



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.3.008>
УДК 616-006.48:616-06



Бородина И.Д., Харчиков Д.В.

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Отдаленные последствия специального лечения у детей с опухолями головного мозга

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бородина И.Д. – концепция работы, анализ и интерпретация данных, составление статьи, окончательное утверждение версии для публикации; Харчиков Д.В. – сбор данных, составление базы данных.

Подана: 15.07.2022

Принята: 21.08.2022

Контакты: borodina-fccho@yandex.ru

Резюме

Цель. Исследование клинических особенностей отдаленных последствий противоопухолевой терапии и оценка состояния здоровья у детей с опухолями головного мозга после завершения противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В 2019–2021 годах на базе реабилитационного центра НМИЦ ДГОИ обследованы специалистами с привлечением лабораторных и инструментальных методов 300 пациентов, завершивших терапию по поводу новообразований головного мозга, в возрасте 6–17 лет в состоянии ремиссии (82,7%) или длительной стабилизации болезни (17,3%).

Результаты. Опухоли ЦНС низкой степени злокачественности (low grade) у детей имеют практически тот же спектр и частоту осложнений, что и злокачественные новообразования (high grade). Хотя по частоте встречаемости основные осложнения со стороны органов и систем у пациентов с инфра- и супратенториальной локализацией в целом сходны, при супратенториальных новообразованиях обращает на себя внимание более тяжелая степень выраженности эндокринных осложнений, но меньшая тяжесть поражения со стороны нервной системы и органов зрения. При разделении по длительности ремиссии до 5 лет и более 5 лет структура основных осложнений меняется мало, что говорит о стойкости патологических процессов, вызванных перенесенным лечением, и необходимости длительного реабилитационного периода для данной группы пациентов. Однако обращает на себя внимание явная положительная динамика по тяжести нарушений со стороны нервной системы и органов зрения у пациентов со сроком ремиссии более 5 лет. При этом тяжесть эндокринной патологии с течением времени, наоборот, нарастает и все в большей степени требует медикаментозной коррекции, без которой повседневная жизненная активность и особенно реабилитационные мероприятия могут представлять опасность для здоровья пациентов. Наибольшее количество осложнений приходится на детей, начавших лечение до 12 лет.

Заключение. Выявление отдаленных последствий противоопухолевого лечения на этапе динамического наблюдения после завершения специального лечения требует командного подхода и серьезной диагностической базы.

Ключевые слова: опухоли мозга, дети, отдаленные последствия

Borodina I., Kharchikov D.

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Moscow, Russia

Long-Term Effects of Special Treatment in Children with Brain Tumors

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Borodina I. – concept of the work, analysis and interpretation of the data, preparation of the article, final approval of the version for publication; Kharchikov D. – data collection, database compilation.

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 21.08.2022

Contacts: borodina-fcho@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the clinical features of the long-term effects of antitumor therapy and to assess the health status in children with brain tumors after the completion of antitumor treatment.

Materials and methods. In 2019–2021, 300 patients who completed therapy for brain neoplasms, aged 6–17 years, in remission (82.7%) or long-term stabilization of the disease (17.3%) were examined by specialists and laboratory and instrumental methods on the basis of the rehabilitation center of the NMRC of PHOI.

Results. Low grade CNS tumors in children have almost the same spectrum and frequency of complications as malignant neoplasms (high grade). Although the frequency of occurrence of the main complications from organs and systems in patients with infra- and supratentorial tumors is generally similar, with supratentorial neoplasms, attention is drawn to a more severe degree of severity of endocrine complications, but less severity of damage from the nervous system and eyesight. The structure of the main complications changes little in dividing by the duration of remission up to 5 years and more than 5 years, which indicates the persistence of pathological processes caused by the antitumor treatment and the need for a long rehabilitation period for this patients. However, attention is drawn to the obvious positive dynamics in the severity of disorders of the nervous system and eyesight in patients with a remission period of more than 5 years. At the same time, the severity of endocrine pathology increases over time, on the contrary, and increasingly requires medical correction. Life activity and, especially, rehabilitation measures can pose a danger to the health of patients without it. The greatest number of complications occur in children who started treatment before the age of 12 years.

Conclusion. The identification of long-term complications of antitumor treatment at the stage of dynamic follow-up after the completion of special treatment requires a team approach and a serious diagnostic base.

Keywords: brain tumors, children, long-term complications



■ ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются самыми частыми солидными опухолями у детей, а среди всей онкопатологии по распространенности уступают только лейкозу [1, 2]. Применение современных методов терапии в этой когорте приводит к тому, что длительно выживают в среднем 2 из 3 детей с опухолями данной локализации [1, 3, 4]. Однако из-за самой локализации опухоли и незрелости структур ЦНС эта группа пациентов сталкивается со значительно более тяжелыми поздними эффектами, чем другие дети с онкопатологией [5, 6].

Большинство этих последствий вызвано прямым повреждением развивающегося мозга самой опухолью и ее хирургическим удалением (при этом не имеет значения степень злокачественности новообразования), а также системной и местной токсичностью химиотерапии (особенно интратекальных введений, высокодозной химиотерапии и программ, требующих трансплантации полустоволовых полипотентных клеток) и/или воздействием облучения на центральную нервную систему у детей с опухолями промежуточной и высокой степени злокачественности. Чем больше этих методов специального лечения комбинируется между собой, тем выше становится риск поздних эффектов у пациента [7, 8]. Поэтому на первом этапе необходима адекватная междисциплинарная оценка суммарного вклада всех этих факторов в актуальное состояние ребенка с опухолью ЦНС.

Отдаленные эффекты и осложнения перенесенного лечения сохраняются у таких детей в медицинской, нейрокогнитивной и психосоциальной сферах в большинстве случаев на протяжении всей жизни и требуют постоянной коррекции. Следует учитывать и тот факт, что токсическое воздействие на один орган или систему автоматически влечет за собой каскадное воздействие на связанные с ними структуры [7, 9–11]. Такая комплексная проблематика требует создания полимодальных программ диспансерного наблюдения и восстановительного лечения для этой группы пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2019 по 2021 год проводилось проспективное обсервационное исследование, по результатам которого создана и заполнена электронная база данных по отдаленным эффектам и осложнениям перенесенного лечения у детей с опухолями ЦНС с учетом особенностей гистологического диагноза, объема и сроков специального лечения и возраста пациентов на момент терапии и на момент обследования в рамках текущего исследования.

