

Р. Г. Ашуров, В. С. Терехов

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии»

За последние годы в области нейроонкологии достигнуты успехи, связанные внедрением современных методов диагностики, хирургии и послеоперационной терапии опухолей центральной нервной системы. Мониторинг внутричерепных новообразований позволяет провести многосторонний анализ сведений о пациентах с впервые и повторно оперированными опухолями головного мозга различной локализации, гистологической структуры и степени морфологической дифференцировки. Дооперационная диагностика нейроэпителиальных опухолей достигается комплексной оценкой современных методов нейровизуализации, в том числе магнитно-резонансной спектроскопии. После нейрохирургического вмешательства более 50% пациентов нуждаются в контрольных диагностических исследованиях и лечении в условиях онкологических учреждений.

Ключевые слова: головной мозг, нейроэпителиальные опухоли, эпидемиология, нейровизуализационная диагностика.

R. G. Ashurov, V. S. Terekhov

EPIDEMIOLOGY, ETHIOPATOGENESIS AND DIAGNOSE OF INTRACRANIAL NEUROEPITHELIAL TUMORS

Epidemiologist investigation is important factor of neurosurgical and postoperative care with different tumors of central nervous system. It hampers the systematization of brain neoplasms, the acquisition of valid data on their prevalence and the organization of treatment. The registration of cerebral tumors takes into account the localization, morphology and grades of histological differentiation. The modern methods of neurovisualizations are used. Contrast-enhanced MRI and magnetic resonance spectroscopy is preferable in the diagnosis of different neuroepithelial neoplasms. The radical microsurgical resection of neoplasms in reasonable range is achieved with lower morbidity using contemporary systems such as image navigation technology. After performed operation more than 50% patients needs periodically neurovisualization, recurring surgical interventions and special oncologic treatment.

Key words: brain, neuroepithelial tumors, epidemiology, neurovisualization.

Проблема оказания населению своевременной и квалифицированной нейроонкологической помощи в значительной мере обусловлена ростом внутричерепных опухолей, высокими показателями смертности и инвалидности среди пациентов. Основой для разработки и осуществления регионарных и общегосударственных программ по решению вопросов этапного лечения пациентов с внутричерепными новообразованиями, принятия аргументированных управленческих рекомендаций служат эпидемиологические исследования. Разделение мозговых опухолей по анатомо-топографическому расположению позволяет оценить степень сложности предполагаемого или выполненного нейрохирургического вмешательства, а их характеристика по гистологической принадлежности и степени морфологической дифференцировки – определять тактику послеоперационного лечения. Пациенты с новообразованиями 3-й и 4-й степенями злокачественности нуждаются в специальном лечении

в условиях онкологических учреждений. Однако у пациентов с нейроэпителиальными опухолями продолжительность жизни после проведенного комбинированного и комплексного лечения обычно не превышает 2 лет. Значительное число этих опухолей рецидивирует, что связано как с особенностями их биологии, так и с недостаточным использованием современных хирургических и диагностических технологий.

В дооперационной диагностике, помимо традиционных методов (ангиографии, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии) стала применяться магнитно-резонансная спектроскопия и другие способы нейровизуализации с целью неинвазивного бесконтактного изучения метаболических процессов в головном мозге и опухоли. Сопоставление полученных данных с результатами стереотаксической биопсии и морфологии удаленной опухоли позволяет с высокой точностью еще до хирургического вмеша-

ства устанавливать структуру мозговых новообразований. Дооперационная характеристика функциональной двигательной зоны мозга помогает планировать оперативное вмешательство с сохранением неврологических функций при максимально возможной резекции новообразования.

Эпидемиология внутричерепных опухолей

Эпидемиологические исследования по новообразованиям центральной нервной системы (ЦНС) проводятся для решения задач мониторинга заболеваемости, разработки и осуществления регионарных и общегосударственных программ по решению вопросов этапного лечения пациентов с внутричерепными опухолями. Статистика распространенности, заболеваемости и смертности пациентов при опухолях головного мозга (ОГМ) ведется на основе данных национальных канцер-регистров: США, Северной Европы, Великобритании, в том числе Беларуси, а также Межконтинентального онкологического регистра, обобщающего оперативные сведения из 86 стран с 5 континентов [22]. Если во многих европейских странах новообразования ЦНС регистрируются в совокупности, либо только низкодифференцированные ОГМ, то в США, Японии и ряде других регионов ведется раздельный учет доброкачественных и злокачественных мозговых опухолей.

