

Эпидемиология оперированных опухолей головного мозга в Республике Беларусь

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии

В Республике Беларусь частота встречаемости различных опухолей головного мозга соответствует мировым тенденциям. Разделение опухолей головного мозга по анатомо-топографическому расположению позволяет оценивать уровень сложности оперативных вмешательств, проводимых в различных регионах, около 30% пациентов с опухолями головного мозга в Республике Беларусь нуждаются в оперативном лечении на республиканском этапе оказания нейрохирургической помощи. Число пациентов, нуждающихся после нейрохирургического вмешательства в периодических обследованиях, повторных операций или специальном комбинированном лечении составляет более 50%.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, частота встречаемости, эпидемиологические аспекты, организация нейрохирургической помощи.

Заболеваемость первичными опухолями головного мозга (ОГМ) составляет от 3,4 до 15 на 100 тыс. человек. Неодинаковое их число в различных регионах определяется структурой населения, климатическими и географическими условиями, уровнем и характером техногенного загрязнения среды, миграционными процессами [3, 6, 9, 10]. Высокая смертность и инвалидность пациентов при этой патологии обуславливает медицинскую и социальную значимость проблемы. Для организации своевременной диагностики, эффективного лечения и вторичной профилактики ОГМ необходимо располагать достоверными эпидемиологическими и клиническими данными [1, 4, 5, 7, 10, 11]. Отсутствие их не позволяет корректно оценивать потребности нейрохирургической помощи, осуществлять ее планирование, разрабатывать систему обоснованного распределения дорогостоящего оборудования, решать кадровые вопросы. Полные сведения по клинической эпидемиологии новообразований центральной нервной системы, в том числе по их локализации, гистологической структуре и степени морфологической дифференцировки, необходимы для выработки адекватных мер по научно-обоснованному планированию и совершенствованию хирургического и послеоперационного лечения пациентов.

Материал и методы исследований. Объектом исследования была документация пациентов, находившихся на лечении в нейрохирургических отделениях Республики Беларусь в период с 01 января 1997г. по 31 декабря 2009г. Изучены данные Медицинских карт стационарного больного (форма № 003/У), журналы операционных протоколов и движения больных (поступления в стационар и их выписки), карты выбывшего из стационара (форма № 066\У), годовых статистических отчетов нейрохирургических отделений, документы статистических отчетов Министерства здравоохранения и Белорусского канцер-регистра.

Поскольку до выполненного оперативного вмешательства на головном мозге и последующего морфологического исследования гистологический тип опухоли, как правило, был неизвестен, а на степень сложности оперативного вмешательства в большей степени влияла локализация опухоли, выборку материала вначале разбивали по анатомо-топографическому расположению опухолевого процесса. Для этого использованы данные существующих до настоящего времени в Республике Беларусь и многих странах СНГ учетных форм № 17-26. В них фигурировали следующие основные локализации новообразований: супратенториальные и субтенториальные внутри- и вне мозговые ОГМ, опухоли хиазмально-селлярной области и мосто-мозжечкового угла.

ОГМ были разделены по морфологической структуре согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007 года. Это опухоли: астроцитарные (все виды астроцитомы и глиобластомы) олигодендроглиальные (олигодендроглиомы), олигоастроцитарные (олигоастроцитомы), эпендимарные (эпендимомы), сосудистого сплетения (папилломы), нейрональные и смешанные нейронально-глиальные, пинеальной области (пинеоцитомы, пинеобластомы), эмбриональные (нейробластомы, медуллобластомы), мозговых оболочек (различные виды менингиомы), краниофарингиомы, черепно-мозговых нервов (шванномы), новообразования, связанные с оболочками мозга (гемангиобластомы), мезенхимальные, и неменинготелиальные опухоли (остеомы, хондромы, липомы, гемангиомы). Были отдельно выделены аденомы гипофиза и вторичные метастатические новообразования мозга, которые хоть и не относятся к первичным опухолям мозга, но занимают значительную часть в структуре общего количества опухолей с которыми приходится сталкиваться нейрохирургам в повседневной практике. Также не учитывались все виды врожденных и приобретенных кист (в том числе холестеатомы и атеромы), а также сосудистые опухоли (кавернозные ангиомы).

После удаления опухолей головного мозга производилась их патоморфологическое исследование. Помимо изучения гистоструктуры новообразований, определялась степень их дифференцировки по наличию ядерной атипичности, митотической активности, пролиферации эндотелия и некрозов. Это позволяло, независимо от меняющейся на протяжении десятилетнего периода классификации неоплазм ЦНС (Kernohan, St. Anne/Mayo, ВОЗ), свидетельствовать о природе первичных вне мозговых и внутримозговых опухолей и их принадлежности к условно доброкачественным или злокачественным формам [2]. По степени (Grade) злокачественности новообразований выделяли:

Grade 1 – опухоли с низким пролиферативным потенциалом, часто дискретной природы.

