

Р.Р. Байрамгулов<sup>1</sup>, А.А. Гумеров<sup>1</sup>, Р.А. Гумеров<sup>2</sup>  
**ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ**  
<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Опухоли головного мозга являются наиболее частыми солидными опухолями у детей. Результаты ранее проведенных исследований показали наличие задержки между появлением симптомов и диагностикой этих опухолей. Задержка диагноза опухоли головного мозга может привести к необратимым последствиям. В исследовании нами рассмотрены случаи поздней диагностики таких опухолей, проанализированы причины и факторы риска поздней диагностики с целью обеспечения обратной связи с системой первичного здравоохранения, повышения уровня образования специалистов первичного звена и улучшения ранней диагностики.

Проанализированы данные 46 детей в возрасте 0-14 лет с опухолями головного мозга за период с 2009 по 2013 годы. В случаях установленной задержки диагноза дополнительная информация была собрана в результате интервью с родителями.

Среднее значение сроков установления диагноза составило 198 дней. Ухудшение состояния ребенка в период от появления первого симптома до диагноза выявлено в 78,3% случаев, неприемлемая задержка диагноза – в 86,9%. Основной причиной поздней диагностики стала задержка выполнения нейровизуализации. Наиболее частыми симптомами в случаях поздней диагностики были эндокринные, офтальмологические нарушения, головная боль, атаксия, судороги.

**Ключевые слова:** опухоли мозга, дети, поздняя диагностика, нейровизуализация.

R.R. Bairamgulov, A.A. Gumerov, R.A. Gumerov  
**DIAGNOSTIC DELAY OF PEDIATRIC BRAIN TUMORS**

Pediatric brain tumors are the most common solid tumors in children. Previous studies have shown a delay between the onset of symptoms and the diagnosis of these tumors. Delayed diagnosis of brain tumors may lead to irreversible consequences. In this study, we looked for the incidence of delayed diagnosis of this tumors. We tried to find the reasons and risk factors in order to provide a feedback to the system for improved education and earlier diagnosis.

We analyzed the charts of 46 consecutive children aged 0–14 diagnosed with brain tumors, between the years 2009 and 2013. In the cases where delay in diagnosis was suspected, further information was collected from a family interview.

The average “time to diagnosis” was 198 days. Deterioration from the first symptom until diagnosis was found in 78,3%. Unacceptable delay in diagnosis was found in 86,9%. The major reason for delay was “delay in indicated imaging”. Symptoms that were found to be associated with delayed diagnosis were endocrine, ophthalmic disorders, headache, ataxia, seizures.

There is an unacceptable rate of delay in the diagnostic of brain tumors. Knowledge of the symptoms associated with these tumors, the availability and use of routine imaging can minimize this effect.

**Key words:** brain tumors, children, delayed diagnosis, brain imaging.

Опухоли головного мозга (ОГМ) являются наиболее частыми солидными опухолями и ведущей причиной смерти от рака в детском возрасте [1,2,3]. Они составляют около 25% всех случаев рака у детей в возрасте 0-14 лет. Проведенные исследования продемонстрировали ежегодный рост ОГМ у детей [4,5]. Почти 70% детей с ОГМ излечиваются благодаря мультимодальным лечебным подходам, но у многих пациентов сохраняются долгосрочные когнитивные, неврологические и эндокринные нарушения [1].

Результаты предыдущих исследований [6-8] показали значительную задержку между выявлением начальных симптомов и диагностикой ОГМ, в отличие от более короткого периода, наблюдающегося при диагностике других новообразований у детей [7]. Неизвестно, способствует ли ранняя диагностика улучшению прогноза и уменьшению долгосрочных дефицитов [9,10], но есть некоторые теоретические аспекты, которые могут считаться существенными в поддержке важности ранней диагностики. Это исключение острых ситуаций, минимизация прогрессирующего неврологического ухудшения, предотвращение рас-

пространения опухолевых клеток (при опухолях, которые имеют тенденцию к метастазированию), уменьшение времени физических и психических страданий ребенка и его семьи, экономию средств в системе здравоохранения.

Целью исследования явилось установление причин поздней диагностики и их взаимосвязи с клиническими проявлениями для дальнейшего повышения информированности врачей общей практики и улучшения ранней диагностики ОГМ у детей.