Заболеваемость внутричерепными опухолями варьирует от 3,4 до 15 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости ОГМ отмечены в развитых индустриальных странах. В Западной Европе заболеваемость колеблется у мужчин от 8,4 до 11,8, а у женщин – от 5,8 до 9,3 с ежегодным приростом показателя соответственно на 0,6 и 0,9% [18, 19]. В последнее десятилетие прошлого века наблюдалось ежегодное повышение уровней заболеваемости ОГМ на 1–2% в год, что объяснялось внедрением методов неинвазивной нейровизуализации высокого разрешения [36]. Однако обнаружена тенденция и к истинному повышению заболеваемости глиомами низкой степени злокачественности у детей и высокозлокачественными ОГМ у взрослых [20, 24]. Неодинаковое число ОГМ в тех или иных регионах связано с разной структурой населения, уровнем развития медицины, климатогеографическими условиями, характером и интенсивностью техногенного загрязнения среды, миграционными процессами. Уровни смертности от ОГМ составляют 4–7 случаев на 100 тысяч мужского и 3–5 случаев на 100 тысяч женского населения. Региональные различия в соотношениях между заболеваемостью и смертностью обычно отражают уровень и охват медицинской помощи пациентам с ОГМ.

Для всех первичных мозговых опухолей соотношение мужчин и женщин составляет 1,7 к 1,0.

ОГМ встречаются во всех возрастных группах людей: 85% заболевших приходится на взрослое население, 12 % на детей и 3 % на подростков [23]. Пик заболеваемости ОГМ приходится на возраст 65 лет, после чего она снижается, что связывают с недостаточным уровнем обследования пожилых пациентов. Опухоли больших полушарий мозга встречаются у 58% пациентов, новообразования мозолистого тела, подкорковых ядер, шишковидной железы, зрительных нервов, мозговых желудочков – у 18%, в 24% наблюдений опухоли располагаются субтенториально [11]. Каждой нозологической форме ОГМ соответствует своя степень злокачественности. К опухолям низкой степени злокачественности (Lowgrade) принадлежат опухоли Grade I-II, к высокой степени злокачественности (Highgrade) – Grade III-IV.

Общее количество пролеченных пациентов с внутричерепными новообразованиями в Республике Беларусь в течение 15 лет насчитывает более 14 тыс. За это время оно увеличилось в 1,6 раза. Показатель госпитальной заболеваемости (впервые выявленных в стационаре внутричерепных новообразований) составил в среднем 7,6 на 100 тыс. взрослого населения. При проведении в Республике Беларусь клинико-эпидемиологических исследований установлено количество мозговых опухолей по степени (Grade) злокачественности: Gradel у 45% пациентов, Gradell – у 12%, Gradelll – у 9% и Gradellv – у 24% и при наличии мозговых метастазов в 10% наблюдений. Это позволило заключить, что 55% пациентов (с опухолями Gradell–III–IV и метастазами), нуждаются в специальном послеоперационном лечении либо наблюдении в условиях онкологических учреждений. Анатомо-топографическая локализация в значительной мере преопределяет сложность оперативного вмешательства, поэтому установление количества ОГМ различной локализации важно для определения количества пациентов с опухолями сложных и труднодоступных локализации. Опухоли супратенториальной внемозговой локализации составили 24%, внутримозговой – 49%, субтенториальной внемозговой – 2%, внутримозговой – 6%, хиазмально-селлярной области – 12%, мосто-мозжечкового угла – 7%. Опухоли сложных и труднодоступных локализаций (субтенториальная локализация, хиазмально-селлярная область, мостомозжечковый угол), в сумме составили 27% [5, 8].

Этиология и патогенез опухолей мозга

Возникновение ОГМ неоправданно связывали с чрезмерным употреблением копченых и жареных мясopодуктов, бытовым и производственным контактом с ртутью, нефтепродуктами, формальдегидом и ароматическими углеводородами [25]. Не подтверждено увеличение числа нейроонкологических пациентов при наличии у них вредных привычек

(курении, употреблении алкоголя), после черепно-мозговой травмы, из-за использования мобильных телефонов [15]. Доказана лишь неблагоприятная роль радиоактивного излучения, в частности при облучении головного мозга детей, страдающих нейролейкозом [22].