В исследование включено 300 пациентов в возрасте 6–17 лет (медиана возраста 11 лет (min 6, max 17)) в состоянии ремиссии (248 пациентов (82,7%)) или длительной стабилизации болезни (52 пациента (17,3%)), завершивших терапию по поводу новообразований ЦНС (медиана времени наблюдения после отмены терапии: 25 мес. (min 1, max 123 мес.)). В группе преобладали мальчики – 176 пациентов (58,7%), девочек было 124 пациента (41,3%), что в целом характерно для эпидемиологии опухолей ЦНС. Медиана возраста пациентов на момент начала заболевания составляла 7,5 года (min 0,3, max 16). Большинство пациентов имели опухоль, расположенную инфратенториально (190 пациентов, 63,3%) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов с опухолями ЦНС по локализации опухоли
Fig. 1. Distribution of patients with CNS tumors by tumor localization



Рис. 2. Распределение пациентов с опухолями ЦНС по гистологическому варианту опухоли
Fig. 2. Distribution of patients with CNS tumors by histological variant of the tumor



Распределение пациентов по гистологическим вариантам представлено на рис. 2.

В исследуемой группе преобладали опухоли высокой степени злокачественности (grade III–IV) – 191 пациент (63,7%). Чаще других встречались медуллобластома, анапластическая эпендимома, герминативно-клеточная опухоль. Опухоли низкой степени злокачественности (grade I–II) имели 109 пациентов (36,3%). Самой частой опухолью низкой степени злокачественности являлась пилоидная астроцитома.

Большинство пациентов имели в анамнезе более одного вида специального воздействия на опухоль: комплексное (операция + лучевая терапия + химиотерапия) или комбинированное (операция + лучевая терапия или операция + химиотерапия) лечение. Только четвертая часть пациентов в анамнезе имела только оперативное лечение, менее двух процентов только облучались, и менее одного процента после обнаружения опухоли по данным МРТ и ПЭТ специального лечения не получали и только динамически наблюдались (МР-картина и метаболическая активность опухоли свидетельствовали с наибольшей вероятностью о глиомах низкой степени злокачественности (LGG) без признаков продолженного роста в длительном периоде, а локализация и размеры образований могли вызвать нарастание неврологической симптоматики при биопсии, в связи с чем в хирургическом лечении было отказано) (рис. 3).

Оценка отдаленных осложнений и последствий терапии включала в себя клинический осмотр узкими специалистами с направленным поиском осложнений перенесенного лечения на основании данных о методах лечебного воздействия, препаратах и дозах химио- и лучевой терапии, а также дополнительные лабораторные

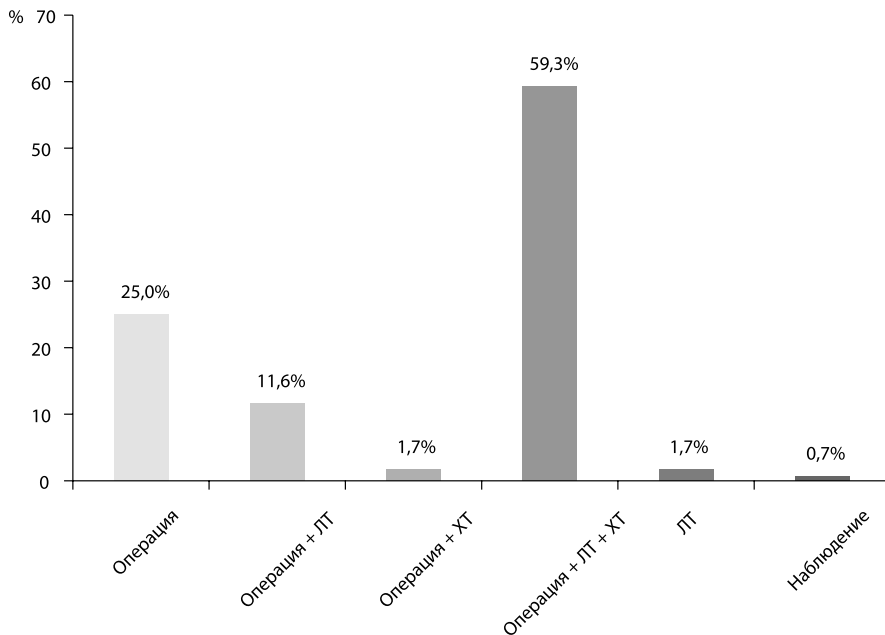


Рис. 3. Распределение пациентов с опухолями ЦНС по виду полученного лечения
Fig. 3. Distribution of patients with CNS tumors by type of treatment

и инструментальные обследования, назначаемые специалистами, направленные на выявление ранее неизвестных, но прогнозируемых отдаленных последствий [10, 11] и уточнение степени тяжести известных осложнений. Для оценки нейрокогнитивных функций применялся скрининг с использованием базового пакета вербальных и невербальных тестов, тестов на устойчивость внимания, скорость мышления, процессинг, исполнительные функции, оценку эмоционально-поведенческой сферы (когнитивная кембриджская батарея CANTAB, опросник Ахенбаха, субтесты из батареи БКТ и детского комплекта нейропсихологических тестов Кауфман). В табл. 1 представлены основные показания и риски для осмотра специалистами и лабораторно-инструментального исследования даже при отсутствии ранее выявленного нарушения со стороны какого-либо органа или системы.

Для количественной оценки тяжести отдаленных последствий нами использовалась шкала NCI CTC (National Cancer Institute Common Terminology Criteria) [12].