Grade 2 – опухоли, характеризующиеся инфильтративным ростом, низкой митотической активностью, склонностью к рецидивированию. Некоторые типы этих опухолей склонны к прогрессирующему снижению степени дифференцировки.

Grade 3 – опухоли с отчетливыми проявлениями инфильтративного роста и признаками анаплазии.

Grade 4 – опухоли с высоким уровнем митотической активности, склонные к образованию очаговых некрозов, характеризующиеся быстрым прогрессированием заболевания.

Выполнен также сплошной отбор историй болезней пациентов с ОГМ за 2007-2009 гг., находившихся на лечении в нейрохирургических отделениях, отделениях неврологии и реанимации, куда они нередко переводились после операций. В некоторых стационарах истории болезни числились за отделением, из которого пациент был выписан или в котором умер. В результате за 2007 г. было отобрано 720 случаев заболевания, за 2008г. – 788, за 2009г. – 766. В выборку включались пациенты, которые были оперированы в календарном году вне зависимости от того, когда они поступали на лечение и когда были выписаны.

Оценка заболеваемости ОГМ производилась на основании выше представленных сведений и демографических данных народонаселения, его численности в различных регионах страны с разделением по полу, возрасту и месту жительства. Определялись:

- грубый интенсивный показатель, характеризующий частоту явления в среде в целом. Он используется для сравнения заболеваемости ОГМ в течение нескольких лет в регионе.

- повозрастной показатель, характеризующий частоту явления в зависимости от возраста. Он рассчитывался как частное от деления числа новых случаев заболевания в отдельной возрастной группе на число человеко-лет наблюдения в той же группе с умножением результата на 100000.

Компьютерная обработка полученных количественных данных проводилась с использованием статистической программы «WINPEPI». Во всех совокупностях использовался метод вариационной статистики и корреляционного анализа с изучением основных статистических показателей: M – средней арифметической величины; m – ошибки средней арифметической величины. Оценка статистической достоверности различий между сравниваемыми показателями проводилась по критерию Фишера (t). Различие считалось достоверным при степени прогноза, равной 95% ($p < 0,05$).

Количественная оценка связи между оцениваемыми показателями определялась посредством коэффициента корреляции r .

Результаты и обсуждение. Установлено, что в отчетах Министерства здравоохранения новообразования головного мозга определялись по коду МКБ 10; коды С 70 и 72 вместе, а также С 71 и отдельно, не учитывались рубрики D 32, 33, 35 классификатора. При этом нами принимался во внимание тот факт, что многие пациенты в течение года находилось в нескольких отделениях разных стационаров и их количество при подсчете могло увеличиваться. Отмечено, что в Республиканском регистре новообразований учитывались лишь случаи опухолей со степенью злокачественности Grade 3-4. В ежегодных отчетах заведующих нейрохирургическими отделениями не выделялись повторно оперированные пациенты по поводу рецидивов ОГМ. Получение полных и точных сведений стало возможным при механическом отборе историй болезней

пациентов. Количество диагностированных новообразований по данным регистра, отчетов из нейрохирургических отделений, документации Министерства здравоохранения, а также по проведенному нами анализу историй болезни пациентов с ОГМ приведены в табл.1.

Таблица 1 - Количество диагностированных опухолей по данным собственного исследования, канцер - регистра, отчетов главных заведующих нейрохирургическими отделениями и сведениям Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Данные	2007 г.	2008 г.	2009 г.
<i>собственное исследование (коды C70.0; C70.9; C71; C72.3; C72.4; C72.5; C79.3; C72.4; D32.0; D32.9; D33.0; D33.1; D33.2; D33.3; D33.9; D35.2; D35.3).</i>	720	808	766
<i>данные отчетов заведующих нейрохирургических отделений (всего прооперировано с учетом рецидивов)</i>	946	1045	1032
<i>канцер-регистр (по коду C71)</i>	411	450	448
<i>Министерства здравоохранения (по коду C71)</i>	407	429	424

Таким образом, имеются значительные расхождения данных между перечисленными источниками информации.

Грубый интенсивный показатель частоты встречаемости первичных ОГМ разных гистологических групп составил от 0,004 до 3,1 на 100 тыс. населения (табл. 2). В табл. 2 представлена также частота встречаемости различных гистологических типов ОГМ в зависимости от половой принадлежности пациентов.

Таблица 2 – Частота встречаемости различных гистологических типов ОГМ на 100000 населения по данным оперативных вмешательств

Гистологический тип	Частота встречаемости		
	мужчины	женщины	среднее оба пола
астроцитарные опухоли (астроцитомы, глиобластома)	3,5	2,7	3,1
олигодендроглиальные опухоли	0,16	0,28	0,2
олигоастроцитарные опухоли	0,25	0,22	0,2
эпендимальные опухоли (эпендимомы)	0,13	0,07	0,1
опухоли хорноидального сплетения (папилломы, карциномы)	0,07	0,05	0,06
нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли (ганглиоглиомы, нейрцитомы)	0,05	0,02	0,03
пинеальные паренхиматозные опухоли (пинеоцитомы, пинеобластома)	0	0,007	0,004
эмбриональные опухоли (медуллобластома, нейробластома)	0,09	0,1	0,1
другие опухоли связанные с оболочками мозга (гемангиобластома)	0,13	0,1	0,12
опухоли мозговых оболочек (менингиомы)	1,4	3,2	2,4
краниофарингиомы	0,05	0,08	0,07
невриномы	0,45	0,6	0,55
мезенхимальные, неменингеальные опухоли (остеомы, хондромы, липомы, гемангиомы)	0,2	0,17	0,18