Высокая вероятность развития глиомы у субъектов с наследственными синдромами подтверждает гипотезу о генетическом характере многих ОГМ. Синдром Ли-Фромени характеризуется множеством первичных опухолей мезенхимального происхождения, включая ОГМ. Нейрофиброматоз I типа часто сопровождается злокачественными опухолями оболочек периферических нервов и глиомами зрительного нерва. При нейрофиброматозе II типа обнаруживают неопластические и диспластические поражения шванновских, менингеальных и глиальных клеток. У пациентов с синдромом Теркота выявлены дефекты в генах, приводящих к развитию глиобластом и раку прямой кишки [3].

До настоящего времени первичные ОГМ учитываются в соответствии с систематизацией онкологических поражений и, в частности, внутричерепных новообразований [29]. Согласно последней гистологической классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) различают более 90 видов ОГМ: это образования из нейроэпителиальной ткани и оболочек мозга, лимфомы и гемопозитические опухоли, герминоклеточные новообразования, опухоли селлярной области, черепных и спинномозговых нервов [Louis]. В данной классификации, наряду с морфологической дифференцировкой (от I до IV степени), представлена биологическая характеристика злокачественных, доброкачественных, пограничных и неопределённых по поведению опухолей. В гистологической структуре всех внутричерепных новообразований преобладают нейроэпителиальные опухоли, которые по разным данным встречаются в 31–67% случаев. Среди оперированных в нейрохирургических отделениях Республики Беларусь внутримозговые нейроэпителиальные опухоли были диагностированы у 48% пациентов. Они включали астроцитарные новообразования (астроцитомы Grade1–3 и глиобластомы Grade4), которые среди всех опухолей ЦНС встречались в 34,5% случаев, а также олигодендроглиомы Grade2–3, опухоли эпендимы желудочков мозга Grade1–3, эмбриональные опухоли Grade4 и новообразования паренхимы шишковидной железы Grade2–3 [2].

Внутримозговые, нейроэпителиальные или нейроэктодермальные опухоли являются первичными новообразованиями, возникающими из клеток паренхимы ЦНС: нейронов и нейроглии, заполняющей промежутки между нервными элементами и сосудами. Нередко термин «глиома» используется для обозначения всех нейроэпителиальных опухолей. Однако в последних классификациях ВОЗ внутри-

черепные новообразования делят на группы в зависимости от предполагаемых клеток – источников новообразований, и термин глиома встречается гораздо реже [30]. Собственно глиомы – это опухоли, происходящие из клеток глиального (астроцитарного или олигодендроглиального) ростка; эти новообразования составляют более 50% всех опухолей ЦНС. Конкретизация генеза отдельных нозологических групп нейроэпителиальных опухолей способствует взаимопониманию клиницистов и морфологов при построении рациональной лечебной тактики [6]. В идеале системная характеристика ОГМ должна иметь прикладную клиническую направленность и строится с учетом генно-молекулярных, гистологических, генетических характеристик, а также учитывать пролиферативный потенциал, темп роста, степень анаплазии, опухолевую инвазию, чувствительность новообразований к лучевому лечению и химиотерапии, прогноз и длительность ремиссии [3].

Для большинства нейроэпителиальных ОГМ (особенно низкодифференцированных) характерен инфильтративный рост, при котором клетки новообразования проникают в мозговое вещество. Реже отмечается экспансивный (узловой) рост глиом, при котором опухоль растёт, раздвигая волокна проводящих путей. В этих случаях клетки новообразования нередко атрофируются и замещаются глиозноизмененной тканью, образующей псевдокапсулу. В процессе возникновения и последующего роста опухоли используют для своего питания предшествующую сосудистую сеть мозга и формируют собственную систему кровоснабжения. Для злокачественных ОГМ характерно развитие реактивного перифокального мозгового отека [10].

Определение морфологической дифференциации ОГМ, особенно высокой степени злокачественности, способствует использованию молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров. Получаемые данные могут иметь прогностическое значение и помогать в определении тактики лечения пациентов [34]. Иммуногистохимические методы позволяют уточнить гистологическую принадлежность опухоли в сложных для интерпретации диагноза случаях. Мозговые опухоли, имея общие морфологические черты, могут отличаться друг от друга на генетическом уровне. Несоответствие морфологического диагноза в региональных и центральных медицинских учреждениях может достигать более 50%; поэтому рекомендуется просмотр гистологического материала несколькими специалистами.

