Deadly Proliferation and Transformation of Pilocytic Astrocytoma in Pregnancy. *World Neurosurg.* 2020 Jan;133:99-103. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.125
  87. Barresi V, Eccher A, Simbolo M, Cappellini R, Ricciardi GK, Calabria F, Cancedda M, Mazzarotto R, Bonetti B, Pinna G, Sala F, Ghimenton C, Scarpa A. Diffuse gliomas in patients aged 55 years or over: A suggestion for IDH mutation testing. *Neuropathology.* 2020 Feb;40(1):68-74. doi: 10.1111/neup.12608
  88. Nafe R, Porto L, Samp PF, You SJ, Hattingen E. Adult-type and Pediatric-type Diffuse Gliomas: What the Neuroradiologist Should Know. *Clin Neuroradiol.* 2023 Sep;33(3):611-624. doi: 10.1007/s00062-023-01277-z
  89. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016 Oct 1;20(5 Suppl):S2-8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
  90. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan

- JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2021 Oct 5;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200
91. Bakas S, Sako C, Akbari H, Bilello M, Sotiras A, Shukla G, Rudie JD, Santamaria NF, Kazerooni AF, Pati S, Rathore S, Mamourian E, Ha SM, Parker W, Doshi J, Baid U, Bergman M, Binder ZA, Verma R, Lustig RA, Desai AS, Bagley SJ, Mourelatos Z, Morrissette J, Watt CD, Brem S, Wolf RL, Melhem ER, Nasrallah MP, Mohan S, O'Rourke DM, Davatzikos C. The University of Pennsylvania glioblastoma (UPenn-GBM) cohort: advanced MRI, clinical, genomics, & radiomics. *Sci Data.* 2022 Jul 29;9(1):453. doi: 10.1038/s41597-022-01560-7
  92. Aggarwal P, Luo W, Pehlivan KC, Hoang H, Rajappa P, Cripe TP, Cassidy KA, Lee DA, Cairo MS. Pediatric versus adult high grade glioma: Immunotherapeutic and genomic considerations. *Front Immunol.* 2022 Nov 22;13:1038096. doi: 10.3389/fimmu.2022.1038096
  93. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M, Sturm D, Chavez L, Hovestadt V, Sharma T, Habel A, Burford A, Jones C, Zheludkova O, Kumirova E, Kramm CM, Golanov A, Capper D, von Deimling A, Pfister SM, Jones DTW. H3-IDH-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers. *Acta Neuropathol.* 2017 Sep;134(3):507-516. doi: 10.1007/s00401-017-1710-1
  94. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, Bollen AW, Gupta N, Phillips JJ, Perry A. Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol.* 2016 Sep;26(5):569-80. doi: 10.1111/bpa.12336
  95. Roux A, Pallud J, Saffroy R, Edjlali-Goujon M, Debily MA, Boddart N, Sanson M, Puget S, Knafo S, Adam C, Faillot T, Cazals-Hatem D, Mandonnet E, Polivka M, Dorfmueller G, Dauta A, Desplanques M, Gareton A, Pages M, Tauziède-Espariat A, Grill J, Bourdeaut F, Doz F, Dhermain F, Mokhtari K, Chretien F, Figarella-Branger D, Varlet P. High-grade gliomas in adolescents and young adults highlight histomolecular differences from their adult and pediatric counterparts. *Neuro Oncol.* 2020 Aug 17;22(8):1190-1202. doi: 10.1093/neuonc/noaa024
  96. Joyner DA, Garrett J, Batchala PP, Rama B, Ravicz JR, Patrie JT, Lopes MB, Fadul CE, Schiff D, Jain R, Patel SH. MRI features predict tumor grade in isocitrate dehydrogenase (IDH)-mutant astrocytoma and oligodendroglioma. *Neuroradiology.* 2023 Jan;65(1):121-129. doi: 10.1007/s00234-022-03038-0
  97. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(10):815-834. doi: 10.2174/1568026620666200303123102
  98. Rallis KS, George AM, Wozniak AM, Bigogno CM, Chow B, Hanrahan JG, Sideris M. Molecular Genetics and Targeted Therapies for Paediatric High-grade Glioma. *Cancer Genomics Proteomics.* 2022 Jul-Aug;19(4):390-414. doi: 10.21873/cgp.20328
  99. Yang Z, Ling F, Ruan S, Hu J, Tang M, Sun X, Long W. Clinical and Prognostic Implications of 1p/19q, IDH, BRAF, MGMT Promoter, and TERT Promoter Alterations, and Expression of Ki-67 and p53 in Human Gliomas. *Cancer Manag Res.* 2021 Nov 23;13:8755-8765. doi: 10.2147/CMAR.S336213
  100. Picart T, Barritault M, Poncet D, Berner LP, Izquierdo C, Tabouret E, Figarella-Branger D, Idbaih A, Bielle F, Bourge V, Vandebos FB, Moyal EC, Uro-Coste E, Guyotat J, Honnorat J, Gabut M, Meyronet D, Ducray F. Characteristics of diffuse hemispheric gliomas, H3 G34-mutant in adults. *Neurooncol Adv.* 2021 Apr 19;3(1):vdab061. doi: 10.1093/naajnl/vdab061
  101. Lim KY, Won JK, Park CK, Kim SK, Choi SH, Kim T, Yun H, Park SH. H3 G34-mutant high-grade glioma. *Brain Tumor Pathol.* 2021 Jan;38(1):4-13. doi: 10.1007/s10014-020-00378-8