Частота встречаемости в группе астроцитарных ОГМ была достоверно выше у мужчин ($p = 0,043$). У женщин достоверно чаще выявлялись опухоли мозговых оболочек ($p =$ менее $0,001$). Частота встречаемости опухолей сосудистого сплетения, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных, эмбриональными новообразований, неврином, опухолей пинеальной области, мезенхимальных, неменингеальных опухолей, краниофарингиом, гемангиобластом не позволяет достоверно судить о преобладании их у пациентов того или иного пола.

Наибольшая частота встречаемости первичных ОГМ находилась в возрастных группах от 45-49 лет до 65-69 лет, а резкое снижение показателя в возрастной группе старше 70 лет связано с увеличением абсолютного числа населения из-за увеличения возрастного интервала (рис. 1).

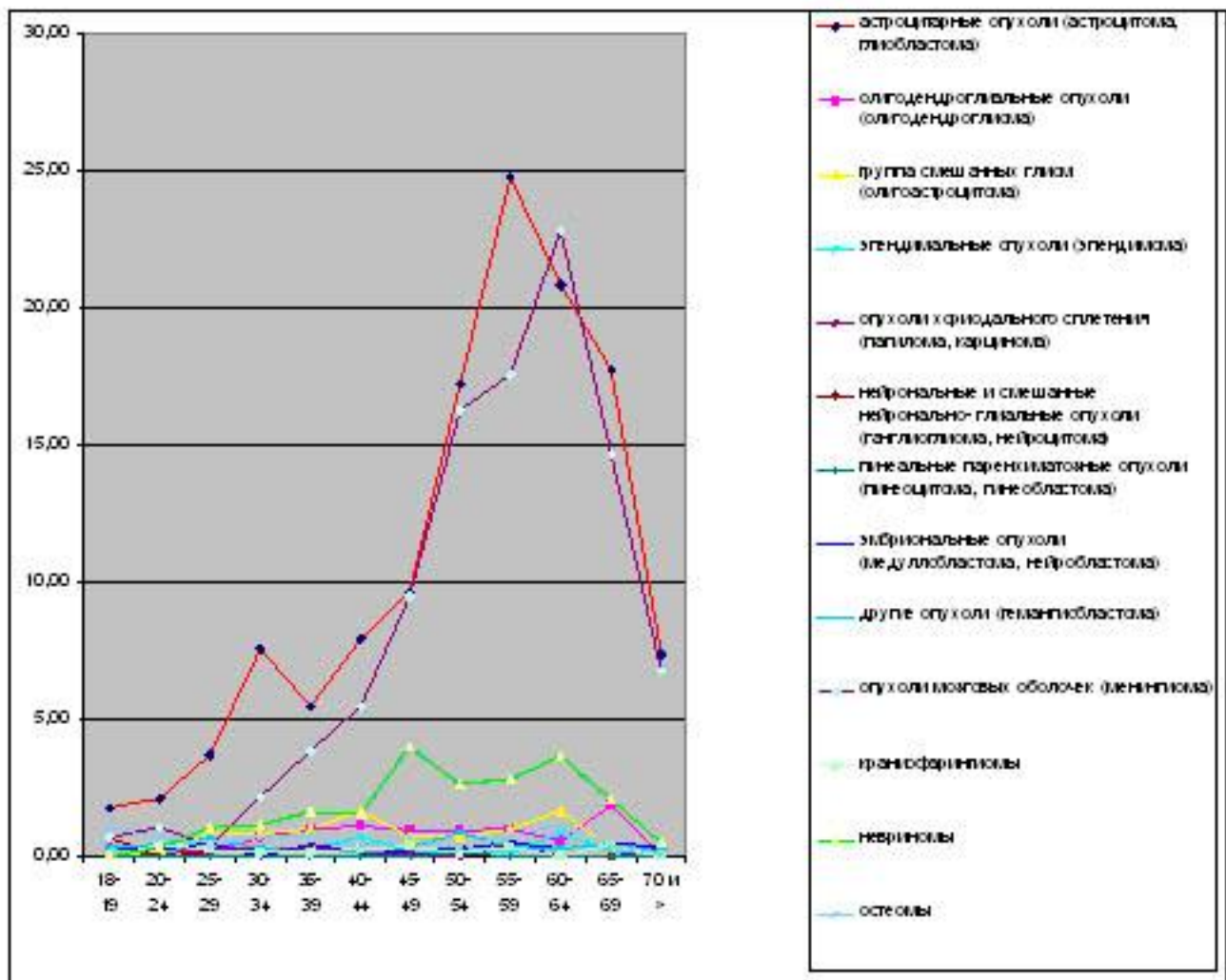


Рис. 1. Повозрастные показатели частоты встречаемости гистологических типов ОГМ на 100000 населения

Таким образом, для всех и каждой в отдельности гистологических группы ОГМ определены возрастные пики показателя частоты встречаемости, на который в равной степени влияет как собственно количество диагностированных ОГМ данной группы, так и численность населения данной возрастной группы.

