



Талабаев М.В., Соловьева А.Ю.✉, Свинковская Т.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Опухоли функционально значимых отделов коры больших полушарий у детей: симптомы, степень злокачественности и объем неоплазмы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Талабаев М.В. – концепция, редактирование, обзор литературы, написание статьи; Соловьева А.Ю. – построение и расчет данных для статистического анализа, редактирование, иллюстрации; Свинковская Т.В. – анализ электроэнцефалографических данных, иллюстрации.

Подана: 11.02.2024

Принята: 12.03.2024

Контакты: hannasalayueva@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить клинические проявления первичных опухолей головного мозга, расположенных в функционально значимых отделах коры больших полушарий головного мозга, в зависимости от степени их злокачественности и объема неоплазмы.

Материалы и методы. В исследование включены все пациенты детского возраста, проходившие обследование и лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2013 по 2022 г. с первичными опухолями головного мозга, расположенными в функционально значимых отделах коры больших полушарий головного мозга. В статье проведен статистический анализ клинических проявлений опухолей функционально значимых отделов коры головного мозга в зависимости от степени злокачественности и объема опухоли. Также изучены энцефалографические данные при новообразованиях, сопровождающихся эпилепсией.

Результаты. В процессе исследования получены данные о том, что на момент хирургического лечения низкокзлокачественные новообразования были меньшего объема по сравнению с высокозлокачественными ($p_{\text{Манна - Уитни}} < 0,0001$), для которых были более характерны общемозговые (53,8%) и очаговые симптомы (61,5%). Эпилепсия чаще развивается при низкокзлокачественных опухолях (89,4%).

Заключение. Наиболее типичным симптомом опухолей функционально значимых областей коры головного мозга является эпилепсия. На момент первичной диагностики высокозлокачественные неоплазмы имеют значительно больший объем и для них характерны общемозговые и очаговые симптомы, в то время как значительно меньшие по объему низкокзлокачественные опухоли являются более эпилептогенными.

Ключевые слова: неоплазма, детская нейрохирургия, функционально значимые области, злокачественность, объем опухоли



Talabaev M., Salauyeva A.✉, Svinkovskaya T.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Tumors of Eloquent Brain Areas in Children: Symptoms, Degree of Malignancy and Volume of Neoplasm

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Talabaev M. – concept, editing, literature review, article writing; Salauyeva A. – construction and calculation of data for statistical analysis, editing, illustrations; Svinkovskaya T. – analysis of electroencephalographic data, illustrations.

Submitted: 11.02.2024

Accepted: 12.03.2024

Contacts: hannasalayueva@gmail.com

Abstract

Purpose. To study clinical manifestations of primary brain tumors located in eloquent brain areas, depending on the degree of their malignancy and the volume of neoplasm.

Materials and methods. The study included pediatric patients who underwent examination and treatment at the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery from 2013 to 2022 with primary brain tumors located in eloquent brain areas. A statistical analysis of clinical manifestations of tumors of eloquent brain areas, depending on the degree of malignancy and tumor volume was carried out. Encephalographic findings in neoplasms associated with epilepsy have also been studied.

Results. In the course of the study, data were obtained on the fact that at the time of the surgery low-grade malignant tumors were smaller in volume compared to high-grade tumors ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0.0001$), which were more characterized by general cerebral (53.8%) and focal symptoms (61.5%). Epilepsy was more frequent in low-grade tumors (89.4%).

Conclusion. The most typical symptom of tumors of eloquent brain areas is epilepsy. At the time of initial diagnosis, high-grade tumors have a significantly larger volume and are characterized by general cerebral and focal symptoms, while significantly smaller low-grade tumors are more epileptogenic.