Таблица 1
Показания к наблюдению профильными специалистами для выявления и контроля за отдаленными последствиями противоопухолевой терапии
Table 1
Indications for monitoring by specialized specialists to identify and monitor the long-term effects of antitumor therapy

Специалист	Показания/риски	Кратность	Дополнительные методы обследования
Частая потребность			
Эндокринолог	– локализация и/или оперативное лечение опухоли в ХСО или пинеальной области; – облучение ЗЧЯ, ХСО, пинеальной области, краниальное, шейного или копчикового отдела позвоночника или КСО; – химиотерапия с использованием циклофосфамида, ифосфамида, бусульфана, мельфалана, цисплатина, карбоплатина, доксорубицина, прокарбазина; – ТКМ/ТПСК; – метаболический синдром; – длительное использование дексаметазона и преднизолона; – ожирение или белково-энергетическая недостаточность	1 раз в 6 месяцев	– гормональный статус; – УЗИ ЩЖ, малого таза или мошонки; – денситометрия; – костный возраст; – б/х крови; – электролиты; – гликолизированный гемоглобин
Лор/сурдолог	– локализация опухоли и/или оперативное лечение в проекции ММУ, ствола мозга, височных долей; – облучение ЗЧЯ; – химиотерапия с использованием цисплатина или высоких доз карбоплатина	1 раз в 6–12 месяцев	– аудиограмма; – тимпанограмма; – АСВП
Нейропсихолог	– оперативное вмешательство при опухоли головного мозга; – краниальное облучение; – интратекальное введение химиопрепаратов; – высокие дозы метотрексата	1 раз в 3–6 месяцев	– CANTAB; – Опросник Т. Ахенбаха; – бланковые методики
Диетолог	– ожирение или белково-энергетическая недостаточность	1 раз в 6–12 мес. или по показаниям	– антропометрия; – биоимпеданс; – основной обмен



Окончание таблицы 1

Специалист	Показания/риски	Кратность	Дополнительные методы обследования
Средняя потребность			
Нейрохирург	– шунтирующая операция в анамнезе	1 раз в 6–12 месяцев или по показаниям	– КТ; – УЗИ малого таза на наличие свободной жидкости
Стоматолог	– краниальное облучение или КСО в младшем возрасте; – химиотерапия с использованием алкилирующих препаратов, препаратов платины и метотрексат в высоких дозах; – ТКМ/ТПСК	1 раз в 6 месяцев	– ортограмма
Кардиолог	– локализация опухоли и/или оперативное лечение ствола мозга; – облучение ЗЧЯ или краниально; – метаболический синдром; – химиотерапия с использованием цисплатина, карбоплатина, ифосфамида, метотрексата; – ТКМ/ТПСК	1 раз в 12 месяцев	– ЭКГ; – ЭхоКГ; – холтер-мониторирование; – СМАД
Гастроэнтеролог	– облучение ската черепа; – длительное использование дексаметазона и преднизолона	1 раз в 12 месяцев или по показаниям	– УЗИ ОБП; – б/х крови; – копрограмма; – ФЭГДС
Низкая потребность – по показаниям			
Нефролог, ортопед, гинеколог, иммунолог, гематолог, андролог, уролог, психиатр			

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексный анализ структуры и тяжести поздних эффектов противоопухолевой терапии с учетом механизмов токсического воздействия у детей с опухолями ЦНС в анамнезе в зависимости от локализации опухоли в пределах ЦНС, методов терапии, возраста на момент начала заболевания и сроков от окончания лечения позволил выявить некоторые закономерности и особенности состояния здоровья для детей, перенесших лечение по поводу опухоли головного мозга, оценить структуру отдаленных проявлений токсичности перенесенной терапии и степени их выраженности.

Особое внимание следует обратить на тот факт, что очень значимое количество пациентов по месту жительства до поступления в наш центр не проходили адекватной оценки состояния их здоровья, поэтому значимая часть патологии со стороны различных органов и систем была официально задокументирована в нашем центре впервые, несмотря на наличие у этих пациентов явных клинических проявлений токсичности перенесенного лечения, что отражено на рис. 4.

Особенно значимые расхождения в частоте диагностики отдаленных последствий лечения выявлены со стороны состояния зубов (в 23,5 раза), опорно-двигательного аппарата (в 16,4 раза) и сердечно-сосудистой системы (в 12,5 раза).

Наиболее значимые для состояния здоровья отклонения по органам и системам, выявленные у данной группы пациентов, представлены в табл. 2.