Существует мнение, что с возрастом увеличивается частота встречаемости более злокачественных ОГМ, учитывая, что в представленных на рис. 1.

гистологических группах встречаются разные по степени злокачественности ОГМ мы рассчитали повозрастной показатель частоты встречаемости для разных степеней злокачественности ОГМ (рис. 2).

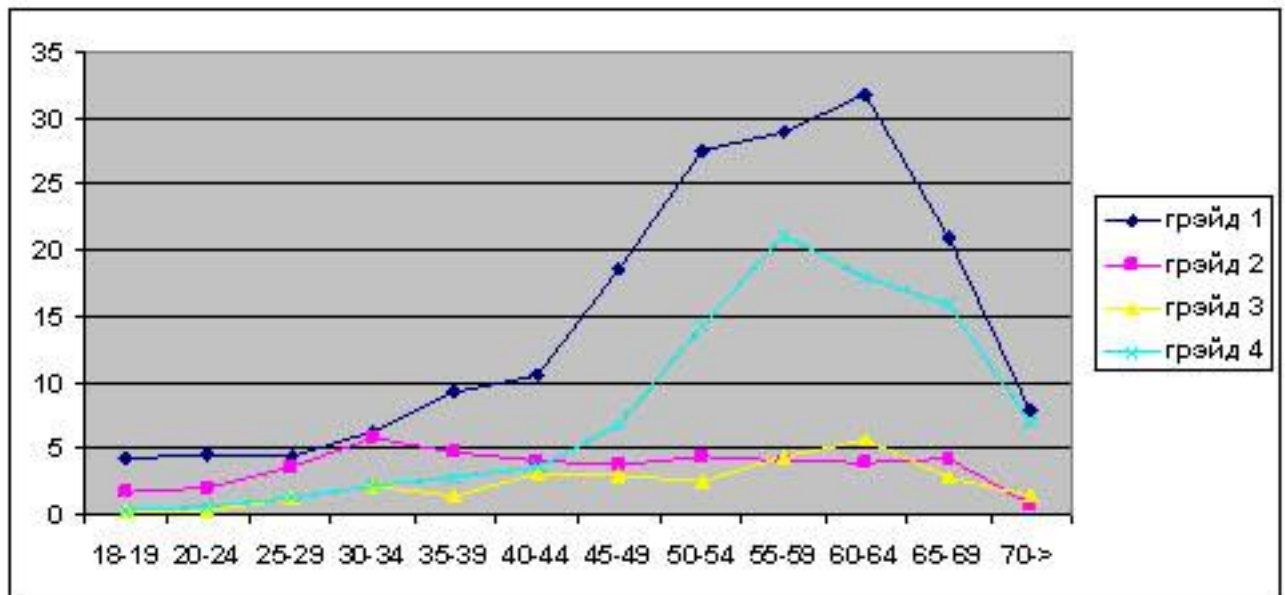


Рис. 2. Повозрастные показатели частоты встречаемости ОГМ по степеням злокачественности на 100000 населения

На данном графике представлено, что с возрастом не происходит увеличение частоты встречаемости только более злокачественных ОГМ. На повозрастной показатель частоты встречаемости влияет количество выявленных ОГМ и численность населения данной возрастной группы.

Данные по гистологической структуре распределения ОГМ представлены на рис. 3.