Имеются кардинальные отличия ОГМ от других органических и системных видов опухолей человека. Они прогрессируют в условиях замкнутого внутричерепного пространства и влекут за собой развитие сложных патофизиологических процессов: внутричерепную гипертензию, нарушения мозгового

кровообращения, дислокацию мозга. Клиническая картина внутричерепных опухолей складывается из общемозговых и очаговых симптомов. Первые связаны с повышением внутричерепного давления, вторые – с непосредственным воздействием новообразования на функционально значимые зоны ЦНС. Головной мозг обладает определенной подвижностью и при увеличении его массы за счет новообразования (а также сопутствующего отека и нередко внутриопухолевой геморрагии) мозговые структуры смещаются в аксиальном или латеральном направлениях и прижимаются к выростам твердой мозговой оболочки (серповидному отростку, намету мозжечка) и костным образованиям основания черепа. При этом развивается ряд дислокационных синдромов, приводящих нередко к необратимым морфофункциональным изменениям и летальному исходу. Факторами, определяющими возникновение и направленность дислокаций и вклинения, являются топография опухоли, темп ее развития и пути распространения, объем опухолевой массы, а также выраженность перитуморального отека мозга. Последнее обстоятельство напрямую зависит от нарастания степени анаплазии опухоли [10].

Диагностика нейроэпителиальных опухолей

В диагностике нейроэпителиальных ОГМ используют современные нейровизуализирующие методы: рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию и др. Метод РКТ, основанный на измерении и компьютерной обработке разности поглощения рентгеновского излучения неодинаковыми по плотности тканями, позволяет не только оценить на многочисленных «срезах» изображения костей, белого и серого вещества головного мозга, ликворных пространств и опухолевой ткани, но и воссоздать объемное изображение внутричерепных структур. Возможности РКТ существенно возросли в связи с созданием быстродействующих томографов и появлением спиральной РКТ, способной производить мультипланарные и объемные 3D реконструкции.

МРТ является более информативным методом лучевой визуализации при ОГМ. Основанный на регистрации электромагнитного излучения, испускаемого протонами после их возбуждения радиочастотными импульсами в постоянном магнитном поле, МРТ дает более точное представление в режиме T1 об анатомических структурах мозга и в режиме T2 о состоянии свободной и связанной жидкости. T2 взвешенные изображения позволяют визуализировать опухоль, некроз в ней, опухолевый отек, оценить состояние (компрессию или расширение) желудочков и субарахноидальных пространств. T2 изображения дают лучшее представ-

ление о смещении срединных структур в случае развития масс-эффекта, а также об отношении базальных ядер, мозолистого тела. T1 взвешенные изображения позволяют установить в опухоли геморрагический компонент. МРТ исследование глиом различной степени злокачественности выявляют границы новообразования и зоны перифокального отека. При определении сигнала в T2-взвешенном режиме отек дает более интенсивное изображение, чем опухолевый очаг, что связано с наличием значительного количества экстрацеллюлярной воды в отечной ткани [12].

Вместе с тем все большее значение приобретает информация об активности головного мозга с помощью новых методик МРТ: функциональной МРТ, диффузионной МРТ и магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). МРС открыла возможности неинвазивного бесконтактного изучения количественной информации о характере региональных и очаговых метаболических процессов в головной мозге и опухоли. МРС базируется на явлениях ядерно-магнитного резонанса и химическом сдвиге резонансной частоты [19]. Развитию метода способствовало усовершенствование моделей МР-томографов с большей напряженностью магнитного поля (более 1,5 Тесла) и высокими его градиентами (до 25 мТ/мин) в течение короткого времени (порядка 600 мкс).

При МРС путем сравнения относительных концентраций метаболитов в исследуемых участках мозга можно оценить жизнеспособность и энергетический метаболизм нервной ткани, пролиферацию и разрушение клеточных мембран, некротическую трансформацию мозга и опухоли. Основное внимание уделяется протонной МРС (1H-МРС), поскольку водород наиболее распространен в теле человека, а его ядро испускает сильный радиочастотный сигнал во внешнем магнитном поле. Реже МРС используется на основе ядер углерода и фосфора. МР-спектрограмма представляет собой график из пиков, соответствующих отдельным метаболитам, которые резонируют на различной частоте. Конкретное положение сигнала от того или иного метаболита на горизонтальной оси является постоянной величиной. Объем получаемой при МРС информации зависит от времени повторения (TR) и времени эхо (TE), так как каждый метаболит имеет только ему присущее время релаксации T1 и T2. К «длинным» TE (120–288 мсек) относят N-ацетиласпартат (NAA) – нейрональный маркер; креатинин (Cr) – маркер аэробного метаболизма клеток ЦНС; холин (Cho) – компонент фосфолипидного метаболизма и лактат (Lac) – маркер гипоксии, конечный продукт анаэробного гликолиза. При «коротких» TE выделяют глутамин и глутамат (Glx), мио-инозитол (mi) – продукт распада миелина и липиды (lip) – индикаторы некроза и разрушения миелиновых оболочек [12].