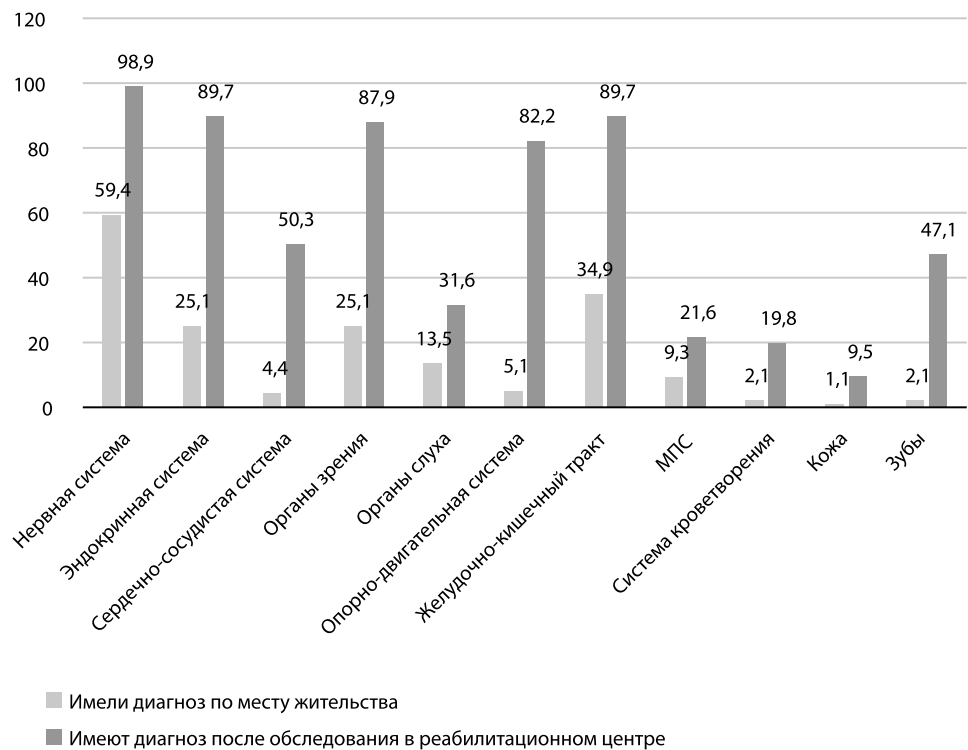


Рис. 4. Выявление токсических эффектов перенесенного лечения у пациентов с опухолями ЦНС (%) в зависимости от места наблюдения
Fig. 4. Identification of toxic effects of the treatment in patients with CNS tumors (%) depending on the place of observation

Таблица 2
Наиболее частые нозологические формы отдаленных осложнений терапии опухолей ЦНС у детей
Table 2
The most common nosological forms of long-term complications of CNS tumor therapy in children

Органы и системы	%
Нервная система	
Парезы	69,1
Атаксия	65,5
Нейропатии	25,4
Органы зрения	
Гиперметропия саккад	78,9
Косоглазие	27,3
ЧАЗН	20,1
Эндокринная система	
Дефицит витамина D	49,2
Ожирение	29,1
Гипотиреоз	32,7



Окончание таблицы 2

Органы и системы	%
Эндокринная система	
СТГ-дефицит	29,1
Гипокортицизм	10,0
Остеопения/остеопороз	9,1
Несахарный диабет	7,2
Органы слуха	
Нейросенсорная тугоухость	30,9
Опорно-двигательный аппарат	
Нарушение осанки / сколиоз	52,7
Плоскостопие	30,9
Контрактуры / тугоподвижность суставов	9,1
Сердечно-сосудистая система	
Дисфункция синусового узла	43,6
Синусовая аритмия	27,5
Кардиомиопатия	4,3
Органы пищеварения	
Запоры	34,8
Хронический гастродуоденит	29,1
Хроническая белково-энергетическая недостаточность	19,6
Рефлюкс	9,1
Нейропсихологическая сфера	
Нейрокогнитивные нарушения	89,9

Помимо значимого количества патологии со стороны различных органов и систем большинство пациентов по данным нейропсихологического обследования имели нейрокогнитивные нарушения различной степени выраженности. Наиболее значимы среди них нарушения краткосрочной и долговременной памяти, рабочей памяти, внимания (табл. 3).

Таблица 3
Проблемы памяти и внимания у пациентов, перенесших лечение по поводу опухолей ЦНС
Table 3
Problems with memory and attention in patients who undergoing treatment for the CNS tumors

Исследуемая функция	Показатель	Значение
Непосредственное воспроизведение	% правильных ответов	87,6
Отсроченное воспроизведение	% правильных ответов	79,4
Пространственная рабочая память	Стратегия (норма – 1, максимально плохо – 56)	34,4
	Средняя ошибка	45,6
	Количество запомненных элементов (норма 7)	5,1
Внимание	Общая успешность (норма 1)	0,9
	Количество правильных ответов (%)	70,1
	Количество ошибок	9,1
	Латентность (секунды)	423,4
	Средняя латентность	373

Для количественной оценки тяжести отдаленных последствий нами использовалась шкала NCI-CTC AE v.3.0 (Common Terminology Criteria). Эта версия представляет собой документ, в котором приведены объективные и субъективные проявления различных видов токсичности по 5 градациям: 0 – нет токсичности, 1 – слабая токсичность, 2 – умеренная токсичность, 3 – сильная токсичность и 4 – угрожающая жизни токсичность. Распределение пациентов по степени тяжести отдаленных последствий перенесенного лечения по шкале NCI-CTC v.3.0 представлено на рис. 5.

Как видно из рис. 5, не только наиболее частые, но и наиболее тяжелые проблемы со стороны различных органов у данной группы пациентов отмечались со стороны нервной и эндокринной системы и органов зрения. Высока также частота патологии со стороны опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта.

Междисциплинарная оценка суммарного вклада факторов воздействия на опухоль во время специального лечения в актуальное состояние ребенка с опухолью ЦНС со стороны наиболее страдающих органов и систем (нервной, эндокринной и