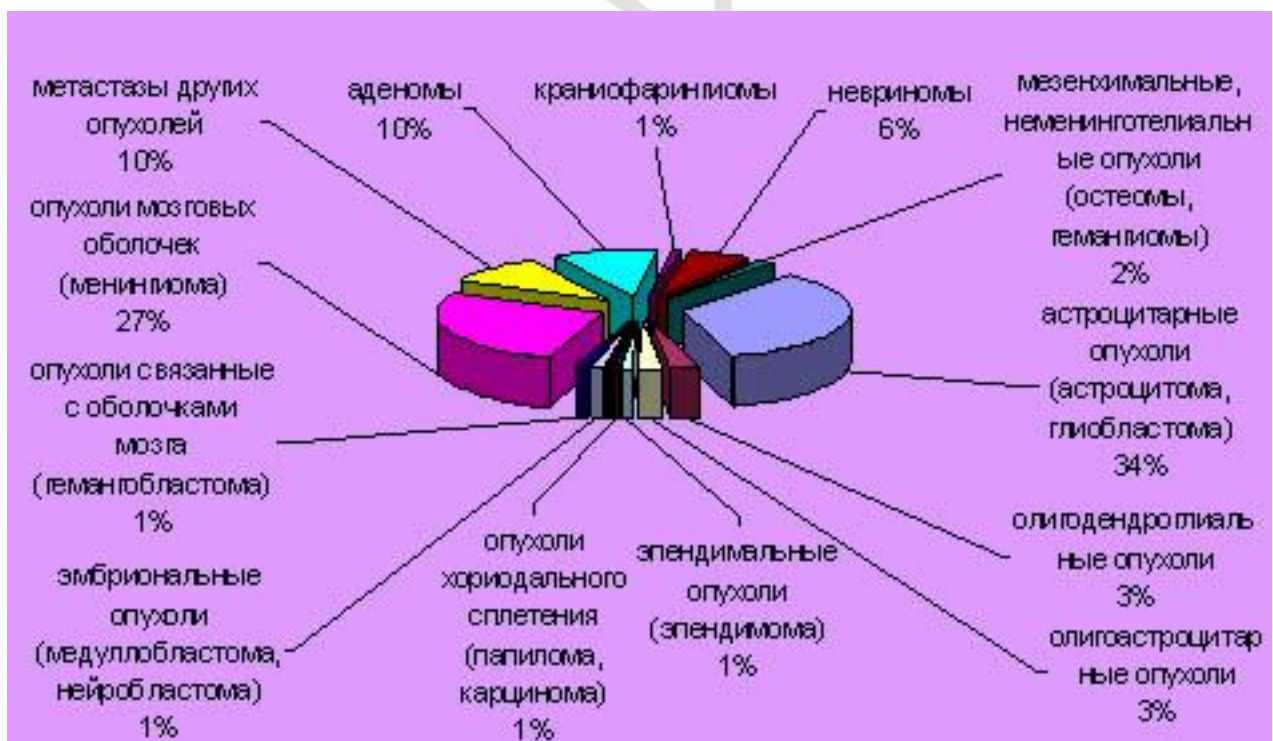


Рис. 3. Гистологическая структура частоты встречаемости опухолей по данным операционных вмешательств на головном мозге среди населения Республики Беларусь

Наиболее часто встречаемыми были опухоли астроцитарной группы (34% всех ОГМ), с небольшим отрывом следовали опухоли мозговых оболочек - все

виды менингиом (27%). Далее следовали аденомы гипофиза (10%) и мозговые метастазы (10%). Необходимо отметить, что частота встречаемости аденом гипофиза и метастазов в головной мозг значительно выше по причине того, что значительная их часть не оперируется. Опухоли черепно-мозговых нервов (шванномы) составили 6%, олигодендроглиомами – 3%, олигоastroцитомы – 3%, В 2% случаев встречались мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли (остеомы, хондромы, липомы). Эпендимальные новообразования (все виды эпендимом) – составили 1%, опухоли хориодального сплетения (папилломы, карциномы) – 1%, эмбриональные опухоли – 1%. Также в 1% случаев встречались другие новообразования связанные с оболочками мозга (гемангиобластомы), а также краниофарингиомы. Группы нейрональных и смешанных нейронально-глиальных и опухолей пинеальной области (пинеоцитомы, пинеобластомы) составили менее 1% случаев, поэтому они в графике не приводятся.

Разделение ОГМ по гистологической структуре недостаточно информативно для организации этапного нейрохирургического и онкологического лечения больных. Так, самую значительную группу астроцитарных опухолей составили новообразования с разной степенью злокачественности - от Grade I (пилоцитарная астроцитома) до Grade IV (глиобластома). Вторая по количеству новообразований группа включала опухоли от Grade I (типичная менингиома) до Grade III (анапластическая менингиома). Поэтому ОГМ были разделены по степеням злокачественности гистологических типов на Grade I, II, III, IV и вторичные метастатические опухоли. При этом самую значительную группу ОГМ составили новообразования первой степени злокачественности (Grade I) – 46%, далее по частоте встречаемости следовали опухоли четвертой степени (26%). Опухоли второй и третьей степеней злокачественности встречались в 12% и 9% случаев соответственно. Метастатические опухоли были у 7% прооперированных пациентов. В группе опухолей первой степени злокачественности, как правило, встречались типичные менингиомы, шванномы, второй - олигодендроглиома и олигоastroцитомы, третьей – анапластические менингиомы и астроцитомы. Четвертая степень злокачественности в большинстве случаев была представлена глиобластомами. В группе метастатических опухолей чаще встречались метастазы из невыявленных источников первичного новообразования, а также метастазы аденокарцином желудка, кишечника, рака легкого, почки. Эти данные представлены на рис. 4.