Keywords: neoplasm, pediatric neurosurgery, eloquent brain areas, malignancy, tumor volume

■ ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы являются наиболее распространенным типом солидных опухолей в педиатрии и ведущей причиной смертности от рака в детском возрасте [1, 2]. Знание первых симптомов заболевания и их особенностей в зависимости от степени злокачественности помогает своевременно направить пациента на магнитно-резонансную томографию (МРТ), установить диагноз и начать необходимое лечение. При высокозлокачественных опухолях своевременность этих мероприятий определяет прогноз для жизни пациента, при низкозлокачественных – во многом сохраняет качество жизни.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических проявлений первичных опухолей головного мозга (ГМ), расположенных в функционально значимых отделах (ФЗО) коры больших полушарий ГМ, в зависимости от степени их злокачественности и объема неоплазмы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование, включающее всех пациентов детского возраста, проходивших обследование и лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2013 по 2022 г., с первичными опухолями ГМ, расположенными в ФЗО коры больших полушарий ГМ. К ФЗО коры ГМ относили отделы коры ГМ, отвечающие за функцию движения (поля Бродмана 1, 2, 3, 4, 6), речи (поля Бродмана 44, 45, 22, 39, 40) и зрения (поля Бродмана 17, 18, 19). В исследование включено 60 пациентов в возрасте 0,68 до 17,6 года, медиана возраста 11,8 (6,47–15,56) года, 31 (51,6%) мужского пола и 29 (48,4%) женского. Из них 47 (78,3%) пациентов с низкоквалифицированными опухолями (НЗО) и 13 (21,7%) с высококвалифицированными опухолями (ВЗО).

Стандартом диагностики была МРТ, которая проводилась на томографах GE 1,5 и 3.0. Протоколы исследования включали сагиттальный и аксиальный T1 без контраста, аксиальный FLAIR, T2, диффузия с картами ADC, осевой GRE, SWAN, DTT-последовательность и три плоскостные постконтрастные последовательности T1.

Для измерения объема опухоли пользовались формулой, принятой для расчета объема опухолей эллипсоидной формы [2]:

$$V = 4/3 \text{ ПИ} \times A \times B \times C \text{ в см}^3,$$

где A – половина длины опухоли, B – половина ширины, C – половина толщины.

При сравнении количественных показателей в группах применяли критерий Манна – Уитни. Сравнительный анализ номинальных переменных осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Симптоматика первичных опухолей функционально значимых отделов коры головного мозга у детей

Изучение клинических проявлений заболевания показало, что эпилептические припадки были наиболее частым первым симптомом, они установлены у 54 (90%) пациентов. Симптомы повышения внутричерепного давления, такие как головная боль, тошнота, рвота и угнетение сознания, диагностированы в 21 (35%) случае. Очаговые неврологические симптомы встречались в 15 (25%) случаях.

Клинические проявления и степень злокачественности опухоли

Изучение особенностей клинических проявлений опухоли в зависимости от степени злокачественности показало, что эпилепсия при НЗО зарегистрирована у 42 (89,4%) пациентов из 47, по сравнению с ВЗО – у 7 (53,8%) из 13, различия статистически значимы ($p_{\text{Фишера}} = 0,0086$). Симптомы повышения внутричерепного

Симптомы опухолей функционально значимых отделов коры головного мозга и степень злокачественности опухоли
Symptoms of tumors of eloquent brain areas and the degree of tumor malignancy

	Всего		ВЗО		НЗО		Р _{Фишера}
	n	%	n	%	n	%	
Всего	60	100	13	100	47	100	
Эпилепсия	54	79,4	7	53,8	42	89,4	0,0086
Общемозговые симптомы	21	35	7	53,8	9	19,1	0,0290
Очаговые симптомы	15	25	8	61,5	2	4,2	<0,001

давления оказались более характерными для ВЗО и зарегистрированы у 7 (53,8%) из 13 пациентов и у 9 (19,1%) из 47 пациентов с НЗО, различия статистически значимы ($p_{\text{Фишера}}=0,0290$). Кроме того, при ВЗО чаще встречались очаговые неврологические симптомы. При ВЗО они имели место у 8 (61,5%) из 13 пациентов, по сравнению с лицами с НЗО – у 2 (4,2%) из 47, различия статистически значимы ($p_{\text{Фишера}}<0,001$) (см. таблицу).