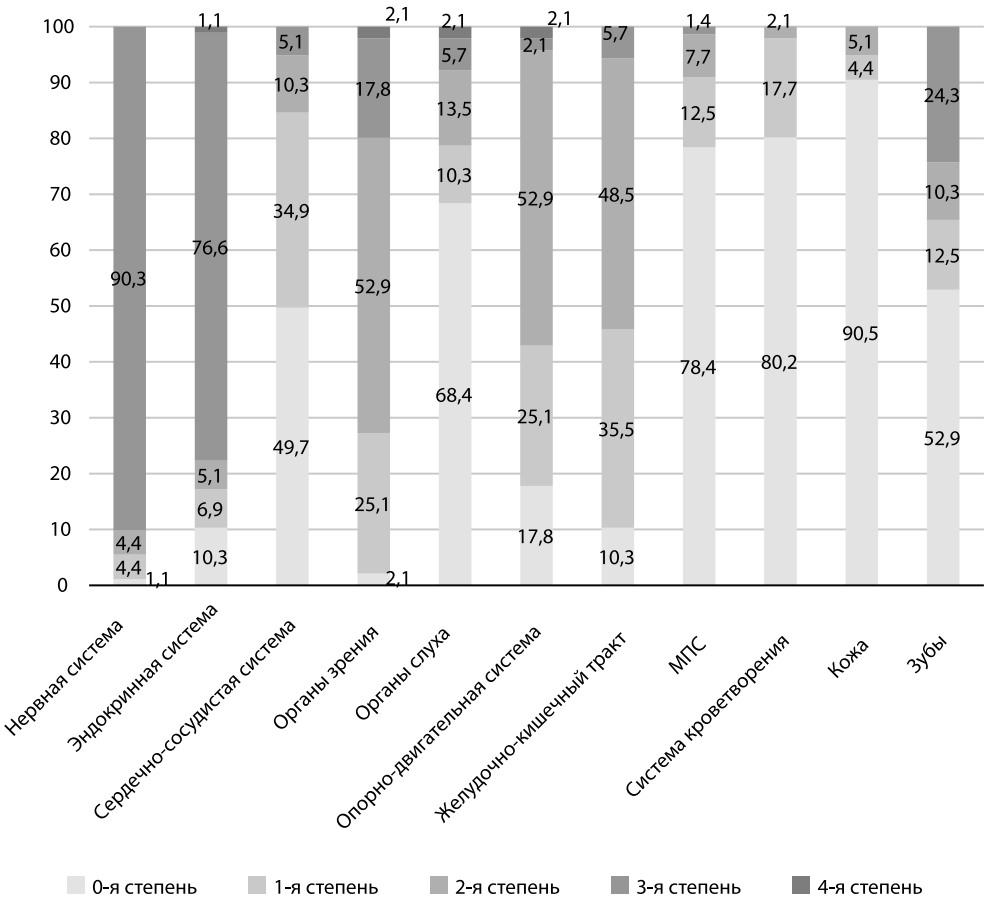


Рис. 5. Токсичность перенесенного лечения у пациентов с опухолями ЦНС по шкале NCI-CTC
Fig. 5. Toxicity of the transferred treatment in patients with CNS tumors according to the NCI-CTC scale



органов зрения) представлена на рис. 6. Чем больше методов специального лечения комбинируется между собой, тем выше становится риск поздних эффектов, в том числе развития вторичных опухолей.

Наиболее частыми (даже без учета когнитивных нарушений) являлись неврологические осложнения, что обусловлено как самим наличием опухоли в пределах головного мозга (в анамнезе или остаточной опухоли), так и оперативным вмешательством. На наличие эндокринологических осложнений в первую очередь оказывало влияние наличие в схеме лечения лучевой терапии. Использование в схеме терапии максимального числа лечебных опций приводило к максимальному токсическому эффекту. Тяжесть осложнений после монорадикотерапии обусловлено локализацией опухоли – все пациенты данной группы имели опухоль в стволе головного мозга. И так как, собственно, именно неврологические нарушения стали причиной обследования у этих пациентов, не получавших специального лечения, то именно они и сохранялись у этих детей.

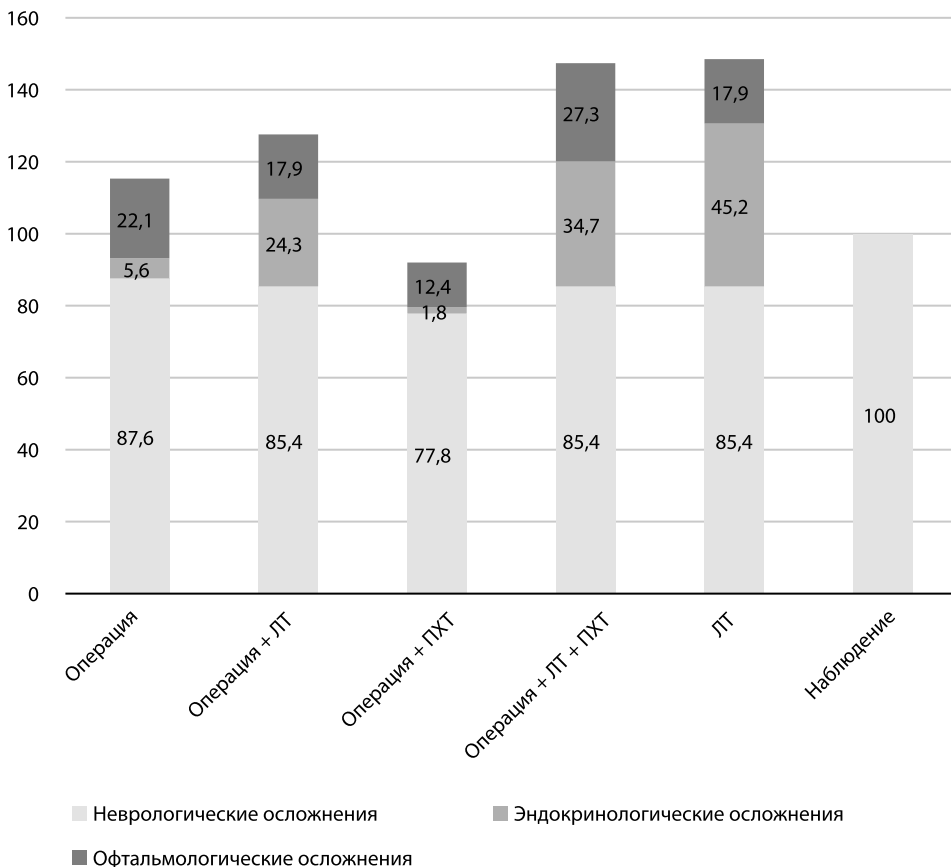


Рис. 6. Структура наиболее серьезных осложнений у опухолей ЦНС в зависимости от вида лечения (%)
Fig. 6. Structure of the most serious complications in CNS tumors depending on the type of treatment (%)

Оценка проблем со здоровьем детей с опухолями ЦНС после завершения специального лечения проводилась также в зависимости от локализации опухоли относительно намета мозжечка, сроков после завершения специального лечения, возраста на момент заболевания и степени злокачественности опухоли (рис. 7–10).