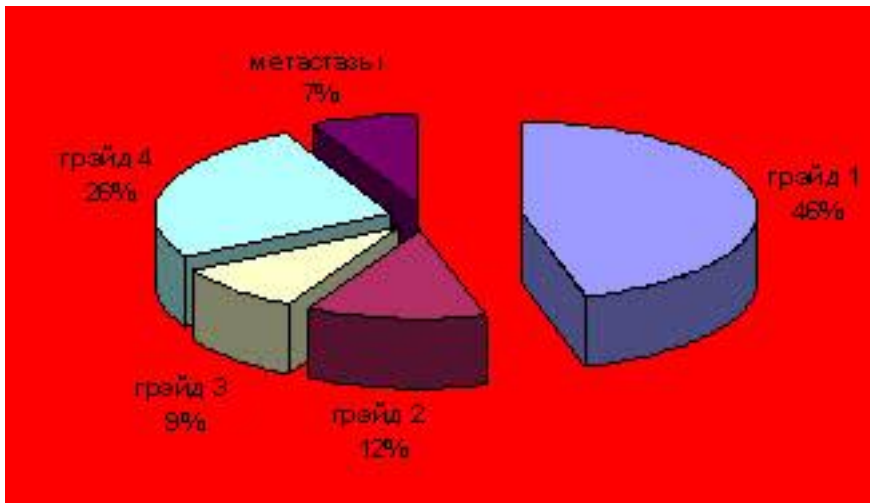


Рис. 4. Структура опухолей головного мозга в Республике Беларусь за 2007 – 2009 год по степени злокачественности

Опухоли первой степени злокачественности, составившие 46%, как правило, не требуют дальнейшего специального онкологического лечения (за редким исключением). Оставшиеся три группы ОГМ и мозговые метастазы наблюдались у 54% пациентов. Из этого следует, что более половины прооперированных пациентов требуют дальнейшего лечения и/или наблюдения.

Рассчитаны показатели заболеваемости для ОГМ разной степени злокачественности и мозговых метастазов у мужчин и женщин (рис. 5).

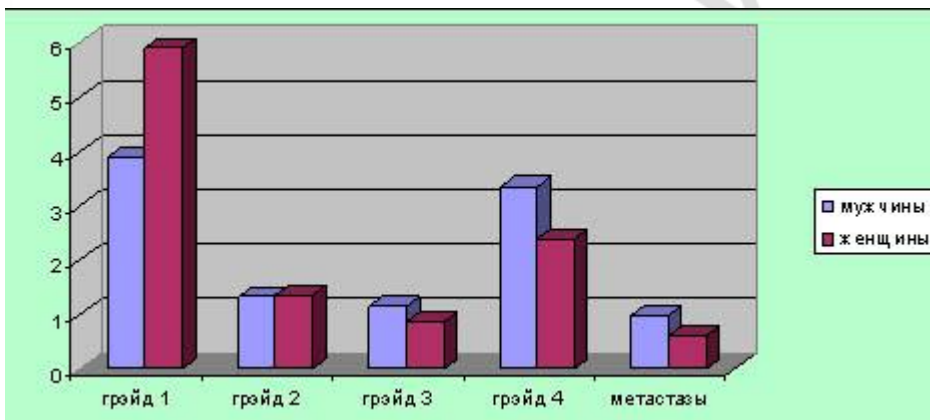


Рис. 5. Частота встречаемости опухолей головного мозга по степени злокачественности среди мужчин и женщин в Республике Беларусь на 100000 населения

Частота встречаемости ОГМ 1 степени злокачественности значительно выше среди женщин, в первую очередь за счет опухолей мозговых оболочек ($p = \text{менее } 0,001$). В группе ОГМ 2 и 3 степени достоверного преобладания какого-либо пола не выявлено. В группе ОГМ 4 степени достоверно ($p = 0,012$) преобладал мужской пол в первую очередь за счет глиобластом, которые у мужчин встречаются чаще.

По анатомо-топографическому расположению опухолевого процесса. супратенториальные опухоли немозговой локализации (все виды менингиом) составили 24%, внутримозговой локализации (все виды астроцитом, глиобластомы, метастазы) – 49%, субтенториальные опухоли немозговой (все виды менингиом) - 2%, внутримозговой локализации (чаще медуллобластомы) – 6%, а также опухоли хиазмально-селлярной области (аденомы гипофиза,

краниофарингиомы, менингиомы) - 12 % и мосто-мозжечкового угла (невриномы, менингиомы, ганглиомы) - 7 % (рис. 6).

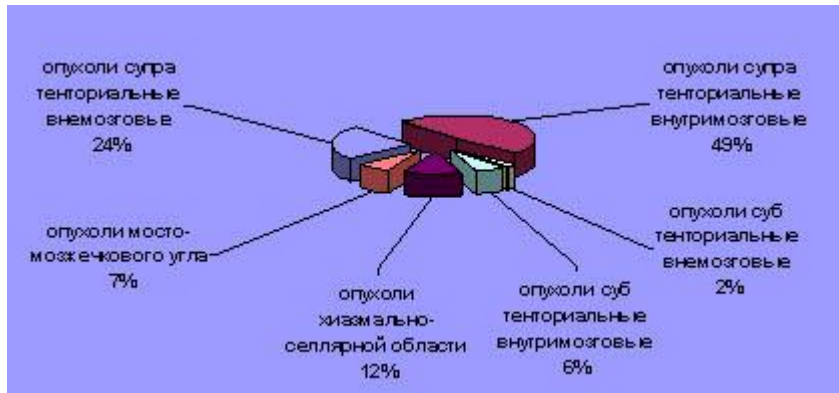


Рис. 6. Структура опухолей головного мозга в Республике Беларусь за 2007 – 2009 год по локализации

Рассчитаны показатели частоты встречаемости для каждого выше указанного расположения ОГМ отдельно для мужчин и женщин (рис 7).