Электроэнцефалографические находки при новообразованиях функционально значимых отделов коры головного мозга у детей, сопровождающихся эпилепсией

В связи с тем, что эпилептические припадки были первым симптомом заболевания у большинства пациентов, проанализированы результаты электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования, выполненного в ходе амбулаторного наблюдения за пациентом, до выполнения МРТ ГМ и установления диагноза опухоли или в ходе предоперационного обследования. Один из методов ЭЭГ-исследования выполнен

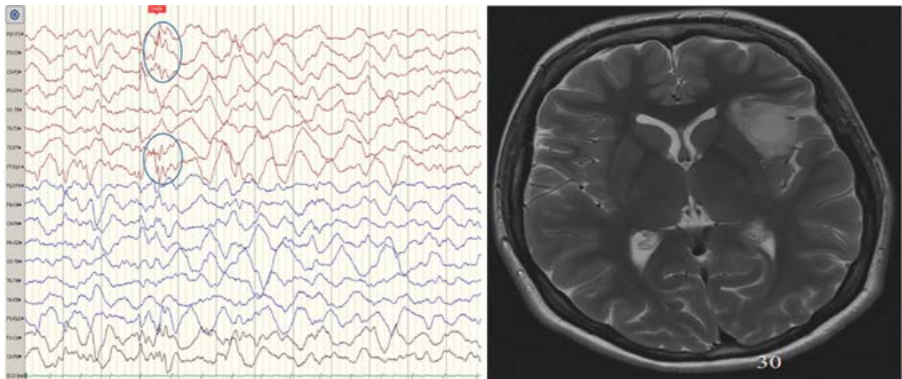


Рис. 1. ЭЭГ – региональная эпилептиформная активность в виде комплексов спайк-волна в левой лобно-центральной области F3 F7 C3, 3-я стадия фазы NREM
Fig. 1. EEG – regional epileptiform activity in the form of spike-wave complexes in the left frontal-central region F3 F7 C3, stage 3 of the NREM phase

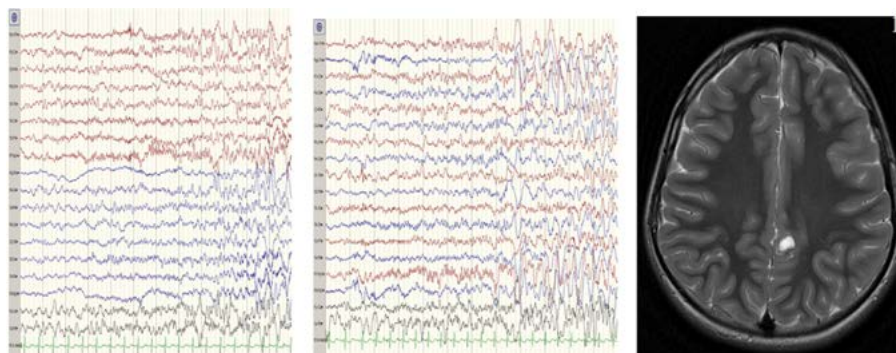


Рис. 2. ЭЭГ фокального моторного приступа с переходом в билатеральный с инициацией иктальной активности в левой лобно-центральной области F1 F7 CZ, в виде быстрой активности частотой 15 Гц со спайк-волновым компонентом с последующим распространением по конвексу в виде высокоамплитудных комплексов спайк-волна

Fig. 2. EEG of a focal motor seizure with a transition to a bilateral one with the initiation of ictal activity in the left frontal-central region F1 F7 CZ in the form of fast activity at a frequency of 15 Hz with a spike-wave complexes, followed by convex propagation in the form of high-amplitude spike-wave complexes

41 (75,9%) пациенту, у кого до диагностики опухоли ГМ был установлен диагноз эпилепсии. Рутинная ЭЭГ выполнена у 19 (46,4%) пациентов, ЭЭГ – холтеровское мониторирование – у 6 (14,6%), видео-ЭЭГ-мониторинг – у 16 (39%). В результате анализа различных видов ЭЭГ-исследований эпилептиформная активность зарегистрирована у 20 (48,8%) из 41 пациента, во всех случаях это регионарные (фокальные) изменения, у одного пациента зарегистрирована и диффузная, и регионарная эпилептическая активность (рис. 1, 2).

