

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Р.Р. Шакиров

Городская больница скорой медицинской помощи №22, г.Уфа

Шакиров Рустэм Рашитович, врач-нейрохирург, канд. мед. наук,
Больница скорой медицинской помощи №22 г.Уфа,
450106, Республика Башкортостан, г.Уфа, ул.Батырская, 39/2,
тел. 8 (347) 255-10-17,
e-mail: shakirov-r@yahoo.com

Данное исследование было направлено на изучение зависимости качества жизни, неврологических расстройств, выживаемости от объема проведенного хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии у больных глиальными опухолями высокой степени злокачественности. Был проведен анализ хода оперативного вмешательства у всех 149 больных. Выявлены четыре группы больных с объемами удаления опухолевой ткани до 25%, 50%, 75% и 95-100%, которым в послеоперационном периоде проводилась химиотерапия, лучевая терапия. По завершению курса комплексного лечения оценивалась неврологическая симптоматика, социальная адаптированность больных.

Ключевые слова: опухоль, летальность, химиотерапия.

COMPLEX TREATMENT OF HIGH-GRADE GLIAL TUMOR PATIENTS

Shakirov R.R.

City Emergency Hospital №22, Ufa

This investigation was directed to estimate the dependence of quality of life, neurological signs, survival on the volume of tumor resection, chemotherapy, irradiation on patients with high grade gliomas. The analysis of surgical procedure was performed on all patients. The four group patients with tumor resection in the volume 25, 50, 75 and 95-100% was found. The chemotherapy and irradiation were used in every groups of patients. As the complex treatment completed the neurological signs, the social adaptation were estimated.

The key words: tumor, case fatality rate, chemotherapy.

Опухоли головного мозга составляют от 6 до 8% всех новообразований. У взрослого населения 40-45% всех первичных опухолей головного мозга составляют глиальные опухоли, из них 55% являются злокачественными.

За последнее десятилетие достигнуты большие успехи в хирургическом лечении внеомозговых опухолей (аденом гипофиза, менингиом и др.), а проблема лечения больных глиомами остается в значительной степени нерешенной, а результаты – малоутешительными. При анапластических глиомах достаточно редко удается стабилизировать опухолевый рост, и средняя выживаемость больных низко дифференцированными глиомами составляет всего 12-16 месяцев. Как показывает практика, лечение больных глиальными опухолями головного мозга далеко не всегда отвечает современным требованиям, что обуславливает необ-

ходимость уточнения составляющих терапии данной патологии – хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии.

Основными задачами хирургического лечения являются не только ликвидация опухоли, но и максимально возможное сохранение функций центральной нервной системы. Но после проведения операций на головном мозге с целью удаления глиальных опухолей, как правило, неврологическая симптоматика нарастает, лишая больного возможности профессиональной деятельности, а иногда и самообслуживания. Вследствие чего существует необходимость определять объем оперативного вмешательства. Объем хирургического вмешательства имеет различное прогностическое значение. Выживаемость прямо связана с радикальностью операции при пилоциптических астроцитомах, но

прогноз не зависит от объема операции при более злокачественных глиомах (Rauhut F. et al., 1996).

Анализ способов и методов лечения, описанных в литературе, указывает на то, что до настоящего времени не сложилось единого мнения о необходимости комбинированного лечения при всех типах глиальных опухолей, а также о сроках проведения этого лечения, последовательности применения химиотерапии и облучения. Некоторые авторы отметили в своих работах улучшение результатов лечения при проведении лучевой терапии сразу после хирургического вмешательства по поводу глиом (Лясс Ф.М., 1981; Colombo F., 1985; Pozza F., 1989).

Химиотерапевтическое лечение - важная составляющая комплексного лечения больных глиальными опухолями. У большинства авторов оно вызывает пристальный интерес как наиболее перспективное направление, дающее надежды на улучшение результатов лечения.