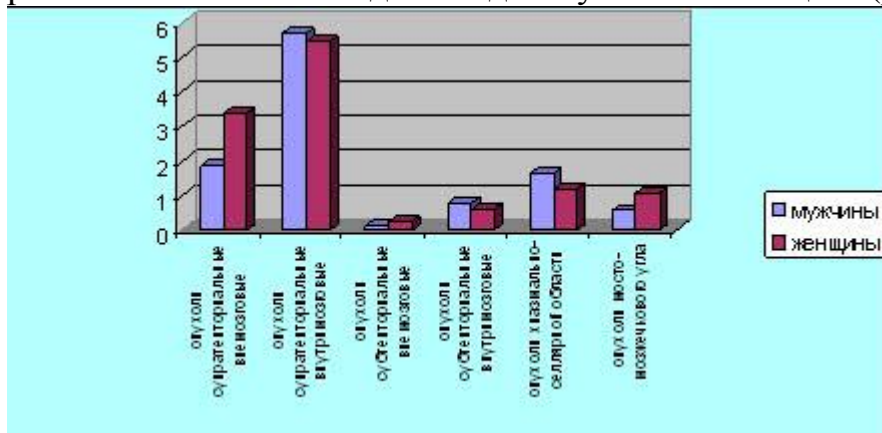


Рис. 7. Частота встречаемости опухолей головного мозга по локализациям среди мужчин и женщин в Республике Беларусь на 100000 населения. Частота встречаемости ОГМ у женщин в группе супратенториальной вне мозговой локализации выше за счет опухолей мозговых оболочек ($p = \text{менее } 0,001$), также у женщин чаще встречаются ОГМ в группе субтенториальной вне мозговой локализацией ($p = 0,047$). В группе ОГМ с супратенториальной внутримозговой локализацией частота встречаемости достоверно была выше у мужчин ($p = 0,006$) в первую очередь за счет глиобластом, которые у мужчин встречались чаще. В других группах достоверного преобладания какого-либо пола не происходило.

Обсуждение. Основой для разработки и осуществления регионарных и общегосударственных программ по решению вопросов оказания своевременной и квалифицированной медицинской помощи больным ОГМ с принятием аргументированных управленческих рекомендаций служат эпидемиологические данные [7, 8, 10, 14, 18]. В ряде государств (США, Канаде, Японии, Франции, Италии, Испании, Швейцарии) проводились многолетние многоуровневые исследования по эпидемиологии опухолей головного мозга – ОГМ [15, 16, 18, 21]. Последние легли в основу канцер-регистров по данной патологии. Однако при их составлении имеются общие и специфические для каждой страны

трудности. В Великобритании, Франции, Испании имеются сведения по нейроонкологии не только в общенациональном масштабе, но и в различных административных регионах. Заболеваемость ОГМ в Канаде, в силу большой территории страны, неоднородности ее географических и климатических условий, достаточно отличается; среди мужской популяции она колебалась от 5,2 до 11,6 и у женщин – от 1,1 до 5,4. В США разная заболеваемость проявилась и в расовой неоднородности населения [14].

Среди взрослого населения распространенность первичных опухолей головного мозга составляет от 7,0 до 13,9 на 100000 в год. ОГМ поражают все возрастные группы людей. При этом 85% пострадавших приходится на взрослее население, 12% на детей и 3% на подростков [11]. В экономически и социально развитых государствах заболеваемость ОГМ выше у лиц пожилого возраста, что связывают с медицинскими программами, направленными на улучшение медицинской помощи пожилым людям [20]. В гистологической структуре всех ОГМ глиальные новообразования (опухоли нейроэпителиальной ткани) встречаются в 31% - 67% случаев [13]. При этом соотношение мужчин и женщин составило 1,3 и 1,6 [14, 23]. Некоторые исследователи отмечали однако преобладание менингеом [22, 23], которые встречались чаще в женской популяции с ОГМ [13]. При опухолях гипофиза соотношение мужчин и женщин - 0,4 и 0,6 [17]. Для всей же когорты ОГМ различной гистологии соотношение мужчин и женщин - 1,7 и 1,0 [13, 23]. В целом, доброкачественные новообразования чаще встречаются у женщин, а злокачественные – у мужчин [19]. Опухоли больших полушарий мозга наблюдались у 58% больных, мозолистого тела, подкорковых ядер, шишковидной железы, зрительных нервов, мозговых желудочков – в 18%, и у 24% пациентов они располагались субтенториально.