**Материал и методы**

Проанализирована медицинская документация 46 детей с ОГМ в возрасте 0-14 лет, получавших лечение в РДКБ (г. Уфа) в период с 2009 по 2013 годы. Анкетные данные включали возраст на момент диагноза, пол, описание клинических симптомов, неврологических нарушений, локализации и результатов гистологического исследования опухоли. Гистологическая классификация опухолей осуществлялась в соответствии с Международной классификацией онкологических болезней детского возраста третьего издания [11].

Нами выделены обстоятельства, которые присутствовали с самого начала появле-

ния первых симптомов до установления диагноза. В частности, мы обращали внимание на следующее:

1) неврологическое ухудшение без надлежащей медицинской помощи;

2) неоднократные посещения врача общей практики или госпитализация в стационары любого типа при отсутствии должного результата;

3) наличие классических симптомов повышенного внутричерепного давления, таких как утренняя головная боль и рвота;

4) наличие такого симптома, как сильная головная боль, которая сохранялась длительное время и была ошибочно диагностирована как психологическая проблема, без исключения органического происхождения;

5) наличие административных проблем, приведших к задержке выполнения необходимых визуализирующих исследований;

6) наличие неадекватно пассивных родителей, которые не обращались за медицинской помощью, несмотря на наличие симптомов.

Начальные симптомы регистрировались в большинстве случаев не менее чем из трех отдельных источников записи исходной клинической картины, основным из которых являлась медицинская документация. В тех случаях, когда преддиагностическое течение болезни было четким и детализированным, мы использовали информацию только из медицинских карт. В тех случаях, когда подозревали недопустимое промедление в диагностике, устанавливался контакт с родителями ребенка с целью выявления конкретных причин, приведших к этой задержке.

Данные были систематизированы в FileMaker Pro 7 Inc. (США). Статистическую обработку результатов проводили с использованием Excel.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 6,97 года (от 2 месяцев до 14 лет 2 месяцев). Дети младше 1 года составили 8,7% (n=4), 1-4 лет – 32,6% (n=15), 5-10 лет – 39,1% (n=18), старше 11 лет – 19,6% (n=9). Из 46 случаев 31 (67,4%) пациент мужского пола и 15 (32,6%) женского пола (соотношение по полу составило 1:0,48). Локализация опухоли классифицирована как супратенториальная (полушария и средняя линия) в 21 (45,6%) случае и инфратенториальная в 24 (52,2%) случаях. В одном (2,2%) случае был поражен спинной мозг.

Гистологический диагноз в 5 случаях был верифицирован как анапластическая эпендимома, доброкачественная опухоль сосуди-

стого сплетения выявлена в одном случае, доброкачественная астроцитомы – в 8 случаях, анапластическая астроцитомы – в 7, глиобластома – в 3 случаях, глиома зрительных путей, ассоциированная с нейрофиброматозом 1 типа, – в одном случае, медуллобластома – в 11 случаях, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль в 2 случаях, примитивная нейроэктодермальная опухоль – в одном случае. Смешанные и неспецифические глиомы были выявлены в четырех случаях и представлены неверифицированными диффузными глиомами ствола мозга. В трех случаях гистология была представлена герминоклеточными опухолями. 10 (21,7%) опухолей были доброкачественными и 36 (78,3%) злокачественными (табл. 1).

Таблица 1

Данные гистологического исследования опухолей

Диагноз ICCC-3 <sup>1</sup>	Количество пациентов	
	n	%
IIIa Эпендимома и опухоли сосудистого сплетения: анапластическая эпендимома хориоид-папиллома	5 1	10,9 2,2
IIIb Астроцитомы: астроцитомы I-II анапластическая астроцитомы III	8 7	17,3 15,2
глиобластома IV глиома зрительных путей, НФ-1 <sup>2</sup>	3 1	6,5 2,2
IIIc Эмбриональные опухоли: медуллобластома атипичная тератоид-рабдоидная опухоль примитивная нейроэктодермальная опухоль	11 2 1	23,9 4,3 2,2
IIIд Другие глиомы: диффузная глиома ствола мозга	4	8,7
Ха Интракраниальные герминоклеточные опухоли	3	6,5
Итого...	46	100,0

<sup>1</sup>ICCC-3 – International classification of childhood cancer, third edition (Международная классификация рака детского возраста, третье издание).