Таким образом, высокий удельный вес опухолей глиального ряда в структуре нейроонкологических заболеваний, низкая выживаемость при значительном ухудшении качества жизни, отсутствие единой тактики в лечении таких больных свидетельствуют об актуальности данного исследования.

Материалы и методы

В работе представлены результаты обследования и лечения 109 больных глиальными опухолями высокой степени злокачественности, полушарий большого мозга, находившихся на лечении в условиях Военно-медицинской академии за период с 1991 по 2001 гг., и 40 больных, проходивших лечение в условиях больницы скорой медицинской помощи г. Уфы и в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Башкортостан с 2001 по 2008 гг.

Опухоли глиального ряда диагностированы у 149 пациентов, среди которых было 87 мужчин и 62 женщины. Непосредственные результаты лечения изучены у всех больных.

По классификации определялся один из следующих основных гистологических вариантов опухоли: анапластическая астроцитома и мультиформная глиобластома.

В таблице 1 представлено распределение наблюдений в зависимости от гистологического варианта опухоли и пола больных.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от гистологического варианта опухоли

Гистологический вариант	Число больных		Всего абс., %
	Мужчины абс., %	женщины абс., %	
Анапластическая астроцитома	42/28,18	30/20,13	72/48,32
Мультиформная глиобластома	45/30,2	32/21,47	77/51,68
Всего	87/58,38	62/41,61	149/100

Как следует из таблицы 1, под наблюдением находилось больше мужчин, чем женщин (1,4:1,0; $p < 0,05$). Больные мультиформной глиобластомой составили 51,7% случаев, при этом мужчин среди этих пациентов было в 1,4 раза больше, чем женщин ($p > 0,053$).

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных опухолями головного мозга высокой степени злокачественности с учетом локализации опухолевого процесса

Локализация	Гистологический вариант опухоли	
	Частота встречаемости	Глиобластома, абс., %
Лобная доля	9/11,69	7/9,72
Височная доля	7/9,09	5/6,94
Теменная доля	6/7,79	7/9,72
Затылочная доля	5/6,49	6/8,33
Лобная и височная доли	9/11,69	11/15,28
Лобная и теменная доли	8/10,39	5/6,94
Височная и теменная доли	5/6,49	3/4,17
Теменная и затылочная доли	5/6,49	7/9,72
Лобная, височная и теменная доли	3/3,9	4/5,56
Височная, теменная и затылочная доли	4/5,19	3/4,17
Мозолистое тело	3/3,9	2/2,78
Область подкорковых узлов и зрительного бугра	13/16,88	12/16,67
Всего	77/100	72/100

Наиболее часто встречались опухоли, которые располагались в области подкорковых узлов и зрительного бугра, лобной и височной долях головного мозга.

Распределение больных в зависимости от возраста и гистологического варианта опухоли представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от возраста и гистологического варианта опухоли

Возраст (лет)	Глиобластома, абс., %	Анапластическая астроцитома, абс., %	Всего, абс., %
11 – 20	4/2,68	3/2,36	7/4,7
21 – 30	16/10,73	14/9,39	30/20,13
31 – 40	21/14,09	19/12,75	40/26,85
41 – 50	18/12,08	22/14,76	40/26,85
51 – 60	13/8,72	9/6,04	22/14,76
61 – 70	5/3,35	5/3,35	10/6,71
Всего	77/51,65	72/48,65	149/100

Как видно из таблицы 3, опухоли наиболее часто встречались в возрасте от 31 до 50 лет (53,7%); средний возраст больных составил 41±10 лет).

Диагностика опухолей головного мозга осуществлялась с учетом жалоб, анамнеза, данных клинического обследования, результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии, ангиографии сосудов головного мозга.

В зависимости от размера опухоли, его локализации выбирался хирургический доступ. При этом по мере возможности пытались избегать контактов с функционально наиболее активными зонами мозга. По результатам анализа хода хирургического вмешательства, в зависимости от объема удаленной опухоли созданы 4 группы сравнения. Четыре группы сравнения в зависимости от объема удаленной опухоли отражены в таблице 4.