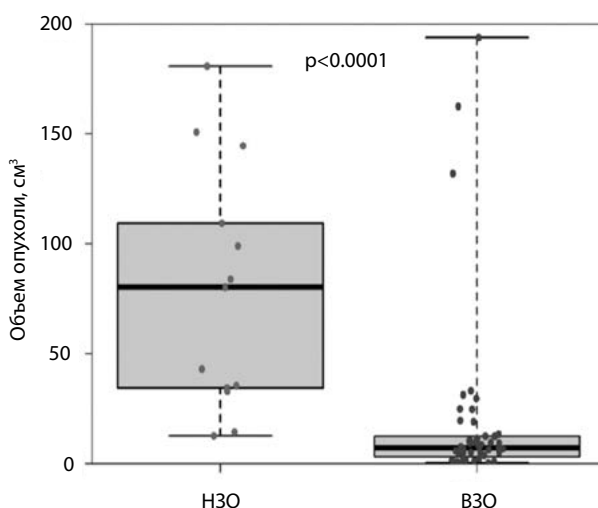


Рис. 3. Объем опухоли и степень ее злокачественности
Fig. 3. Tumor volume and degree of malignancy



Объем опухоли и степень злокачественности

Нами были проведены измерение объема опухоли и анализ возможных связанных с ними факторов: степени злокачественности, частоты развития эпилепсии и частоты развития очаговых неврологических симптомов.

Получены следующие результаты. Объем НЗО ($n=47$) составил от $0,42 \text{ см}^3$ до $193,8 \text{ см}^3$, медиана $7,4 \text{ см}^3$ [95% ДИ 3,12; 12,6]. Объем ВЗО ($n=13$) составил от $12,6 \text{ см}^3$ до $180,7 \text{ см}^3$, медиана $80,4 \text{ см}^3$, [95% ДИ 34,6; 109,3] (рис. 3). Различия в объеме опухоли в зависимости от степени злокачественности оказались статистически значимы ($p_{\text{Манна – Уитни}} < 0,0001$), НЗО имели меньший объем.

Объем опухоли и развитие эпилепсии

Проведен анализ, целью которого было изучение взаимосвязи между объемом опухоли и частотой развития эпилепсии. Установлено, что среди 49 пациентов, у которых заболевание проявило себя эпилептическими припадками, объем опухоли составил от $0,42 \text{ см}^3$ до $180,7 \text{ см}^3$, медиана $7,7 \text{ см}^3$ [95% ДИ 24,8; 162,4]. Объем неоплазмы у пациентов без эпилептических припадков ($n=11$) составил от $19,1 \text{ см}^3$ до $193,8 \text{ см}^3$, медиана $83,9 \text{ см}^3$ [95% ДИ 34; 126,9] (рис. 4). Таким образом, частота развития эпилепсии не связана с объемом опухоли.

Кроме того, проведен анализ частоты развития эпилептических припадков в зависимости от объема опухоли у пациентов с НЗО. Установлено, что у пациентов ($n=42$) с эпилептическими приступами объем опухоли составил от $0,42 \text{ см}^3$ до $131,9 \text{ см}^3$, медиана $6,9 \text{ см}^3$ [95% ДИ 2,24; 10,5]. Объем НЗО ($n=5$), протекавших без припадков, составил от $19,1 \text{ см}^3$ до $193,8 \text{ см}^3$, медиана $24,9 \text{ см}^3$ [95% ДИ 24,8; 162,4]. Развитие судорог не было связано с большим объемом новообразования, напротив, меньшие по объему НЗО оказались более эпилептогенными, различия статистически значимы ($p_{\text{Манна – Уитни}} < 0,0016$) (рис. 5).