<sup>2</sup>Нейрофиброматоз 1 типа.

Наиболее частыми начальными симптомами были головная боль и рвота, которые наблюдались в 31 и 19 случаях соответственно. Атаксия и зрительные нарушения присутствовали в 9 случаях, моторный дефицит в 7, судороги в 3 случаях, изменения поведения и эндокринные нарушения по 2 случая. В 30 из 46 случаев начальные симптомы манифестировали в виде комплекса симптомов. Головная боль как единственный начальный симптом установлена в 6 случаях, атаксия – в 4, зрительные нарушения – в 3 случаях и по одному случаю рвота, судороги и моторный дефицит.

При супратенториальных опухолях наиболее частыми начальными симптомами являлись головная боль в 17 случаях, рвота в 7, зрительные нарушения и моторный дефицит в 5 случаях. При опухолях инфратенториальной локализации начальные симптомы чаще всего были представлены головной болью в 14 случаях, рвотой в 12 случаях и атаксией в 8 случаях. Реже наблюдались зрительные

нарушения у 3 детей, судороги и моторный дефицит по два случая. Преимущественно начальные признаки болезни манифестировали в виде симптомокомплекса – при супратенториальной локализации опухоли у 13 из 21 ребенка, при инфратенториальной локализации у 15 из 24 детей.

При доброкачественных опухолях начальные симптомы были представлены следующим образом: головная боль у 5 детей, рвота у 3 детей, зрительные и двигательные нарушения у 2 детей, судороги у одного ребенка и другие симптомы у 2 детей. При зло-

качественных опухолях наиболее частыми первыми проявлениями болезни были головная боль – у 26 детей, рвота – у 16 и атаксия – у 9 детей. Реже наблюдались зрительные нарушения – 6 случаев, моторный дефицит – 4 случая, судороги и изменение поведения по два случая, эндокринные нарушения в одном случае и другие симптомы в 4 случаях. У 5 из 10 пациентов с доброкачественной гистологией опухоли манифестация болезни проявилась несколькими симптомами. Из 36 пациентов со злокачественной гистологией у 24 наблюдался начальный комплекс симптомов (табл. 2).

Таблица 2

Симптомы	Все опухоли, n (%) (n=46)	Супратенториальные/ инфратенториальные опухоли, n (%) (n=21/24)	Доброкачественные/ злокачественные опухоли, n (%) (n=10/36)
Головная боль	31 (67,4)	17 (80,9)/14 (58,3)	5 (50,0)/26 (72,2)
Рвота	19 (41,3)	7 (33,3)/12 (50,0)	3 (30,0)/16 (44,4)
Атаксия	9 (19,6)	1 (4,8)/8 (33,3)	0 (0,0)/9 (25,0)
Зрительные нарушения	9 (19,6)	5 (23,8)/3 (12,5)	2 (20,0)/6 (16,7)
Моторный дефицит	7 (15,2)	5 (23,8)/2 (8,3)	2 (20,0)/4 (11,1)
Судороги	3 (6,5)	1 (4,8)/2 (8,3)	1 (10,0)/2 (5,5)
Эндокринные нарушения	2 (4,3)	2 (9,5)/0 (0,0)	1 (10,0)/1 (2,8)
Изменение поведения	2 (4,3)	1 (4,8)/1 (4,2)	0 (0,0)/2 (5,5)
Другие	4 (8,7)	3 (14,3)/5 (20,8)	2 (20,0)/4 (11,1)

Неврологическое и/или симптоматическое ухудшение от появления первых симптомов до диагноза отмечено в 34 случаях. При супратенториальных опухолях это наблюдалось в 21 случае, инфратенториальных опухолях в 15 случаях. Ухудшение симптомов в динамике зарегистрировано у 8 из 10 пациентов с доброкачественными опухолями и у 25 из 36 пациентов с злокачественными опухолями.

При объективном исследовании в момент установления диагноза отек диска зрительных нервов выявлен в 32 случаях, мозжечковые симптомы в 26, поражение черепно-мозговых нервов в 13, поражение проводящих путей в 12, изменение сознания в 4 случаях. Неврологические нарушения в момент установления диагноза мы выявили у 42 из 46 детей, включенных в исследование. Перечисленные выше симптомы мы наблюдали в 17 из 21 случая опухолей супратенториальной локализации, во всех случаях опухолей инфратенториальной локализации. При доброкачественных опухолях перечисленные выше симптомы выявлены у 9 из 10 детей, при злокачественных опухолях у 33 из 36 детей.