Таблица 4

Объемы оперативных вмешательств

Объемы удаления опухоли	<25 %	50 %	75%	95-100%	Всего
Глиобластома	18	20	25	14	77
Анапластическая астроцитома	15	23	21	13	72
Всего	33	43	46	27	149

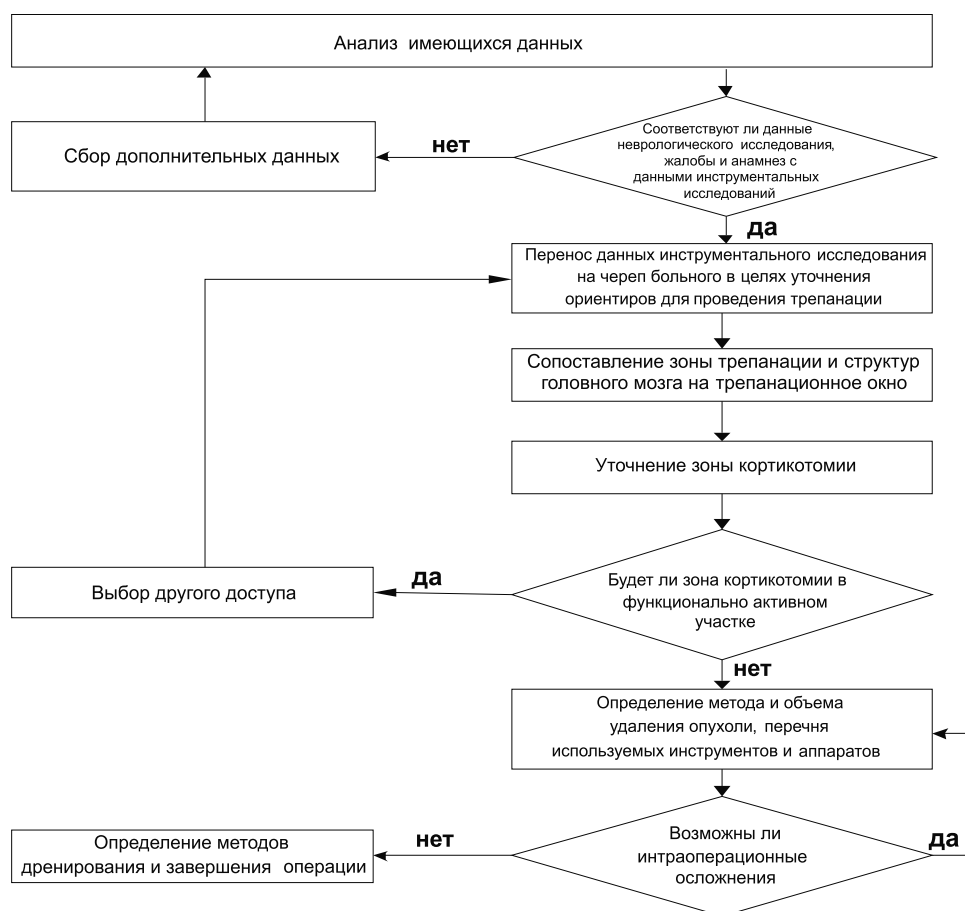


Рис. 1. Алгоритм планирования нейрохирургического вмешательства при внутримозговых опухолях головного мозга

Удаление опухоли в объеме 95-100% опухолевой ткани выполнено у 14 больных глиобластомами и у 13 больных анапластическими астроцитомами, 75% - у 46, 50% - у 43, у 33 больных выполнено удаление новообразования в объеме менее 25%.