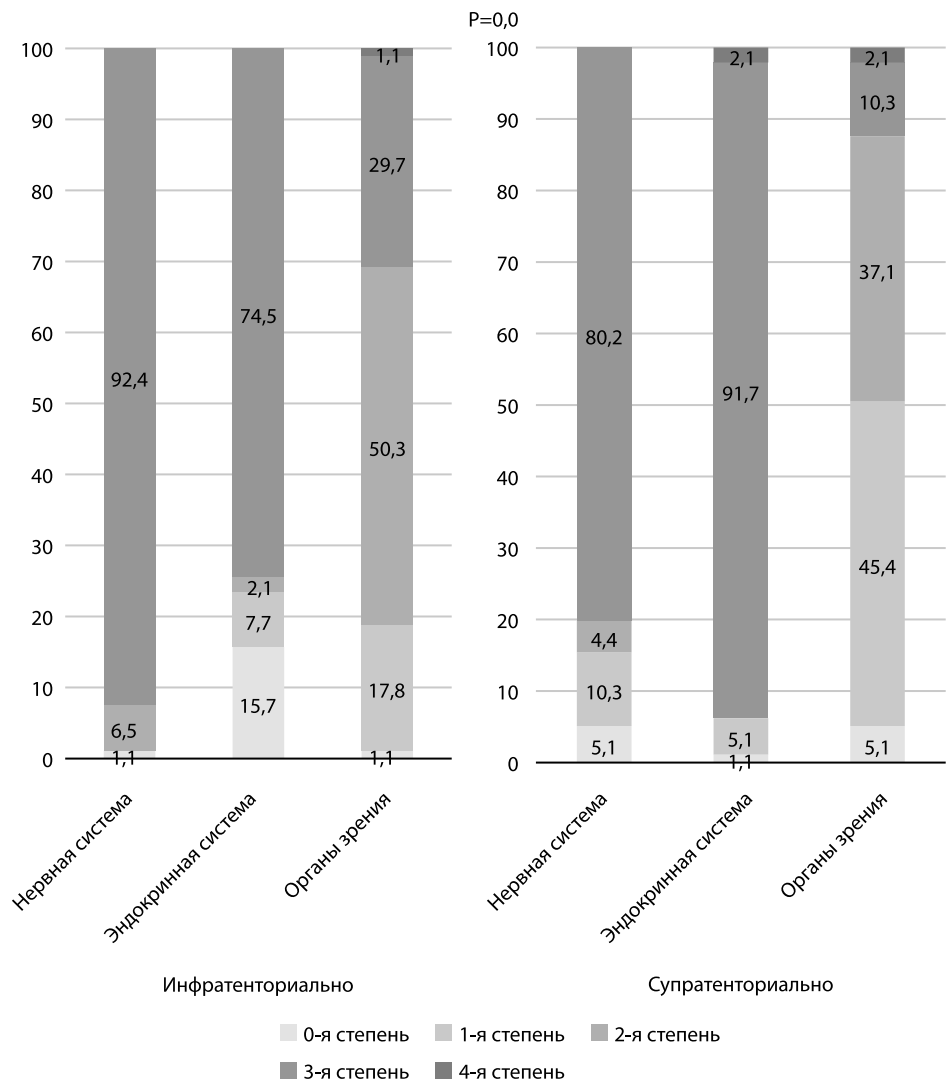


Рис. 7. Различия в видах токсичности терапии опухолей ЦНС в зависимости от локализации опухоли (%)
Fig. 7. Differences in the types of toxicity in CNS tumor depending on the localization of the tumor (%)



Хотя по частоте встречаемости основные осложнения со стороны органов и систем у пациентов с инфра- и супратенториальной локализацией в целом сходны, обращает на себя внимание более тяжелая степень выраженности эндокринных осложнений при супратенториальных новообразованиях, но меньшая тяжесть поражения со стороны нервной системы и органов зрения.

Аналогично и при разделении по длительности ремиссии структура основных осложнений меняется мало, что говорит о стойкости патологических процессов,