Выводы. Оптимизация учета нейроонкологической заболеваемости является важным фактором совершенствования этапной нейрохирургической помощи. Полученные данные по эпидемиологии первичных опухолей головного мозга, а также новые сведения по организации этапного ведения пациентов имеют практическое значение для выработки мер для научно-обоснованного планирования и дальнейшего совершенствования нейрохирургической помощи населению Республики Беларусь. Проведенные нами клинико-эпидемиологические исследования по опухолям головного мозга в Республике Беларусь позволяют сделать следующие выводы:

Грубый интенсивный показатель частоты встречаемости первичных ОГМ различной морфологической структуры в Республике Беларусь составил от 0,004 до 3,1 на 100 тыс. населения. Структура ОГМ по гистологическим группам, степеням злокачественности, локализации и половой принадлежности соответствует мировым данным.

Доказано отсутствие влияния возраста на увеличение показателя частоты встречаемости любых по степени злокачественности ОГМ. На повозрастной показатель частоты встречаемости влияет лишь количество выявленных ОГМ и численность населения данной возрастной группы.

Разделение ОГМ по анатомо-топографическому расположению позволяет осуществлять оперативный контроль диагностированных случаев

патологических процессов с различной локализацией, а также отслеживать уровень сложности оперативных вмешательств, проводимых в различных регионах. Согласно этим данным около 30% пациентов с первичными ОГМ нуждаются в оперативном лечении на республиканском этапе оказания нейрохирургической помощи.

Наряду с установлением локализации процесса необходима его характеристика по гистологической принадлежности ОГМ и по степени ее морфологической дифференцировки. Согласно полученным нами данным число пациентов, нуждающихся после нейрохирургического вмешательства в периодических невровизуализационных исследованиях с осуществлением повторных операций и в специальном онкологическом лечении, составляет более 50%.

Литература

1. Берснев, В. П. Аккредитация и современные подходы к оценке качества нейрохирургической помощи: учеб.-метод. пособие / В. П. Берснев, И. В. Поляков, О. В. Могучая. СПб., 1996.
2. Григорьев, Д. Г. Опухоли и опухолеподобные процессы центральной нервной системы: учеб.-метод. пособие / Д. Г. Григорьев, У. Д. Черствый, А. И. Герасимович. Минск, 2001.
3. Залуцкий, И. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. Минск, 2006.
4. Зозуля, Ю. А., Пацко, Я. В., Никифорова, А. Н. // Вопросы нейрохирургии. 1998. № 3. С. 50–54.
5. Кондаков, Е. Н., Берснев, В. П., Симонова, И. А. // Нейрохирургия. 2005. № 3. С. 66–72.
6. Никифоров, Б. М. Опухоли головного мозга / Б. М. Никифоров, Д. Е. Мацко. СПб., 2003.
7. Олюшин, В. Е., Улитин, А. Д. // Российский нейрохирургический журнал. 2009. Т. 1, № 1. С. 33–36.
8. Педаченко, Е. Г. // Нейрохирургия. 2004. № 2. С. 35–37.
9. Петрович, С. В. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей / С. В. Петрович, О. В. Алейникова. Минск, 2004.
10. Тиглиев, Г. С. // Вопросы нейрохирургии. 1999. № 2. С. 44–46.
11. Чиссов, В. И., Старинский, В. В., Ременник, П. Н. // Российский онкологический журнал. 1998. № 3. С. 8–11.
12. Ярцев, В. В., Коршунов, А. Г., Непомнящий, В. П. // Вопросы нейрохирургии. 1997. № 3. С. 9–13.
13. Counsell, C. E., Grant, R. // Neurooncology. 1998. Vol. 37. P. 241–250.
14. Davis, T. G., Kupelian, V., Freels, S. // Neurooncology. 2001. Vol. 3. P. 152–158.
15. Giovagnoli, A. R. // J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiatry. 1999. Vol. 67. P. 358–363.
16. Hemninki, K., Li, X., Collins, V. P. // Cancer Causes Control. 2001. Vol. 12. P. 195–199.

17. Kaneko, S., Nomura, K., Yoshimura, T. // J. Neurooncol. 2002. Vol. 60. P. 61–69.
18. Lopesz-Abente, G. // Occup. a. Environ. Medicine. 2003. Vol. 60. P. 504–508.
19. Lougstreth, W. T., Danis, L. K. // Cancer. 1993. Vol. 72. P. 639–648.
20. Munasinghe, R. L., Morris, R. D. // J. Epidemiology. 1993. Vol. 138. P. 551–552.
21. Ogunbo, B. I., Najim, O., Mendelow, A. D. // Brit. J. Neurosurgery. 2002. Vol. 16. P. 140–145.
22. Soetrisno, E., Tjahjati, G. // Gan To Kagaku Ryoho. 2000. Suppl. 2. P. 274–278.
23. Surawicz, T. S., Mc Carthy, B. J., Kupelian, V. // Neurooncology. 1999. Vol. 1. P. 14–25.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