Хирургические вмешательства планировались с учетом:

1. Локализации и размеров опухоли;
2. Распространенности опухоли на неврологически значимые зоны, желудочки мозга, подкорковые узлы;
3. Предполагаемой гистологической структуры опухоли;
4. Длительности заболевания (анамнестические данные);
5. Клинической картины (данных неврологического обследования);
6. Данных инструментального исследования (КТ, МРТ, ангиография, ЭЭГ);
7. Качества жизни в предоперационный момент;

На рис. 1 представлен алгоритм предоперационного проектирования нейрохирургического вмешательства при глиальных опухолях.

Предоперационное проектирование, как исходя из рис. 1, состояло из нескольких этапов.

I. Анализ имеющихся данных.

II. Сопоставление данных анамнеза, неврологического и инструментального исследований.

III. Перенос данных инструментальных исследований на череп больного для определения ориентиров.

IV. Сопоставление предполагаемой зоны операции и проекцией на череп структур головного мозга.

V. Уточнение зоны кортикотомии.

VI. Определение метода и объема удаления опухоли, перечня используемых инструментов и аппаратов.

VII. Определение возможных осложнений в данной зоне операции и способов избежать этого.

VIII. Определение методов дренирования и завершения операции.

Химиотерапию проводили в режиме монохимиотерапии или полихимиотерапии. Больные, получавшие химиотерапию, были разделены на две группы. I группу составили больные, которым были произведены хирургическое вмешательство с удалением более 25% опухолевой ткани, во II были включены больные, у которых опухоль не удалась, а производилась биопсия опухоли для определения ее гистоструктуры (<25%).

Химиотерапия расценивалась как предварительная подготовка к облучению. Проводился ежедневный гематологический

контроль, еженедельный биохимический контроль показателей крови. Облучение осуществлялось на гамма-терапевтических аппаратах РОКУС-АМ, АГАТ-Р1У. Предлучевая подготовка проводилась с помощью компьютерной томографии. Больные получали один или два курса облучения с 3-4-х полей. Ежедневно на ложе опухоли подводилась доза 2 Грей 5 раз в неделю. Суммарные очаговые дозы (СОД) при ритме облучения 5 раз в неделю достигли 58-60 Гр. за 1 курс облучения. Перерыв между курсами облучения составлял, в среднем, 6 месяцев. Для оценки состояния нейроонкологических больных применялась шкала, основанная на учете наличия и выраженности дислокационного синдрома, очаговых симптомов, витальных нарушений. С той же целью использовалась шкала Karnovsky и пятибалльная шкала оценки тяжести состояния онкологических больных предложенная ВОЗ. Данные оценки тяжести состояния нейроонкологических больных представлены в таблице 5.

Таблица 5

Данные оценки тяжести нейроонкологических больных

Тяжесть состояния	Число наблюдений
Компенсированное	68
Субкомпенсированное	54
Декомпенсированное	13
Крайне тяжелое	12
Терминальное	2
Всего	149

Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета прикладных программ BMDP, Statistica 5,0. При этом использовались методы: критерий t - Стьюдента и корреляционный анализ. При сравнении малых выборок был применен критерий углового преобразования Фишера (tf). Для исследования взаимосвязи между выживаемостью больных и объемов оперативных вмешательств применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (p).

При описании изменений численных значений в дальнейшем приводятся величины с пороговым уровнем статистической значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Данное исследование было направлено на изучение зависимости качества жизни, неврологических расстройств, выживаемости от объема проведенного хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии у больных глиальными опухолями высокой степени злокачественности.

Была проведена сравнительная оценки неврологической симптоматики, результатов лучевых методов исследований, электрофизиологических показателей у всех 149 больных в момент начала лечения и в конце курса комплексной терапии.

Был проведен анализ хода оперативного вмешательства у всех 149 больных. Выявлены четыре группы больных с объемами удаления опухолевой

ткани до 25%, 50%, 75% и 95-100%, которым в послеоперационном периоде проводилась химиотерапия, лучевая терапия. По завершению курса комплексного лечения оценивалась неврологическая симптоматика, социальная адаптированность больных. Катамнез прослежен у всех больных.