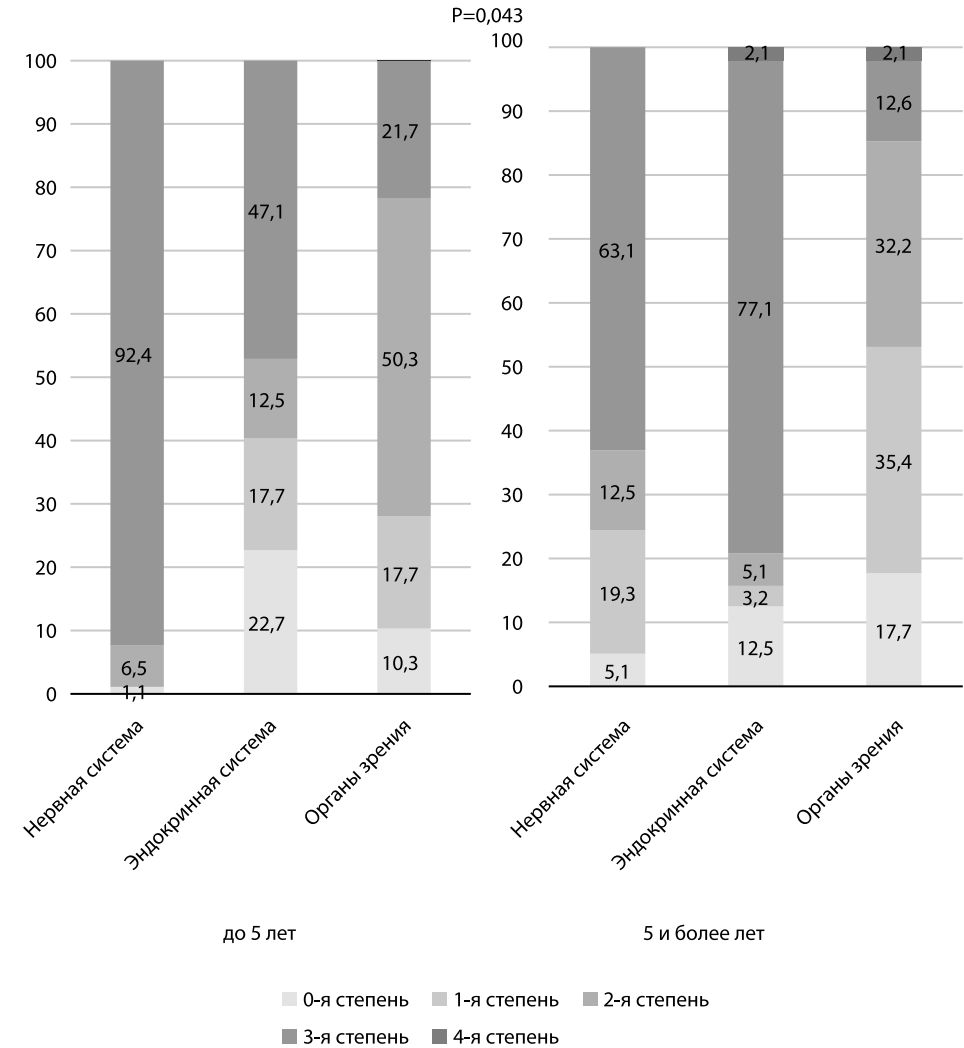


Рис. 8. Различия в видах токсичности терапии опухолей ЦНС в зависимости от сроков после завершения терапии (%)

Fig. 8. Differences in the types of toxicity in CNS tumor depending on the timing after completion of therapy (%)

вызванных перенесенным лечением, и необходимости длительного обсервационного периода для данной группы пациентов. Однако обращает на себя внимание явная положительная динамика тяжести нарушений со стороны нервной системы и органов зрения у пациентов, динамическое наблюдение у которых продолжительнее. Но при этом тяжесть эндокринной патологии с течением времени нарастает и все в большей степени требует медикаментозной коррекции.

Обращает на себя внимание, что частота патологии со стороны наиболее часто страдающих от отдаленных последствий органов и систем значительно отличается по частоте и тяжести токсических эффектов только со стороны эндокринной патологии в группах злокачественных опухолей (C71 по МКБ-10) и доброкачественных

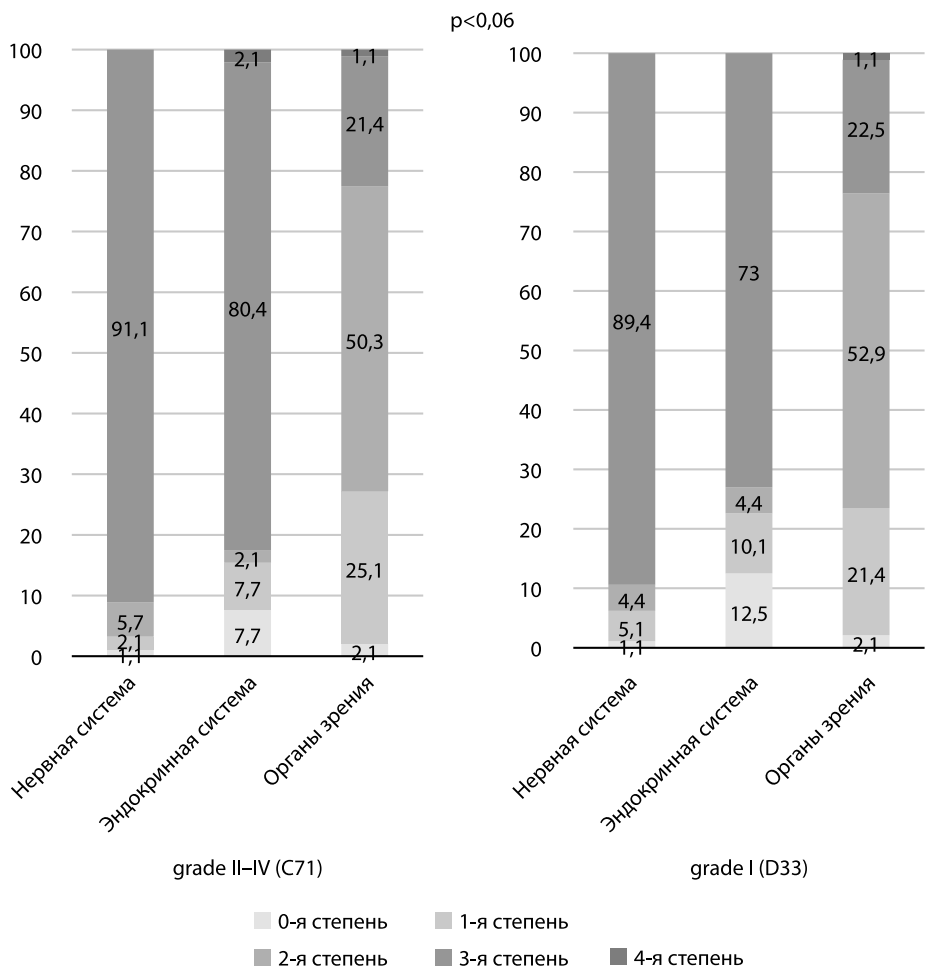


Рис. 9. Различия в видах токсичности терапии опухолей ЦНС в зависимости от степени злокачественности опухоли (%)
Fig. 9. Differences in the types of toxicity in CNS tumor depending on the degree of malignancy of the tumor (%)



новообразований (D33 по МКБ-10), что объясняется редким применением лучевой терапии в лечении второй группы пациентов ($p=0,06$, Mann – Whitney U-test). Отсутствие достоверности в различиях обусловлено недостаточным количеством пациентов в выборках.