В 40 из 46 случаев дети при первом обращении консультированы педиатром и неврологом (25 и 15 случаев соответственно). В трех случаях дети консультированы окулистом и нейрохирургом. Нейровизуализация при первичном осмотре осуществлена в 7 случаях, из них в одном случае по направле-

нию педиатра, в двух по направлению нейрохирурга и в четырех по решению невролога. В нейрохирургический центр направлены 13 детей, из них педиатром двое детей, нейрохирургом трое и неврологом 8 детей. На консультацию к неврологу или на госпитализацию в неврологический центр направлены 10 детей. 36 детей продолжили лечение с ошибочным диагнозом. На следующем этапе диагностики с участием специалистов 36 детей консультированы неврологом, 9 – нейрохирургом, один – детским онкологом. Нейровизуализация на специализированном этапе осуществлена в 19 случаях, из них в 12 случаях по направлению невролога, в 6 по направлению нейрохирурга и в одном по решению детского онколога (табл. 3). В последующем 30 детей были направлены на госпитализацию в нейрохирургический центр, четверо в неврологический центр, один в онкологический центр. Амбулаторное наблюдение с ошибочным диагнозом продолжили 11 детей.

Таблица 3

Специалист, направивший на визуализацию	Количество пациентов (n=20)	
	n	%
Невролог	12	60,0
Нейрохирург	6	30,0
Педиатр	1	5,0
Другие	1	5,0

Преддиагностический симптоматический интервал 1 (ПДСИ-1), который опреде-

лялся как время от выявления родителями первых симптомов до установления диагноза, для всех 46 анализируемых случаев составил в среднем 198 дней. При доброкачественных опухолях ПДСИ-1 составил 520 дней, при злокачественных опухолях 108,7 дня, при супратенториальной локализации опухолей ПДСИ-1 составил 260,2 дня, при инфратенториальной локализации – 150,9 дня.

Преддиагностический симптоматический интервал 2 (ПДСИ-2), который определялся как время с момента первой консультации врачом общей практики до установления диагноза, для всех случаев составил в среднем 168,63 дня. При доброкачественных опухолях ПДСИ-2 со-

ставил 464 дня, при злокачественных опухолях – 86,6 дня. Для супрантриальной локализации опухолей ПДСИ-2 составил 218,57 дня, для инфратенториальной локализации – 131 день.

Преддиагностический симптоматический интервал 3 (ПДСИ-3), который определялся как время с момента первой консультации неврологом, нейрохирургом до установления диагноза, для всех случаев составил 118,67 дня. При опухолях доброкачественной гистологии ПДСИ-3 составил 287,5 дня, при опухолях злокачественной гистологии – 71,77 дня. ПДСИ-3 для супрантриальных опухолей составил 128 дней, для инфратенториальных опухолей – 115,1 дня (табл. 4).

Таблица 4

Тип опухоли	ПДСИ-1	ПДСИ-2	ПДСИ-3
Супратенториальные	260,2 (29-1674)	218,57 (14-1674)	128 (1-708)
Инфратенториальные	150,9 (7-1572)	131 (6-1572)	115,1 (5-1572)
Доброкачественные	520 (31-1674)	464 (23-1674)	287,5 (1-1572)
Злокачественные	108,7 (7-715)	86,6 (6-708)	71,77 (5-708)
Все опухоли	198 (7-1674)	168,63 (6-1674)	118,67 (1-1572)

Позднее обращение, превышающее 1 неделю, которое мы определяли как время с момента появления первых симптомов болезни до первого обращения за медицинской помощью, имело место в 23 случаях. В 5 из 10 случаев позднее обращение имело место при доброкачественных опухолях. В 18 из 36 случаев пассивное поведение родителей наблюдалось при злокачественных опухолях. Позд-

няя диагностика, превышающая 1 месяц, которая была определена как время манифестации начальных симптомов до установления диагноза, имела место в 39 случаях. При доброкачественных опухолях все дети имели симптомы продолжительностью более 1 месяца, при злокачественных опухолях симптомы продолжительностью более 1 месяца наблюдались у 29 пациентов (табл. 5).