МРС позволяет дифференцировать опухолевые и неопухолевые образования в головном мозге, которые имеют одинаковые визуализационные признаки при стандартном МР-исследовании, с точностью до 95–100%. Чувствительность и специфичность при изучении отношения холин/Н-ацетиласпартат, как критерия разделения опухолевых и других заболеваний мозга, составили соответственно 79% и 77%. МР-спектры ОГМ зависят от их гистологии и степени злокачественности [21, 37]. Для ОГМ характерно понижение пика Н-ацетиласпартата, отношения его с креатинином, понижение пика креатинина, повышение пика холина и отношений холин/Н-ацетиласпартат и холин/креатинин. При первичных ОГМ МРС более точный метод в определении степени злокачественности процесса, чем стандартная МРТ с гадолинием. С уменьшением сигнала NAA наблюдается возрастание степени малигнизации глиом [28]. Для ОГМ высокой степени злокачественности характерно повышение уровня холина и лактата. Наличие пика липидов является признаком некроза в опухоли. Дополнительная информация, полученная при МРС путем анализа спектров 164 пациентов с различными поражениями головного мозга увеличивала количество правильных диагнозов с 55% до 71%, снизила количество неправильных с 15% до 9% и неясных диагнозов с 30% до 14% [31].

Чувствительность, специфичность и точность в дифференциации высоко- и низкоккачественных опухолей составила 100%, 86% и 96% соответственно. При этом наиболее важными оценочными критериями было повышение холина и лактата при снижении пиков Н-ацетиласпартата и креатинина. Путем применения автоматического алгоритма анализа спектров у 90 и 126 пациентов с ОГМ известной и неизвестной степени злокачественности соответственно с целью их разделения на высоко- и низкодифференцированные формы чувствительность метода составила 95% и его специфичность 93%. Однако, по мнению ряда авторов, метод МРС пока не может заменить определения степени злокачественности ОГМ путем хирургической ее биопсии [17]. Более того, ввиду гетерогенности ОГМ в одном и том же новообразовании могут присутствовать клетки различной степени злокачественности. Поэтому на МРС возлагаются надежды в определении наиболее подходящих для биопсии участков опухоли. Для наведения стереотаксической биопсии использовали интраоперационную трехмерную МР-спектроскопическую визуализацию. При получении биоптата из участков мозга с повышенным пиком холина и Н-ацетиласпартата опухоль гистологически подтверждалась во всех случаях [33].

Метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) использовался для картирования функций коры головного мозга с применением техники перфузии и болюсного введения контрастного вещества при зрительной и слуховой стимуля-

ции [9]. В основе метода фМРТ лежит способность определения функциональных изменений нейрональной активности в участках коры головного мозга в состоянии покоя и активации, а также связанного с этим локальным изменением состояния гемодинамики и степени оксигенации крови, получившим название BOLD-эффект [16]. Дооперационная характеристика расположения опухоли и функциональной зоны позволяет нейрохирургу планировать оперативное вмешательство с сохранением этих зон при максимально возможной резекции новообразования и ограничением послеоперационного дефекта [32]. Метод фМРТ оказывает помощь в оценке продолженного роста глиом, их диффузно- или узлового характера, васкуляризации новообразований [Розуменко, 2010]. С помощью вычислительного анализа на контрастированных Т-взвешенных изображениях определяется величина объема опухолевого поглощения контраста-парамагнетика на субстракционных срезах [1].