Оперированы с удалением $\leq 25\%$ опухолевой ткани 18 больных глиобластомами и 15 больных анапластическими астроцитомами. У данной группы больных средний размер опухоли, выявленный при компьютерной томографии, составлял $2+0,71 \times 2,5+0,8 \times 1,5+0,65$ см. Смещение срединных структур головного мозга составляло от 0 до 5 мм. Неврологическая симптоматика была представлена умеренно выраженными очаговыми выпадениями. Средние показатели по шкале Карновского составили 80 баллов.

В данной группе больных летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Существенного ухудшения в неврологическом статусе в послеоперационном периоде не отмечено. Средние показатели по шкале Карновского оставались на прежнем уровне. Был установлен гистологический диагноз. Проведены курсы химиотерапии и облучения. У четырех больных в послеоперационном периоде возникло осложнение в виде менингоэнцефалита в зоне операции. Проводимые консервативные мероприятия позволили купировать проявления воспалительного процесса. Катамнез прослежен у всех больных. Продолженного роста опухоли не зафиксировано за период наблюдения (78, 69, 61, 66 месяцев соответственно), $p < 0.05$. Выживаемость у данной группы больных представлена в таблице 6.

Таблица 6

Выживаемость больных опухолями головного мозга высокой степени злокачественности, получавших комплексное лечение с удалением $\leq 25\%$ опухолевой ткани

Сроки наблюдения, мес.	Выживаемость, %
0-6	87,8
7-12	51,65
13-24	24,46
25-36	18,35
37-48	12,07
49-60	12,2

При анализе выживаемости выявлена обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,94$, $p < 0,05$).

Оперированы с удалением 50% опухолевой ткани 25 больных глиобластомами и 23 больных анапластическими астроцитомами. У данной группы больных средний размер опухоли, выявленный при компьютерной томографии, составлял $4+0,82 \times 3,65+0,58 \times 3,5+0,73$ см. Смещение срединных структур головного мозга составлял больше 5 мм. Неврологическая симптоматика была представлена умеренно выраженным очаговыми выпадениями. Средние показатели по шкале Карновского составили 80 баллов.

В данной группе больных послеоперационная летальность составила 4,2%. В неврологическом ста-

туса отмечается нарастание неврологического дефицита, проявляющегося в переходе нерезко выраженного гемипареза в глубокий, у 10 (20,8%) больных, нарастание афазий - у 4 (8,3%) больных, появление афазий - у 5 (10,42%), появление зрительных нарушений - у 5 (10,42%) больных. У 2-х (4,2%) больных произошло нагноение послеоперационной раны, с распространением воспалительного процесса в полость черепа и формированием энцефалитического очага. Проводимые мероприятия консервативной терапии оказались эффективными - воспалительные изменения в веществе головного мозга удалось купировать. Катамнез прослежен у обоих больных. Рецидива опухоли нет в течение 72 месяцев.

Средние показатели по шкале Карновского составили 70 баллов. Был установлен гистологический диагноз. Проведены курсы химиотерапии и облучения. Выживаемость у данной группы больных представлена в таблице 7.

Таблица 7

Выживаемость больных опухолями головного мозга высокой степени злокачественности, получавших комплексное лечение с удалением 50% опухолевой ткани

Сроки наблюдения, мес.	Выживаемость, %
0-6	86,34
7-12	52,29
13-24	24,95
25-36	18,23
37-48	13,67
49-60	9,11

При анализе выживаемости выявлена обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,98$, $p < 0,05$).

Оперированы с удалением 75% опухолевой ткани 25 больных глиобластомами и 21 больной анапластическими астроцитомами. У данной группы больных средний размер опухоли, выявленный при компьютерной томографии, составлял $4+0,71 \times 3,2+0,55 \times 3,5+0,76$ см. Смещение срединных структур головного мозга составлял больше 5 мм.