Таблица 5

Сроки, месяц	Все опухоли, n=46	Доброкачественные опухоли, n=10	Злокачественные опухоли, n=36
<1 месяца	7 (15,2%)	0 (0%)	7 (19,4%)
>1 месяца	39 (84,8%)	10 (100%)	29 (80,5%)
>3 месяцев	19 (41,3%)	6 (60%)	13 (36,1%)
>6 месяцев	11 (23,9%)	5 (50%)	6 (9,1%)
>12 месяцев	5 (10,9)	4 (40%)	1 (2,8%)

Неприемлемая задержка диагноза нами установлена в 40 из 46 случаев. В большинстве случаев (58,7%) мы выявили несколько причин для поздней диагностики. Основной причиной поздней диагностики стала задержка проведения нейровизуализации – у 30 пациентов с неврологическими нарушениями и симптомами повышенного внутричерепного давления, на которые не было должным образом обращено внимание при неоднократных визитах к нескольким специалистам.

В 23 случаях причиной задержки диагноза явились неадекватно пассивные родители, которые не обращались за медицинской помощью, несмотря на наличие симптомов у детей.

Другой немаловажной причиной задержки диагностики стала неправильная интерпретация диагноза при наличии классических симптомов (22 случая), таких как повторяющиеся утренние головные боли, которые

были ошибочно диагностированы как мигрень, снижение зрения, судороги или возникновение моторного дефицита (табл. 6).

Таблица 6

Причины	Количество случаев	
	n	%
Задержка проведения нейровизуализации	30	65,2
Пассивность родителей	24	52,2
Ошибочный диагноз при наличии классических симптомов	22	47,8
Административные проблемы	1	2,2

Полученные результаты подтверждают хорошо известный факт преобладания головной боли и рвоты в качестве инициальных симптомов. Менее часто наблюдались атаксия, зрительные нарушения, моторный дефицит, судороги. Крайне редко у пациентов наблюдались изменения поведения и эндокринные наруше-

ния. Нами выделен похожий спектр симптомов, о которых сообщалось в других работах [12-14]. В большинстве случаев начальные симптомы манифестировали в виде симптомокомплекса, имели отрицательную динамику и сопровождались неврологическими симптомами, выявляемыми при объективном исследовании, что отмечено и другими исследователями [13]. Отмечено преобладание головной боли при супратенториальных опухолях в сравнении с инфратенториальными опухолями. Зависимость симптоматики от локализации опухоли очевидна для таких симптомов, как зрительные нарушения, моторный дефицит и эндокринные симптомы при супратенториальной локализации, мозжечковой атаксии при инфратенториальной локализации. Выявлено преобладание таких симптомов, как головная боль, рвота, атаксия при злокачественных опухолях, что обусловлено преобладанием пациентов с злокачественными эмбриональными опухолями мозжечка. Зрительные нарушения и эндокринные симптомы чаще наблюдались при доброкачественных опухолях.

В большинстве случаев дети при первом обращении консультированы педиатром и неврологом. Проведение нейровизуализации при первичном осмотре осуществлялось неприемлемо редко, в основном по направлению невролога. На этом этапе более двух третей детей продолжили лечение с ошибочным диагнозом. На следующем этапе диагностики большинство детей консультировано неврологом. Нейровизуализация на специализированном этапе осуществляется также недостаточно по направлению невролога и нейрохирурга. Четверть детей продолжили амбулаторное наблюдение с ошибочным диагнозом.

Нами установлено, что пролонгированный ПДСИ ассоциирован с доброкачественными опухолями, супратенториальной локализацией, некоторыми неврологическими симптомами, нарушением роста и эндокринными нарушениями. Аналогичные результаты описаны в исследованиях Crawford и соавт. [15] и Gottschling и соавт. [16]. Мы полагаем, что дети, имеющие такие эндокринные симптомы, как нарушение роста, полового созревания,

пангипопитуитаризм, несахарный диабет, подозрительные на «центральное» происхождение, должны быть немедленно обследованы офтальмологом и направлены на нейровизуализацию. Такие симптомы, как головная боль, нарушение походки и судороги, как известно, ассоциируются с длительным ПДСИ. Следует обратить внимание на эти симптомы для ранней диагностики ОГМ. Полученные результаты показали, что ПДСИ времени и их диапазоны являются самыми низкими среди детей со злокачественными опухолями. Это говорит о том, что более быстрое прогрессирование симптомов при злокачественных опухолях может способствовать более ранней диагностике.