Усовершенствованные МР-сканеры создали новые возможности для использования в клинической практике диффузионной, перфузионной и диффузионно-тензорной МР-томографии [4]. При диффузионно-взвешенной МРТ наличие очагов перфузии в структуре нейроэпителиальных опухолей предполагает повышение степени их злокачественности. Перфузионная МРТ по снижению перфузии в ткани глиом позволяет судить о положительном эффекте лучевой и химиотерапии. Диффузионно-тензорная МРТ дает возможность получать дополнительную информацию о структуре мозговой ткани и устанавливать степень смещения и разрушения проводящих путей ЦНС [26].

Развитие ядерной медицины привело к внедрению современных методов радионуклидной диагностики: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ОФЭКТ с применением радиофармпрепаратов Технеция способствовала не только повышению выявления опухолей мозга, но также уточнению их морфологической структуры, оценке локального распространения и динамики заболевания, характеристике ответа новообразования на проводимое лечение [13]. В основе метода ПЭТ лежит феномен неустойчивости ядер короткоживущих изотопов углерода, фтора, кислорода, азота и др. При приобретении устойчивого состояния происходит эмиссия фотонов, регистрируемых расположенными в виде кольца детекторами с последующей реконструкцией изображений. При ПЭТ диагностика новообразований и их продолженного роста основана на различиях в скорости биохимических процессов в опухоли, а также в нормальном или неспецифически-измененном веществе мозга. Использование короткоживущих изотопов для лечения вводимых в организм веществ, участвующие в обменных процессах ЦНС, позволяет выявлять с помощью ПЭТ как структурные, так и метаболи-

ческие изменения в головном мозге [7]. Основным диагностическим радиофармпрепаратом является флюородиоксиглюкоза. ПЭТ используется для дифференциальной диагностики глиом головного мозга, выбора тактики и оценке эффективности лечения [27]. Неоднократное применение данного метода в динамике наблюдения за пациентом позволяет установить наличие остатков новообразования, его продолженного роста и дифференцировать рецидив глиомы от постлучевого некроза.