Неврологическая симптоматика была представлена в основном умеренно выраженным очаговыми выпадениями. Средние показатели по шкале Карновского составили 70 баллов. Летальность в данной группе составила 8,7% (4 больных; $p < 0,05$). В неврологическом статусе отмечается усугубление симптоматики. Отмечалось нарастание гемипареза у 12 (26,1%) больных, до глубокого - у 4-х больных (8,7%), нарастание афазии - у 5 (10,87%) больных, появление зрительных расстройств - у 8 (17,4%).

У 4-х больных произошло нагноение послеоперационной раны, с распространением воспалительного процесса в полость черепа и формированием энцефалитического очага. Проводимые мероприятия консервативной терапии оказались эффективными - воспалительные изменения в веществе головного мозга удалось купировать. Катамнез прослежен у всех четырех больных. Рецидива опу-

холи нет в течение 68, 72, 66 и 61 месяцев.

Средние показатели по шкале Карновского снизились до 60 баллов. Был установлен гистологический диагноз. Проведены курсы химиотерапии и облучения. Выживаемость у данной группы больных представлена в таблице 8.

Таблица 8

Выживаемость больных опухолями головного мозга высокой степени злокачественности, получавших комплексное лечение с удалением 75% опухолевой ткани

Сроки наблюдения, мес.	Выживаемость, %
0-6	83,76
7-12	53,48
13-24	23,27
25-36	18,63
37-48	9,3
49-60	9,3

При анализе выживаемости выявлена обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,95$, $p < 0,05$).

Оперированы с удалением 95-100% опухолевой ткани 14 больных глиобластомами и 13 больных анапластическими астроцитомами. У данной группы больных средний размер опухоли, выявленный при компьютерной томографии, составлял $3+0,71 \times 2,8+0,55 \times 3,3+0,76$ см. Смещение срединных структур головного мозга составлял больше 5 мм. Неврологическая симптоматика была представлена в основном умеренно выраженным очаговыми выпадениями. Средние показатели по шкале Карновского составили 70 баллов.

Летальность в данной группе составила 14,81% (4 больных). В неврологическом статусе отмечается усугубление симптоматики. Отмечается нарастание гемипареза у 9 (33,3%) больных, до глубокого - у 4-х больных (14,81%), нарастание афазий - у 6 (22,2%) больных, появление зрительных расстройств - у 7 (25,3%). Средние показатели по шкале Карновского снизились до 60 баллов. Был установлен гистологический диагноз. Проведены курсы химиотерапии и облучения.

Нагноение раны с формированием энцефалитического процесса имело место у 1 больного. На фоне проводимой терапии больной скончался. Выживаемость у данной группы больных представлена в таблице 9.

При анализе выживаемости выявлена обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,98$, $p < 0,05$).

Заключение

Удаление глиальной опухоли высокой степени злокачественности с проведением декомпрессии ускоряет рост опухоли. Это подтверждается сравнением длительности межрецидивного периода у больных, получавших химиотерапию и облучение с удалением менее 25% опухолевой ткани, с длительностью межрецидивного периода у больных с удалением опухолевой ткани в объеме более 25% ($p < 0,05$).

Таблица 9

Выживаемость больных опухолями головного мозга высокой степени злокачественности, получавших комплексное лечение с удалением 95–100% опухолевой ткани

Сроки наблюдения, мес.	Выживаемость, %
0–6	82,56
7–12	52,28
13–24	17,45
25–36	8,72
37–48	8,72
49–60	0

Статистический анализ выживаемости больных, сгруппированных по объемам удаления опухолевой ткани на 4 группы (25%, 50%, 75%, 95–100%), показывает обратную слабую корреляционную связь между выживаемостью и объемом удаления опухоли. Данный вывод основан на вычислениях коэффициентов Спирмена между этими группами ($\rho = -0,4$; $p < 0,05$).