Также установлено, что в половине случаев имело место позднее обращение к специалистам, не зависящее от результатов гистологии опухоли.

Поздняя диагностика ОГМ установлена в 84,8% случаев, неприемлемая задержка диагноза – в 86,9%. В большинстве случаев (65,2%) нами установлено несколько причин поздней постановки диагноза, среди которых основной является задержка проведения необходимой нейровизуализации.

#### **Выводы**

Результаты исследования показали, что распространенной проблемой является задержка в диагностике ОГМ у детей. Для того, чтобы сократить время диагностики, педиатры и другие специалисты должны стремиться к повышению уровня информированности о симптомах, наблюдаемых при ОГМ. Особое внимание должно быть уделено детям с нарушением роста или эндокринными нарушениями. Проведение нейровизуализации необходимо при малейшем подозрении на ОГМ, для того чтобы предотвратить необратимые неврологические повреждения, уменьшить страдания ребенка и его семьи, а также для предотвращения ненужных расходов в системе здравоохранения. Образовательной задачей является обучение педиатров первичного звена и детских неврологов навыку дифференцировки имеющихся симптомов, при наличии которых пациенты могут быть оставлены под наблюдением или должны немедленно быть направлены на нейровизуализацию.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Байрамгулов Рустам Равилович** – аспирант кафедры детской хирургии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bayramgulov@yandex.ru.

**Гумеров Аитбай Ахметович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 229-08-11. E-mail: pedsurg@bk.ru.

**Гумеров Рамиль Айтбаевич** – д.м.н., врач отделения лучевой диагностики ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450105, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Armstrong D.D. Pediatric brain tumors: introduction / DD Armstrong, F. Giangaspero //Brain Pathol. – 2003. – Vol.13. – P. 373-375.

2. Stiller C. Childhood cancer. The health of children and young people / C. Stiller // London: Office for National Statistics, 2004. – URL: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/childhoodcancer/incidence/childhood-cancer-incidence-statistics> (дата обращения 20.02.13)
3. ONS. Deaths by age, sex and underlying cause, 2003 registrations // London: Office for National Statistics, 2004. – URL: [http://www.researchgate.net/institution/Office\\_for\\_National\\_Statistics](http://www.researchgate.net/institution/Office_for_National_Statistics) (дата обращения 15.07.2008)
4. Bouffet E. Common brain tumours in children: diagnosis and treatment // *Paediatr Drugs*. – 2000. – Vol. 2. – P. 557-662.
5. Keene DL. Brain tumors in childhood and adolescence / DL Keene, E Hsu, E. Ventureyra // *Pediatr Neurol*. – 1999. – Vol. 20. – P. 198-203.
6. Posterior fossa tumors in children: how long does it take to establish the diagnosis? / L. Dörner [et al.] // *Childs Nerv Syst*. – 2007. – Vol. 23. – P. 887-890.
7. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children / M. Haimi [et al.] // *Pediatr Hematol Oncol*. – 2004. – Vol. 21. – P. 37-48.
8. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study / V. Mehta [et al.] // *Neurosurgery*. – 2002. – Vol. 51. – P. 365-372.
9. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis / S. Wilne [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2007. – Vol. 8. – P. 685-695.
10. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? / K. Kukal [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2009. – Vol. 168. – P. 303-310.
11. International classification of childhood cancer, third edition / E. Steliarova-Foucher [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P. 1457-67.
12. Brain tumours in children: Initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis / B. Reulecke [et al.] // *J Child Neurol*. – 2008. – Vol. 23. – P. 179-183.
13. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases / S.H. Wilne [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2006. – Vol. 91. – P. 502-506.
14. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? / N. Hayashi [et al.] // *Brain and Devel*. – 2010. – Vol. 32. – P. 636-641.
15. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis / JR Crawford [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68. – P. 1668-1673.
16. Intracranial germinoma: a rare but important differential diagnosis in children with growth retardation / S. Gottschling [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2006. – Vol. 95. – P. 302-305.