Литература

1. Автоматизированная обработка МРТ-изображений с контрастным усилением в диагностике и оценке прогрессирования рецидивных глиом и глиобластом головного мозга / В. Ю. Усов [и др.] // Клиническая визуализация. – 2010. – № 4. – С. 78–88.
2. Внутрочерепные опухоли (эпидемиология, диагностика, лечение) / Е. А. Короткевич, А. Г. Жуковец, А. Е. Киселева, В. С. Терехов // Минск: ООО «Бизнесофсет», 2013. – 160 с.
3. Зозуля, Ю. А. Глиомы головного мозга. Современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков / Ю. А. Зозуля. – Киев, 2007. – ООО «Экспресс-Полиграф». – 632 с.
4. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейровизуализация / В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. – М., 2006. – 1237 с.
5. Короткевич, Е. А. Клиническая эпидемиология опухолей головного мозга и этапная медицинская помощь нейроонкологическим больным / Е. А. Короткевич, А. Ф. Смейянович, В. С. Терехов // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 86–97.
6. Никифоров, Б. М. Опухоли головного мозга / Б. М. Никифоров, Д. Е. Мацко. – СПб. [и др.]: Питер: Питер принт, 2003. – 311 с.
7. ПЭТ диагностика астроцитарных опухолей головного мозга / Т. Ю. Скворцова [и др.] // Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Москва, 2005.
8. Танин, А. Л. Клиническая эпидемиология новообразований головного мозга в Республике Беларусь и некоторые аспекты организации нейрохирургической помощи / А. Л. Танин, В. С. Терехов // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2010. – Вып. 13. – С. 177–188.
9. Чувашова, О. Ю. Нейровизуализирующие методы в диагностике глиом головного мозга / О. Ю. Чувашова, С. С. Макеев // В кн.: Глиомы головного мозга (под ред. Ю. А. Зозули). – Киев, 2007. – С. 253–306.
10. Шамаев, М. И. Современные представления о патоморфологии глиом головного мозга / М. И. Шамаев, А. Т. Носов, Т. А. Малышев // В кн.: Глиомы головного мозга. Современное состояние проблемы / Ю. А. Зозуля (ред.). – Киев, 2007. – ООО «Экспресс-Полиграф». – С. 173–234.
11. Abrey, L. E. Brain Tumors / L. E. Abrey, W. P. Masoh. – Oxford: Health Press, 2003. – 140 p.
12. Brandao, L. A. MR spectroscopy of the brain / L. A. Brandao, R. C. Domingues. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. – 194 p.
13. Brain tumors imaging with 99mTc-Tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose / J. Y. Choi [et al.] // J. Neurooncol. – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 63–70.
14. Burtscher, J. M. Magnetic resonance spectroscopy in brain tumors: clinical application / J. M. Burtscher, S. Hotas // Neuroradiology. – 2001. – Vol. 43, № 5. – P. 345–352.
15. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study / P. J. Villeneuve [et al.] Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa // International Journal of Epidemiology. – 2002. – Vol. 31. – P. 210–217.
16. Chong, B. W. Functional magnetic resonance imaging / B. W. Chong, A. Summers, G. M. Jones // Orrison W. W, Neurosurg. – 2000. – P. 65–85.
17. Cha, S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology / S. Cha // Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 475–487.
18. Cancer Incidence in Five Continents / D. M. Parkin [et al.] // Vol. I to VIII. IARC Cancer Base No. 7, Lyon, 2005.
19. Davis, F. G. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors / F. G. Davis, B. J. McCarthy // Expert Rev. of Anticancer Therapy. – 2001. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 395–01.
20. Dreifaldt, A. C. Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960–1998 / A. C., Dreifaldt, M. Carlberg, L. Hardell // European Journal of Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P. 1351–1360.
21. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with logistic regression model / J. Butzen [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 1213–1219.
22. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature / M. Wrensch [et al.] // Neurooncology. – 2002. – Vol. 4, Iss. 4. – P. 278–299.
23. Gurney, J. G. Brain and other central nervous system tumors: rates, trends, and epidemiology / J. G. Gurney, N. Kadan-Lottick // Current Opinion in Oncology. – 2001. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 160–166.
24. Hoffman, S. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999 / S. Hoffman, J. M. Propp, B. J. McCarthy // Neuro-Oncology. – 2006. – Vol. 8. – P. 27–37.
25. Huncharek, M. Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies / M. Huncharek, B. Kupelnick, L. Wheeler // Journal of Environmental, Pathological and Toxicological Oncology. – 2003. – Vol. 22. – P. 129–137.
26. In vivo fiber tractography using DT-MRT data / P. J. Baser [et al.] // Magn. Reson. Med. – 2000. – Vol. 44. – P. 625–632.
27. Imaging Gliomas with Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography / F. Benard [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 148–162.
28. Identification of MRI and 1HMRSI parameters that may predict survival for patients with malignant gliomas / X. Li [et al.] // NMR Biomed. – 2004. – Vol. 17, № 1. – P. 10–0.
29. Kleihues, P. Hystorological typing of tumors of the central nervous system / P. Kleihues, C. Burger, B. W. Scheithauer // Brit. J. of Cancer. – 2001. – Vol. 84. – P. 429–434.

30. *Kleihues, P. Pathology and Genetics Tumors of the Nervous System* / P. Kleihues, W. K. Cavernee. – Lyon, 2000. – P. 9–97.

31. *Moller-Hartmann, W. Moller-Hartmann, W. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions* / W. Moller-Hartmann, S. Herminghaus, T. Krings // *Neuroradiology*. – 2002. – Vol. 44, № 5. – P. 371–381.

32. *Motor functional MRI for preoperative and intraoperative neurosurgical guidance* / D. Wilkinson [et al.] // *Brit. J. Radiol.* – 2003. – Vol. 76. – P. 98–103.

33. *Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens* / C. Dowling [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 604–612.

34. *Prognostic factor of low-grade gliomas* / R. Stupp [et al.] // *Semin. Oncol. Dec.* – 2003. – Vol. 2. – P. 6.

35. *Susceptibility to astrocytoma and meningioma: influence of allelism at glutathione S-transferase (GSTT1 and GSTM1) and cytochrome P-450 (CYP2D6) loci* / J. Elexpuru-Camiruaga [et al.] // *Cancer Research*. – 1995. – Vol. 55. – P. 4237–4239.

36. *Stable incidence of childhood and adult glioma in The Netherlands, 1989–2003* / M. P. Houben [et al.] // *ActaOncologica*. – 2006. – Vol. 45. – P. 272–279.

37. *Sijens, P. E. Clinical Magnetic Resonance Spectroscopy* / P. E. Sijens, M. Oudkerk // *Imaging decisions*. – 2005. – N. 1. – P. 23–38.

38. *Trends in Incidence of Brain and Central Nervous System Tumors in Norway, 1970–1999* / T. B. Johannesen [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2004. – Vol. 23. – P. 101–109.