Можно полагать, что в дооперационный период опухоль, располагаясь в веществе головного мозга, создавая условия для повышения внутричерепного давления, ухудшения кровоснабжения головного мозга и самой себя, все-таки развивается. Различные процессы идут в центральной части опухоли и по периферии. Но, развиваясь активнее по периферии, где кровоснабжение, оксигенация опухоли лучше, создаются условия для гибели опухолевых клеток в центре опухоли. Проведение оперативного вмешательства с удалением опухолевой ткани более 25% или проведением внутренней и наружной декомпрессии, способствует более активному развитию опухоли. В этом случае улучшается кровоснабжение опухоли, снижается внутричерепное давление, и, как следствие, увеличивается скорость роста опухоли.

Химиотерапия и облучение, проводимые в дооперационном периоде у таких больных, более эффективны, так как условия, в которых находятся опухолевые клетки, предрасполагают к суммированию цитостатической активности.

При активном проведении консервативного лечения в большинстве случаев удается уменьшить скорость роста опухоли с сохранением качества жизни больного на прежнем уровне.

Особое внимание привлекают гнойные внутричерепные осложнения. Аналога гипотезе, выдвинутой в данной работе, в литературных источниках не найдено. Данное предположение возникло при изучении гнойно-воспалительных осложнений в зоне оперативного вмешательства у больных глиальными опухолями головного мозга в послеоперационном периоде. У 9 из 149 (6,04%) больных в послеоперационном периоде возникли гнойно-воспалительные осложнения в виде гнойного менин-

го-энцефалита в зоне оперативного вмешательства. Катамнез прослежен у всех больных. При этом выявлено, что межрецидивный период у всех больных увеличился почти в два раза ($p > 0,05$). Возможно, это связано со специфическим взаимоотношением опухоли и микроорганизмов, изменением “окружающей среды” для опухоли. По данным наблюдения, после завершения курса лечения гнойных осложнений, усугубления неврологической симптоматики не было, что позволило предположить - опухолевые клетки менее устойчивы к бактериальной инфекции, продуктам жизнедеятельности бактерий, чем нормальные клетки мозга.

Несомненно, для подтверждения выдвинутой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

В случае получения позитивных результатов проведенных исследований становится возможным создание нового направления в лечении больных глиальными опухолями головного мозга с использованием специально выведенных штаммов микроорганизмов.

Список литературы

1. Agbi M., Chiocca E. Gene therapy for glioblastoma // *Neurosurg Focus*. - 2006. - Vol. 20(4). - P. 18.
2. Markert J.M., Medlock M.D., Rabkin S.D., Gillespie G.Y., Todo T., Hunter W.D. et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial // *Gene Ther*. - 2000. - Vol. 7. - P. 867–874.
3. McLendon R., Herndon J., West B. et al. Survival analysis of presumptive prognostic markers among oligodendrogliomas // *Cancer* - 2005. - Vol. 104(80) - P. 1693–1699.
4. Mineta T., Rabkin S.D., Yazaki T., Hunter W.D. and Martuza R.L. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas // *Nat. Med.*-1995. - Vol. 1. - P. 938–943.
5. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms // *Neurol. Clin.* -1996. - Vol. 14(2). - P. 273–290.
6. Purdy J.A. Dose-volume specification: new challenges with intensity-modulated radiation therapy // *Semin. Radiat. Oncol.* - 2002. - Vol. 12. - P. 199–209.
7. Rao R. Krishnan S., Fitch T. et al. Phase II trial of carmustine, cisplatin, and oral etoposide chemotherapy before radiotherapy for grade 3 astrocytoma (anaplastic astrocytoma): results of north central cancer treatment group trial 98-72-51 // *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.* - 2005. - Vol. 61(2) - P. 380–386.
8. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R. et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy // *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.* - 2006. - Vol. 65(2). - P. 499–508.
9. Spreafico F., Gandola L., Marchiano A. et al. Brain Magnetic Resonance Imaging after High-Dose Chemotherapy and Radiotherapy for childhood Brain Tumors // *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.* - 2007. - Vol. 68(3). - P. 1–9.