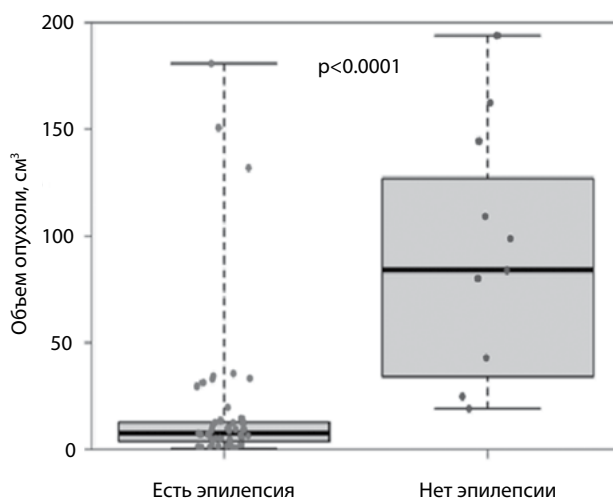


Рис. 4. Объем опухоли и развитие эпилептических припадков

Fig. 4. Tumor volume and development of epileptic seizures

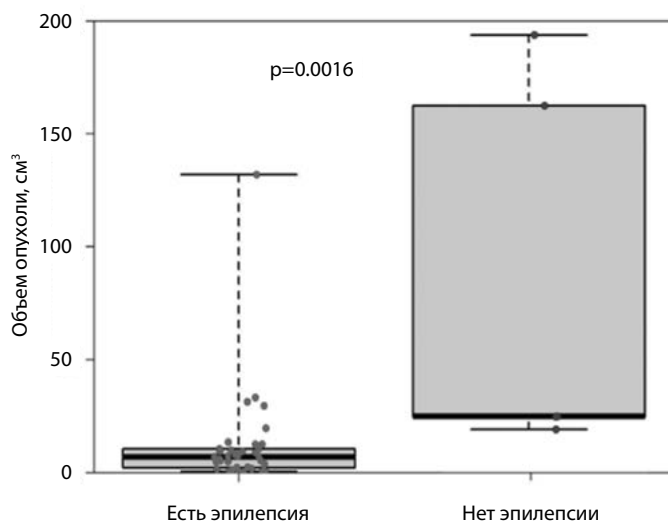


Рис. 5. Объем НЗО и эпилептические припадки до операции
Fig. 5. LGG volume and epileptic seizures before surgery

Исследование ВЗО показало, что у пациентов с эпилепсией в анамнезе (n=7) объем опухоли составлял от 143,1 см³ до 144,5 см³, медиана 91,5 см³ [95% ДИ 80,3; 109,3]. Объем опухоли у пациентов без эпилепсии (n=6) составил от 12,6 см³ до 180,7 см³, медиана 34,5 см³ [95% ДИ 23,7; 93,1], различия в группах статистически незначимы ($p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,2343$) (рис. 6). Таким образом, объем ВЗО не влиял на частоту развития эпилепсии.

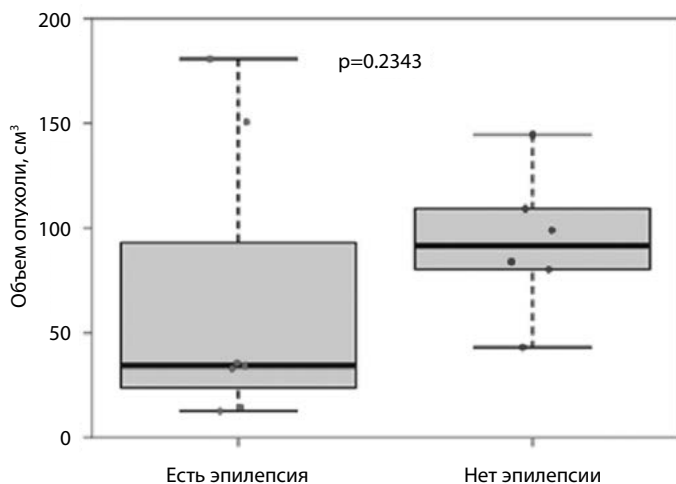


Рис. 6. Объем ВЗО и эпилепсия до операции
Fig. 6. HGG volume and seizures before surgery



Объем опухоли и очаговые неврологические симптомы

Изучена взаимосвязь между объемом опухоли и развитием очаговых неврологических симптомов. У пациентов без очаговых неврологических симптомов ($n=51$) на момент первичной диагностики объем опухоли составил от $0,42 \text{ см}^3$ до $180,7 \text{ см}^3$, медиана $8,8 \text{ см}^3$ [95% ДИ 4,8; 16,8]. В группе с очаговыми симптомами ($n=9$) объем составил от $2,2 \text{ см}^3$ до $193,8 \text{ см}^3$, медиана $83,9 \text{ см}^3$ [95% ДИ 43,1; 144,5]. Различия в группах статистически значимы ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,0006$), чем больше объем опухоли, тем чаще развиваются очаговые симптомы.

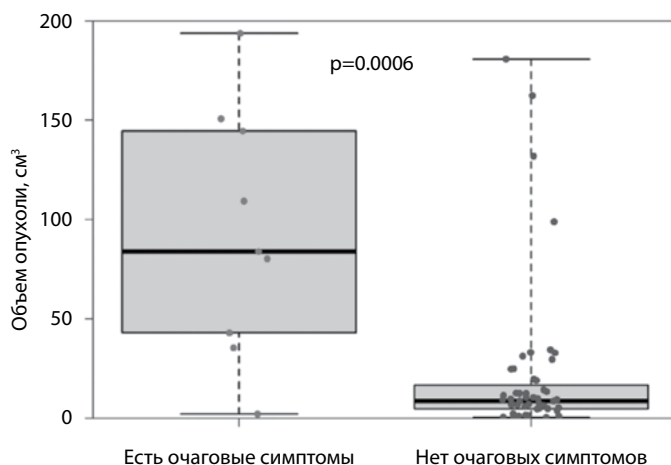


Рис. 7. Объем опухоли и очаговые неврологические симптомы
Fig. 7. Tumor volume and focal neurological symptoms

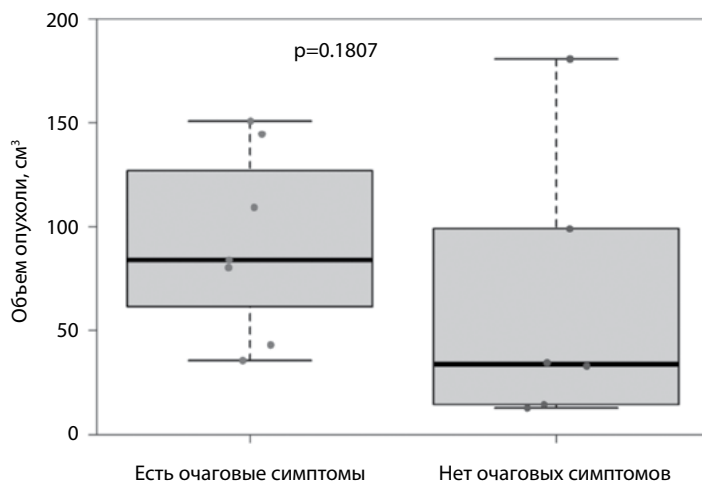


Рис. 8. Объем ВЗО и неврологический дефицит до операции
Fig. 8. HGG volume and focal neurological symptoms before surgery

Подобный анализ проведен отдельно для НЗО. Установлено, что при НЗО очаговые симптомы диагностированы в двух случаях, при этом объем опухоли значительно различался. В одном случае он составил 2,25 см³, во втором – 193,8 см³. Среди пациентов без неврологических симптомов выпадения функции объем опухоли составил от 0,42 см³ до 162,4 см³, медиана 7,4 см³ [95% ДИ 3,8; 12,5]. В связи с малым числом наблюдений статистический анализ провести не представляется возможным.

При изучении ВЗО получены следующие результаты. Объем ВЗО с симптомами выпадения функции (n=7) составил от 35,5 см³ до 150,7 см³, медиана 83,9 см³ [95% ДИ 61,7; 126,9]. Объем опухолей без выпадения функции (n=6) составил от 12,6 см³ до 180,7 см³, медиана 33,8 см³ [95% ДИ 14,4; 99,02]. Различия в группах статистически незначимы ($p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,1806$), при ВЗО частота развития выпадения неврологических функций не зависела от объема опухоли (рис. 8).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство опубликованных исследований, посвященных симптоматике и диагностике первичных опухолей ГМ у детей, включают пациентов с различной локализацией неоплазмы [3]. Так, в одном наиболее крупном метаанализе, включающем более 4000 пациентов детского возраста, частым первым симптомом является головная боль, на которую пришлось 33%, а в целом симптомы повышения внутричерепного давления встречались у 47% обследованных, что характерно для опухолей, нарушающих ликвороциркуляцию, но не так типично для новообразований, поражающих кору ГМ [4]. Работы, посвященные изучению причин эпилепсии, показали, что судорожный синдром является одним из частых проявлений опухолей, расположенных в перироландической области и в височной доле, по сравнению с другими отделами ГМ [5, 6].

Любопытно, что очаговая неврологическая симптоматика не часто является симптомом опухолей, расположенных в ФЗО коры ГМ, несмотря на их локализацию, а в некоторых случаях и достаточно большой размер. Так, в работе Н. Duffau из 77 пациентов с низкоккачественными новообразованиями ФЗО коры очаговый неврологический дефицит до операции встречался только у 3 (3,9%) пациентов, и авторы связывают это с феноменом нейропластичности [7]. Реализации данного феномена способствует то, что большинство новообразований относятся к НЗО с характерным для них медленным ростом.

Факторы, влияющие на вероятность развития эпилептического приступа у пациентов с опухолями ГМ, изучаются и до настоящего времени однозначно не установлены. Считается, что вероятность развития эпилепсии зависит от множества факторов, в том числе от гистологической формы неоплазмы и ее расположения в ГМ. К наиболее эпилептогенным опухолям относятся низкоккачественные глиомы и глионевральные опухоли, такие как дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, ганглиоглиома и олигодендроглиома [2, 8, 9]. В исследовании, включающем 298 детей с опухолями ГМ, судороги были более частым проявлением среди опухолей, вовлекающих кору больших полушарий (53%), по сравнению с другими локализациями [10]. Новообразования височной и перироландической локализации чаще являются причиной эпилепсии, чем опухоли других локализаций [8, 11]. Сегодня считают, что причиной судорог является не сама опухоль, а измененный



под ее воздействием мозг. Механизмы, с помощью которых опухоли вызывают эпилепсию, крайне сложны и до конца не изучены. Среди них выделяют метаболические и нейротрансмиттерные изменения в окружающем опухоль мозге, морфологические изменения, связанные в том числе с продуктами распада крови, ишемией, глиозом и некрозами [8, 9, 12]. Для некоторых опухолей, таких как ганглиоглиома, характерно сочетание их с другой эпилептогенной структурной патологией коры мозга – фокальной кортикальной дисплазией, диагностировать которую на фоне опухоли не просто [12]. Кроме того, считается, что инфильтративно растущие неоплазмы выделяют фактор роста опухоли, который может повреждать кортикальные и субкортикальные структуры мозга, становясь причиной эпилептогенеза [12].

Наше исследование показало, что на момент хирургического лечения НЗО были меньшего объема по сравнению с ВЗО ($p_{\text{Манна – Уитни}} < 0,0001$), для которых были более характерны общемозговые (53,8%) и очаговые симптомы (61,5%). Эпилепсия (79,4%) чаще развивается при НЗО (89,4%), различия статистически значимы ($p_{\text{Фишера}} = 0,0086$).

Вопросы объема первичных опухолей ГМ при первичной диагностике, изучения скорости роста неоплазм в зависимости от степени злокачественности, а сегодня и молекулярно-генетических характеристик изучаются преимущественно у взрослых. В нескольких работах оценивались размеры опухолей, используя объемные данные или линейные характеристики опухолей у взрослых [13–15]. Эти данные позволяют проводить расчеты прогнозирования скорости роста неоплазм. Установлено, что различные по гистологическому строению опухоли увеличиваются с разной скоростью. Например, в одной из публикаций показано, что среднее время удвоения объема глиобластомы у взрослых без лечения составило 21,1 дня [13]. Опубликованные данные по измерению объема опухолей в детской группе показали удвоение объема в течение 500 дней при ВЗО задней черепной ямки [2]. В отношении ВЗО предполагается, что оценка объема опухоли при первичной диагностике и непосредственно перед операцией позволит рассчитать и прогнозировать скорость роста неоплазмы [2, 13].

Больше современные исследования делают акцент на размерных характеристиках НЗО у взрослых. Работ, изучающих детскую когорту, недостаточно. Так, в публикации Shannon Green 2022 г., включающей только пациентов детского возраста с новообразованиями как супратенториальной, так и субтенториальной локализации объем НЗО составлял от 0,1 мл при эпендимоме Grade II задней черепной ямки до 4,3 мл при низкоккачественной глиоме, в то время как при ВЗО минимальный объем составлял 0,5 мл при лимфоме и 207,5 мл при эпендимоме Grade III [2]. В нашей группе пациентов объем неоплазм колебался в значительных пределах, но при НЗО медиана объема была значительно меньше и составила 7,4 см³, в то время как при ВЗО медиана объема опухоли 80,4 см³.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее типичным симптомом опухолей ФЗО коры ГМ является эпилепсия. На момент первичной диагностики высокозлокачественные неоплазмы имеют значительно больший объем и для них характерны общемозговые и очаговые симптомы, в то время как значительно меньшие по объему НЗО являются более эпилептогенными.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533–556. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
2. Green S., Vuong V.D., Khanna P.C., Crawford J.R. Characterization of pediatric brain tumors using pre-diagnostic neuroimaging. *Front Oncol.* 2022;17(12):977814. doi: 10.3389/fonc.2022.977814.
3. Yang W., Cai Y., Chen J., Yang P., Ying Z., et al. Epidemiological characteristics, clinical presentations, and prognoses of pediatric brain tumors: Experiences of national center for children's health. *Front. Oncol.* 13:1067858. doi: 10.3389/fonc.2023.1067858. p.1–9.
4. Wilne S., Collier J., Kennedy C., Koller K., Grundy R., Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology.* 2007;8(8):685–695. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)
5. Khachatryan W.A. Some actual problems in epilepsy treatment. *Pediatric Neurology and Neurosurgery.* 2016;4(50):8–15. (In Russ.).
6. Kazaryan A.A., Melikyan A.G., Arkhipova N.A., et al. Surgical treatment of temporal epilepsy in children. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2010;3:29. (In Russ.).
7. Duffau H., Capelle L., Denvil D., Sichez N., Gatignol P., Lopes M., Mitchell M., Sichez J., Van Effenterre R. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 2003;74(7):901–907. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.901>
8. Fernández I., Loddenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure.* 2017;44:98–107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.028>
9. Gan Y., Zhiyi Sh., Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure.* 2012;21(3):153–159. doi: 10.1016/j.seizure.2011.12.016.
10. Ullrich N., Pomeroy S., Kapur K., Manley P., Goumnerova L., Loddenkemper T. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia.* 2015;56:1599–1604. <http://doi.org/10.1111/epi.13112>
11. Lopez J. Brain-tumor-related epilepsy in children. In: Newton HB, Maschio M, eds. *Epilepsy and brain tumors.* Boston: Academic; 2015:65–99.
12. You G., Sha Z., Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure.* 2012;21(3):153–159. doi: 10.1016/j.seizure.2011.12.016.
13. Ellingson B.M., Nguyen H.N., Lai A., Nechifor R.E., Zaw O., Pope W.B., et al. Contrast-enhancing tumor growth dynamics of preoperative, treatment-naïve human glioblastoma. *Cancer.* 2016;122(11):1718–1727. doi: 10.1002/cncr.29957
14. Badve C., Sloan A.E. Modeling the growth dynamics of glioblastoma using magnetic resonance imaging. *Neuro Oncol.* 2015;17(10):1307–1308. doi: 10.1093/neuonc/nov120
15. Stensjoen A.L., Solheim O., Kvistad K.A., Haberg A.K., Salvesen O., Berntsen E.M. Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo. *Neuro Oncol.* 2015;17(10):1402–1411. doi: 10.1093/neuonc/nov029