В связи с относительно небольшим количеством пациентов, для разделения на группы по возрасту на момент начала лечения был выбран возраст 12 лет, так как именно в это время завершается формирование нервной системы и наступает период гормональной перестройки (пубертата) у большинства детей. Наибольшее

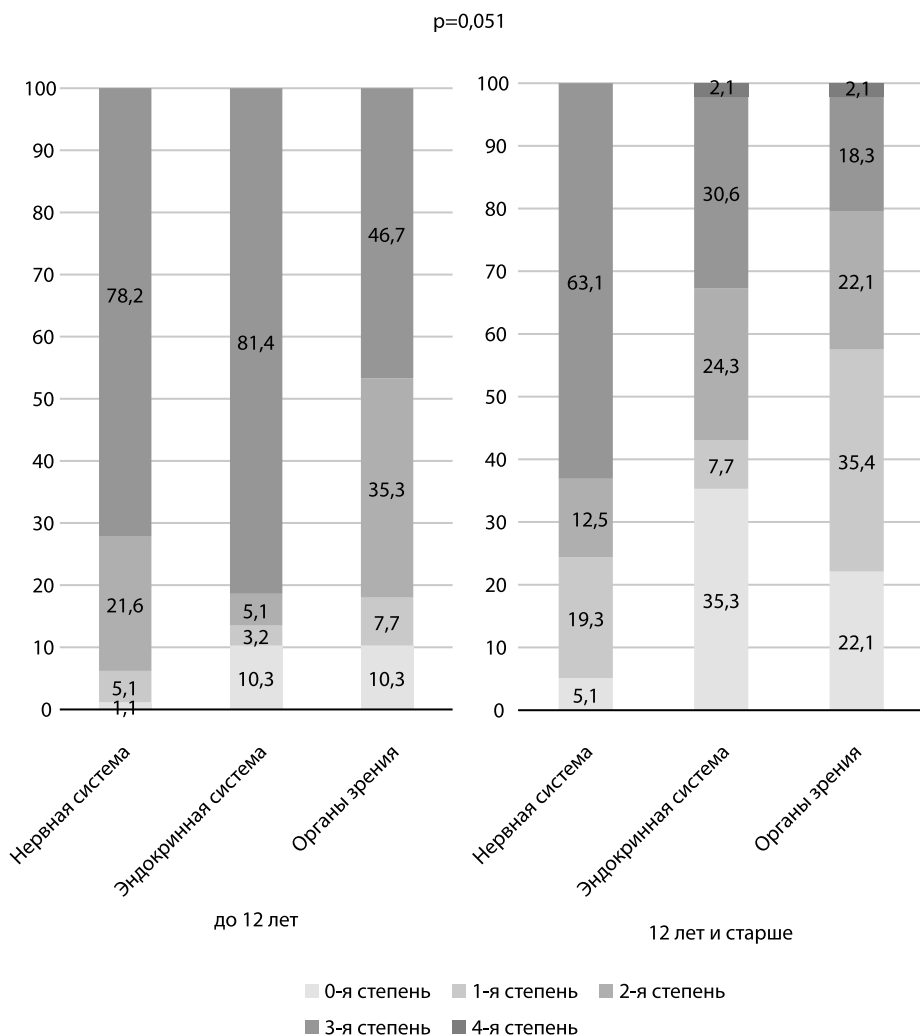


Рис. 10. Различия в видах токсичности терапии опухолей ЦНС в зависимости от возраста на момент заболевания (%)

Fig. 10. Differences in the types of toxicity in CNS tumor depending on the age at the time of the disease (%)

количество осложнений приходится на детей, начавших лечение до 12 лет. В этой группе значительно преобладают осложнения со стороны эндокринной системы и органов зрения, отмечается и большая степень их тяжести, что обусловлено более серьезным влиянием травмирующих методов лечения на незрелые органы и системы.

Наши результаты показали, что пациенты, излеченные в детстве от опухолей головного мозга или находящиеся в стадии стабилизации болезни без необходимости использовать специальные методы лечения, длительно, а возможно и пожизненно нуждаются в наблюдении скоординированной междисциплинарной команды врачей-специалистов для своевременного выявления и коррекции отдаленных последствий противоопухолевой терапии, что абсолютно согласуется с рекомендациями ведущих мировых центров по лечению онкологических заболеваний у детей [5, 6, 10].

В первую очередь это дети, начавшие лечение в возрасте до 12 лет и получавшие два и более вида противоопухолевой терапии, хотя наибольший вклад в травмирующее воздействие противоопухолевого лечения вносит обычно хирургический этап. Основными специалистами, требующимися для длительного сопровождения таких пациентов даже после снятия с наблюдения у онколога согласно срокам динамического наблюдения, указанного в большинстве протоколов, являются невролог, окулист, эндокринолог и нейропсихолог. Выявление отдаленных последствий противоопухолевого лечения требует помимо командного подхода серьезной диагностической базы.

Доброкачественный характер опухоли не является залогом более легких течения и степени выраженности отдаленных эффектов противоопухолевого лечения.

Недостаточное внимание со стороны узких специалистов по месту жительства ребенка приводит к поздней диагностике и началу коррекции отдаленных последствий противоопухолевого лечения, что в свою очередь наносит вред здоровью ребенка и ведет к ухудшению качества его жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fahmideh M.A., Scheurer M.E. (2021) Pediatric Brain Tumors: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, and Future Directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 30 (5), pp. 813–821.
2. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H. (2019) CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol*, 21, pp. 1–100.
3. Bleyer W.A. (1990) The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin.*, 40 (6), pp. 355–67.
4. De Moor J.S., Mariotto A.B., Parry C. (2013) Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 22 (4), pp. 561–70.
5. Tallen G., Resch A., Calaminus G. (2015) Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *Eur J Paediatr Neurol.*, 19, pp. 619–39.
6. Gupta P., Jalali R. (2017) Long-term Survivors of Childhood Brain Tumors: Impact on General Health and Quality of Life. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 17 (12): 99.
7. Wilson C.L., Gawade P.L., Ness K.K. (2015) Impairments that Influence Physical Function among Survivors of Childhood Cancer. *Children (BASEL)*, pp. 1–36.
8. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N. (2016) Approach for Classification and Severity Grading of Long-term and Late-Onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention*, pp. 5–16.
9. Szulc-Lerch K.U., Timmons B.W., Bouffet E. (2018) Repairing the brain with physical exercise: Cortical thickness and brain volume increases in long-term pediatric brain tumor survivors in response to a structured exercise intervention. *Neuroimage Clin.*, 18, pp. 972–985.
10. Hudson M.M., Bhatia S., Casillas J. (2021) Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics*, 148 (3): e2021053127. doi: 10.1542/peds.2021-053127
11. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Available at: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf
12. National Cancer Institute Common toxicity Criteria, Version 2.0. June 1, 1999. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf