Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 7 (2021) 222-229

RESEARCH ON CLINICAL FEATURES, MAGNETIC RESONANCE, CHARACTERISTICS OF SOME BIOMARKERS AND INITIAL TREATMENT RESULTS OF HIGH GRADE OF GLIAL CELL TUMORS

Tran Anh Duc[1,*], Nguyen Van Ba[1], Nguyen Duc Lien[2]

[1]*Military Hospital 103 - 261 Phung Hung, Ha Dong, Hanoi, Vietnam*
[2]*K Hospital - 30D Cau Buou, Tan Trieu, Thanh Tri, Hanoi, Vietnam*

Received 19/08/2021
Revised 23/09/2021; Accepted 01/11/2021

ABSTRACT

Objectives: To investigate the clinical characteristics, magnetic resonance, P53 gene mutation, IDH of grade III and IV of glial cell tumors with the indication for surgery combined with radiotherapy and chemotherapy. Initial assessment of treatment results for high-level diabetic cancer.

Subjects and research methods: Patients with high grade of glial cell tumors undergo surgery, histopathology diagnosis, immunohistochemistry to identify mutations (IDH, p53, MGMT) and radiotherapy and chemotherapy incorporated at K hospital. Tumor and combined chemotherapy. Evaluation of clinical symptoms at admission, tumor characteristics on magnetic resonance film, initial results after tumor removal surgery and based on the Karnofski scale to assess the patient's previous nervous system rehabilitation and after surgery.

Results: Average age 45 ± 15.7, ratio male/female = 32/19. The main reasons for hospital admission of the patient were headache, hemiplegia, and epilepsy. Magnetic resonance imaging showed that most tumors have clear boundaries, mixed structure, heterogeneous signals, strong drug infiltration after injection, with cerebral edema around tumors but little surrounding invasion, no calcification or bleeding. The results of surgical treatment showed that over 90% of the patients were all taken and the majority of tumors were removed, the postoperative Karnofsky score increased more than before surgery, but the difference was not statistically significant.

Conclusion: Patients with high grade of glial cell tumors have the main clinical symptoms of intracranial hypertension syndrome, characterized by well-defined, mixed-structure tumors. less invasive around. Surgical treatment for the majority of tumors showed an improvement in postoperative nervous system function.

Keywords: High grade of glial cell tumors, initial treatment results.

*Corressponding author
Email address: trananhducb9@gmail.com
Phone number: (+84) 988 879 85
https://doi.org/10.52163/yhc.v62i7.237

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CỘNG HƯỞNG TỪ, ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ DẤU ẤN SINH HỌC VÀ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO THẦN KINH ĐỆM BẬC CAO

Trần Anh Đức[1,*], Nguyễn Văn Ba[1], Nguyễn Đức Liên[2]

[1]Bệnh viện Quân Y 103 - 261 Phùng Hưng, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam
[2]Bệnh viện K - 30Đ Cầu Bươu, Tân Triều, Thanh Trì, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 19 tháng 08 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 23 tháng 09 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 01 tháng 11 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cộng hưởng từ, đột biến gen P53, IDH của u não tế bào thần kinh đệm độ III, IV có chỉ định phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị. Đánh giá bước đầu kết quả điều trị UTBTKĐ bậc cao.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu trên 51 bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm bậc cao được phẫu thuật, chẩn đoán mô bệnh học, làm hóa mô miễn dịch để xác định đột biến (IDH, p53, MGMT) và điều trị hóa xạ trị phối hợp tại Bệnh viện K. Đánh giá triệu chứng lâm sàng lúc vào viện, đặc điểm khối u trên phim cộng hưởng từ, kết quả ban đầu sau phẫu thuật lấy u và dựa trên thang điểm Karnofski để đánh giá sự hồi phục chức năng hệ thần kinh của bệnh nhân trước và sau mổ.

Kết quả: Tuổi trung bình 45 ± 15,7, tỷ lệ nam/nữ =32/19. Lí do vào viện chính của bệnh nhân là nhức đầu, yếu liệt nửa người, động kinh. Hình ảnh phim chụp cộng hưởng từ cho thấy phần lớn các khối u có ranh giới rõ, cấu trúc hỗn hợp, tín hiệu không đồng nhất, ngấm thuốc mạnh sau tiêm, có phù não quanh u nhưng ít có xâm lấn xung quanh, không có vôi hóa hay chảy máu. Kết quả điều trị phẫu thuật cho thấy trên 90% số bệnh nhân được lấy toàn bộ và lấy phần lớn u, điểm Karnofsky sau mổ tăng hơn so với trước mổ, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm bậc cao có các triệu chứng lâm sàng chính của hội chứng tăng áp lực nội sọ, hình ảnh cộng hưởng từ đặc trưng là các khối u có ranh giới rõ, cấu trúc hỗn hợp, ít xâm lấn xung quanh. Điều trị phẫu thuật lấy phần lớn khối u cho thấy có sự cải thiện các về chức năng hệ thần kinh sau mổ.

Từ khóa: U tế bào thần kinh đệm bậc cao, kết quả điều trị ban đầu.

*Tác giả liên hệ
Email: trananhducb9@gmail.com
Điện thoại: (+84) 988 879 85
https://doi.org/10.52163/yhc.v62i7.237

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào thần kinh đệm là một loại u não nguyên phát của hệ thần kinh trung ương chiếm khoảng 27% các u nội sọ và 80% các khối u ác tính ở não, có tới 75% số UTBTKĐ xuất phát từ tế bào hình sao, trong đó UTBTKĐ bậc cao chiếm tới 78% [1] [2]. Đây là những u không đồng nhất xuất phát từ tế bào thần kinh đệm, phát triển chủ yếu từ dòng sao bào đệm (Astrocytoma), tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma) và tế bào ống nội tủy (Ependynoma).

Việc điều trị bệnh là sự phối hợp nhiều phương pháp (đa mô thức) gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, miễn dịch. Hiện nay phẫu thuật, xạ trị và hóa trị vẫn là những phương pháp cơ bản. Trong đó phẫu thuật lấy u là phương pháp quan trọng nhất, với mục đích giải phóng chèn ép, loại bỏ tối đa khối u, khẳng định chẩn đoán giải phẫu bệnh, làm hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử giải trình tự gen xác định các dấu ấn sinh học [2]. Xạ trị và hóa trị là hai phương pháp điều trị phối hợp, nhằm tiêu diệt những tế bào u còn lại và hạn chế sự tái phát của u. Để làm cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về đánh giá kết quả của các biện pháp điều trị ở bệnh nhân chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

- Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cộng hưởng từ, đột biến gen P53, IDH của u não tế bào thần kinh đệm độ III, IV có chỉ định phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị.

- Đánh giá bước đầu kết quả điều trị UTBTKĐ bậc cao.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân U tế bào thần kinh đệm bậc cao được phẫu thuật, chẩn đoán mô bệnh học, làm hóa mô miễn dịch, xét nghiệm sinh học phân tử giải trình tự gen để xác định đột biến (IDH, p53, MGMT) và điều trị hóa xạ trị phối hợp tại Bệnh viện K.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện K trung ương (cơ sở Tân Triều) trong thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2020.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu không đối chứng.

- Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện

2.2.2. Các biến số nghiên cứu và các tiêu chí đánh giá

** Đặc điểm lâm sàng, cộng hưởng từ, một số dấu ấn hóa mô miễn dịch*

- Lý do vào viện: đau đầu, nôn, yếu liệt tay chân, ý thức xấu đi….

- Triệu chứng lâm sàng

Tri giác: theo thang điểm Glasgow

Hội chứng tăng áp lực nội sọ, triệu chứng thần kinh khu trú, rối loạn tâm thần, động kinh

- Đặc điểm khối u trên phim cộng hưởng từ

- Đặc điểm về một số dấu ấn sinh học khi nhuộm hóa mô miễn dịch: IDH, P53.

** Biến số đánh giá kết quả điều trị bước đầu*

- Đường mổ, thời gian phẫu thuật, kết quả lấy u

- Thang điểm Karnofsky sau mổ

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phầm mềm Excel 2016 và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng các thuật toán thống kê

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 51 bệnh nhân trong thời gian từ 01/2019 đến 12/2020 tại Bệnh viện K (cơ sở Tân Triều) chúng tôi rút ra một số kết quả nghiên cứu như sau:

Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 46,04 ±14,50 tuổi, trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 đến 49 tuổi chiếm 29,4% và tuổi mắc bệnh thấp nhất là 8 tuổi, tuổi cao nhất là 71. Đồng thời trong nghiên cứu của chúng tôi gặp nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ tương ứng là 62,7% (32 bệnh nhân) so với 37,3% (19 bệnh nhân) (tỉ lệ 1,6:1,0).

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Lý do vào viện của bệnh nhân

Lý do vào viện	Số bệnh nhân (n=51)	Tỷ lệ (%)
Mờ mắt	0	0,0
Nhức đầu	44	86,3
Liệt, yếu nửa người, hoặc một chi	7	13,7
Rối loạn thăng bằng	1	2,0
Chấn thương sọ não	0	0,0
Hôn mê, lơ mơ	0	0,0
Động kinh	9	17,6
Rối loạn tâm thần	1	2,0
Rối loạn trí nhớ	3	5,9

Nhận xét: Lý do vào viện của bệnh nhân nghiên cứu là nhức đầu (86,3%), liệt, yếu nửa người hoặc một chi (13,7%), động kinh (17,6%). Ngoài ra một số ít bệnh nhân vào viện vì lí do rối loạn tâm thần, rối loạn trí nhớ.

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhức đầu	45	88,2
Chóng mặt	14	27,5
Rối loạn trí nhớ	2	3,9
Yếu, liệt nửa người	10	19,6
Động kinh	2	3,9
Liệt dây thần kinh sọ não	1	2,0
Buồn nôn, nôn	7	13,7
Giảm thị lực	1	2,0
Rối loạn tâm thần	2	3,9
Rối loạn ngôn ngữ	1	2,0
Rối loạn tiểu tiện	0	0,0
Hôn mê	0	0,0

Nhận xét: Tại thời điểm nhập viện, triệu chứng lâm sàng được ghi nhận phổ biến là nhức đầu (88,2%), chóng mặt (27,5%), yếu liệt nửa người (19,6%), buồn nôn và nôn (13,7%). Ngoài ra một số triệu chứng lâm sàng khác gặp với tỉ lệ ít hơn như rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần, rối loạn ngôn ngữ, giảm thị lực và biểu hiện của liệt dây thần kinh sọ não.

Bảng 3. Điểm Karnofski của đối tượng nghiên cứu khi vào viện

Thang điểm Karnofski	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhóm I (100-80)	10	19,6
Nhóm II (70-60)	36	70,6
Nhóm III (50-40)	5	9,8
Nhóm IV (30-0)	0	0,0
Tổng	51	100,0
±SD	66,7 ± 9,9	

Nhận xét: Điểm Karnofski của đối tượng nghiên cứu khi vào viện chủ yếu ở nhóm I (19,6%) và nhóm II (70,6%). Chỉ có 5 bệnh nhân (9,8%) thuộc nhóm III. Điểm Karnofski trung bình của bệnh nhân là 66,7 ± 9,9.

Bảng 4. Vị trí khối u (n=51)

Vị trí	Số lượng	Tỷ lệ(%)
Thùy trán	16	31,3
Thùy đỉnh	3	5,9
Thùy thái dương	15	29,4
Thùy chẩm	2	3,9
Hỗn hợp	15	29,4
Đồi thị	0	100,0

Nhận xét: Vị trí khối u hay gặp nhất là thùy trán (31,3%) và thùy thái dương (29,4%), vị trí hỗn hợp chiếm 29,4%. Số ít bệnh nhân có khối u ở thùy đỉnh, thùy chẩm. Không có bệnh nhân nào có khối u ở vùng đồi thị.

Bảng 5. Đặc điểm của khối u trên hình ảnh MRI

Hình ảnh u trên phim MRI		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Ranh giới khối u	Ranh giới rõ	12	76,5
	Ranh giới không rõ	39	23,5
Tín hiệu	Đồng nhất	7	13,7
	Không đồng nhất	44	86,3
Cấu trúc	Đặc	7	13,7
	Hỗn hợp	44	86,3
Mức độ ngấm thuốc	Mạnh	21	41,2
	Vừa	13	25,5
	Ít	15	29,4
	Không ngấm	2	3,9

Hình ảnh u trên phim MRI		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Phù não quanh khối u	Có	43	84,3
	Không	8	15,7
Xâm lấn vùng thân não	Có	3	5,9
	Không	48	94,1
Thời gian T1W1	Tăng tín hiệu	5	9,8
	Giảm tín hiệu	29	56,7
	Đồng tín hiệu	17	33,3
Thời gian T2W1	Tăng tín hiệu	36	51,0
	Giảm tín hiệu	6	31,4
	Đồng tín hiệu	9	17,6
Vôi hóa	Có	2	3,9
	Không	49	96,1
Chảy máu	Có	10	19,6
	Không	41	80,4

Nhận xét: Trên hình ảnh phim MRI cho thấy phần lớn khối u đều có ranh giới không rõ (76,5%), tín hiệu không đồng nhất và cấu trúc hỗn hợp (86,3%), phần lớn các khối u có mức độ ngấm thuốc mạnh (41,2%), phù não quanh u (84,3%), ít có xâm lấn xung quanh (94,1%) và không có vôi hóa, chảy máu. Trên thời gian T1W1 chủ yếu là hình ảnh giảm tín hiệu trong khi trên thời gian T2W2 phần lớn khối u có hình ảnh tăng tín hiệu.

Kết quả về dấu ấn hóa mô miễn dịch ở những bệnh nhân nghiên cứu cho thấy có 19/51 bệnh nhân có kết quả IDH1 dương tính (37,3%) và có 18/51 bệnh nhân có kết quả P53 dương tính (35,3%).

3.2. Đánh giá bước đầu kết quả điều trị UTBTKĐ bậc cao

Toàn bộ bệnh nhân đều được mổ xuyên nhu mô não, trong đó qua nhu mô não thùy trán là chủ yếu với 26 bệnh nhân (51,0%), vỏ não thùy thái dương – chẩm 12 bệnh nhân (23,5%), võ não thùy thái dương chiếm 11,8%; vỏ não thùy đỉnh 04 bệnh nhân (7,8%), vỏ não thùy chẩm 03 bệnh nhân (5,9%).

**** Kết quả lấy u***

Bảng 6. Kết quả lấy u sau mổ

Kết quả lấy u	Số lượng	Tỉ lệ
Mổ lấy toàn bộ u	30	35,3
Mổ lấy gần hết u	18	58,8
Mổ lấy 1 phần u	3	5,9

Nhận xét:

Mổ lấy gần hết u thực hiện được cho 18 bệnh nhân (35,3%), mổ lấy gần hoàn toàn u ở 30 bệnh nhân (58,8%), và lấy một phần u ở 03 bệnh nhân (5,9%), không bệnh nhân nào không lấy được u hoặc là chỉ sinh thiết.

**** Đánh giá chức năng hệ thần kinh trước và sau mổ***

Bảng 7. Kết quả theo thang điểm Karnofski trước - sau mổ

Điểm Karnofski	Trước mổ	Sau mổ
Nhóm I	5 (9,8)	21 (41,2)
Nhóm II	36 (70,6)	18 (35,3)
Nhóm III	10 (19,6)	12 (23,5)
Tổng	51 (100,0)	51 (100,0)
±SD	66,67 ± 9,93	68,24 ± 14,79
p	0,467	

Nhận xét:

Sự hồi phục chức năng thần kinh trước và sau phẫu thuật của các nhóm dựa trên thang điểm Karnofski cho thấy, sau phẫu thuật, có sự tăng tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm I, nhóm III và giảm tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm II. Điểm trung bình Karnofski sau mổ cao hơn so với trước mổ, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 46,04 ±14,50 tuổi, trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 đến 49 tuổi chiếm 29,4% và tuổi mắc bệnh thấp nhất là 8 tuổi, tuổi cao nhất là 71. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, trong đó trung vị tuổi u sao bào độ cao thường là 40 tuổi [3] [4]. Theo nghiên cứu của Lê Tuấn Anh, tuổi trung vị của u sao bào là 40, còn theo nghiên cứu của Fisher, tuổi trung vị của u sao bào độ cao cũng là 40 [5]. Đồng thời trong nghiên cứu của chúng tôi gặp nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ tương ứng là 62,7% so với 37,3% (tỉ lệ 1,6:1,0). Các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, mặc dù tỉ lệ nam/nữ có khác nhau giữa các nghiên cứu nhưng các tỉ lệ này đều cho thấy u sao bào độ cao thường gặp ở nam nhiều hơn nữ [6], [7].

Trong nghiên cứu này, tại thời điểm nhập viện, triệu chứng lâm sàng được ghi nhận phổ biến là nhức đầu (88,2%), chóng mặt (27,5%), yếu liệt nửa người (19,6%), buồn nôn và nôn (13,7%). Về vị trí khối u, nghiên cứu của chúng tôi, phù hợp với nghiên cứu của Lê Tuấn Anh về u sao bào với vị trí u thường gặp nhất là thùy thái dương (29,7%), thùy trán (20,8%), thùy đỉnh (17,8%) [8].

Kết quả mổ lấy u cho thấy đa số mổ lấy toàn bộ u thực hiện được cho 30 bệnh nhân (58,8%), mổ lấy gần hết u ở 18 bệnh nhân (35,3%), và lấy một phần u ở 03 bệnh nhân (5,9%), không bệnh nhân nào không lấy được u. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Stupp, tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật viên ghi nhận lấy một phần u (lấy <50% thể tích u) là 61%, lấy phần lớn u (lấy >50% thể tích u) là 39% [6], nghiên cứu của Senft thì tỉ lệ bệnh nhân được lấy phần lớn u là 68% [9].

Đánh giá toàn trạng bệnh nhân khi khám lại dựa vào thang điểm Karnofsky, cho thấy: Sự hồi phục chức năng thần kinh trước và sau phẫu thuật của các nhóm dựa trên thang điểm Karnofski cho thấy, sau phẫu thuật, có sự tăng tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm I, nhóm III và giảm tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm II. Điểm trung bình Karnofski sau mổ cao hơn so với trước mổ, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Bệnh nhân đến viện với tình trạng toàn thân tốt (Kamofsky 90-100) sẽ mang lại kết quả điều trị tốt hơn bệnh nhân đến viện với tình trạng toàn thân kém. Những bệnh nhân đến viện với tình trạng toàn thân nặng thường gặp ở các khối u có kích thước lớn gây chèn ép, xâm lấn các vùng chức năng quanh u, lúc này phẫu thuật lấy bỏ tối đa khối u là rất hạn chế do e ngại những tai biến trong mổ cũng như các di chứng nặng nề về sau.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 51 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 46 tuổi, nhóm tuổi chủ yếu là từ 40-50 tuổi, nam giới chiếm đa số bệnh nhân. Lí do vào viện chính của bệnh nhân là nhức đầu, yếu liệt nửa người, động kinh… Thời gian chẩn đoán bệnh muộn, đa số được chẩn đoán từ 6 đến 12 tháng sau khi có biểu hiện lâm sàng. Hình ảnh phim

chụp cộng hưởng từ cho thấy phần lớn các khối u có ranh giới rõ, cấu trúc hỗn hợp, tín hiêu không đồng nhất, ngấm thuốc mạnh sau tiêm, có phù não quanh u nhưng ít có xâm lấn xung quanh, không có vôi hóa hay chảy máu. Kết quả điều trị phẫu thuật cho thấy trên 90% số bệnh nhân được lấy toàn bộ và lấy phần lớn u, điểm Karnofsky sau mổ tăng hơn so với trước mổ, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Ostrom QT, Liao P, Stetson LC et al., Epidermiology of glioblastoma and trends in Glioblastoma Survivorship. In: (eds) Brem S, Abdullah K.G, Glioblastoma, Elsevier, 2017; chapter 2: 11- 19

[2] Sarkar A, Chiocca EA, Glioblastoma and malignan astocytoma. In: (eds) Kaye AH, Laws ER, Brains Tumors- An Encyclopedic Approach, Saunders Elseviers, 2012; 21: 384 – 407.

[3] DeVita Jr VT, Hellman S, Steven A, Principles and practice of oncology, 7 ed. JB Lippincott, Philadelphia, 2005.

[4] Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ, Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States 1985-1999, Neuro Oncol, 2006; 8: 27-37.

[5] Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al., Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin, 2007; 25: 867-890.

[6] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, N Engl J Med, 205; 352: 987-996.

[7] Jennifer H, John O, Holly N, et al., Chemoirradiation for Glioblastoma Multiforme: The National Cancer Institute Experience, Plos One, 2013; 8 (8): 11-18.

[8] Anh LT, Hoang NNB, Results of radiotherapy for astrocytoma after surgery by accelerator at Cho Ray Oncology Center. Presented at Conference on scientific and technical activities Cho Ray Hospital in HCM city, Vietnam, 2012.

[9] Senft C, Bink A, Franz K, et al., Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial, Lancet Oncol, 2011; 12 (11): 997-1003.