

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_122
УДК 616.831-006



ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СТРУКТУРА, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Н. Е. Воинов^{1,2,3}, А. Ю. Улитин^{1,2,4}, К. К. Куканов¹,
А. П. Герасимов¹, В. Е. Трофимов^{1,2}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова
— филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России; Россия, 191104, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

² Кафедра нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; Санкт-Петербург, Россия

³ Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;
Санкт-Петербург, Россия

⁴ СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

РЕЗЮМЕ.

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов представляют собой плохо изученную группу заболеваний. Развитие у одного пациента нескольких патологических образований становится клинической проблемой, т.к. подобные ситуации не регламентируются рекомендациями и врачу приходится принимать решение, опираясь лишь на собственный опыт и здравый смысл. Ситуация, при которой в организме больного развивается несколько независимых друг от друга новообразований, вызывает научный интерес и наталкивает на мысль о генетической детерминированности процессов, а также ряде типовых эпигенетических поломок, приводящих к их возникновению.

В статье рассматриваются возможные причины, приводящие к одномоментному развитию менингиом, шванном черепных нервов, астроцитарных опухолей, аденом гипофиза и других, более редких церебральных опухолей, включая феномен «опухолевого коллизии».

ВЫВОДЫ. По всей видимости, первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов представляют собой нозологический кластер, включающий в себя состояния, вызванные различными по природе патогенетическими процессами.

В некоторых случаях новообразования объединяет явная генетическая детерминированность процессов канцерогенеза. Многие из них связаны с наследственными опухолевыми синдромами (нейрофиброматоз 1 и 2 типов, шванноматоз; туберозный склероз; синдромы Нуан, LEOPARD, Костелло, Легиуса, Тюрко, Ли-Фраумени, DICER1, фон Гиппеля–Линдау и многие другие). В других случаях прослеживаются механизмы паракринной природы процесса. Третьи, по всей видимости, действительно являются случайными сочетаниями спорадически возникающих опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первично-множественные церебральные опухоли, нейроонкология, менингиома, вестибулярная шваннома, аденома гипофиза, глиобластома, эпендимома, нейрофиброма, коллизионные опухоли, наследственные опухолевые синдромы, астроцитомы

Для цитирования: Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Куканов К.К., Герасимов А.П., Трофимов В.Е. Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов. эпидемиология, структура, генетические предпосылки. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2023;15(2):122–133. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_122.

MULTIPLE PRIMARY CEREBRAL TUMORS OF VARIOUS HISTOLOGICAL TYPES.
EPIDEMIOLOGY, STRUCTURE, GENETIC BACKGROUND

N. E. Voinov^{1,2,3}, A. Yu. Ulitin^{1,2,4}, K. K. Kukanov¹, A. P. Gerasimov¹, V. E. Trofimov^{1,2}

¹A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery — branch of V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia.

²Department of Neurosurgery with a Course of Neurophysiology, Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia.

³World-Class Research Centre for Personalized Medicine, St. Petersburg, Russia.

⁴Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY.

RELEVANCE. Primary-multiple cerebral tumors of various histological types represent a poorly studied group of diseases. The development of multiple pathological formations in a single patient becomes a clinical problem since such situations are not regulated by recommendations, and the doctor has to make a decision based solely on their own experience and common sense. The situation where several independent neoplasms develop in the patient's body generates scientific interest and leads to the idea of genetic determinism of processes, as well as a number of typical epigenetic abnormalities that lead to their occurrence.

The article examines possible causes that lead to the simultaneous development of meningiomas, schwannomas of cranial nerves, astrocytic tumors, pituitary adenomas, and other rarer cerebral tumors, including the phenomenon of «tumor collision.»

CONCLUSIONS. Apparently, primary-multiple cerebral tumors of various histological types constitute a nosological cluster that includes conditions caused by different pathogenetic processes.

In some cases, neoplasms are associated with clear genetic determinism of carcinogenesis processes. Many of them are linked to hereditary tumor syndromes (neurofibromatosis types 1 and 2, schwannomatosis; tuberous sclerosis; Noonan, LEOPARD, Costello, Legius, Turcot, Li-Fraumeni, DICER1, von Hippel-Lindau syndromes, and many others). In other cases, mechanisms of paracrine nature are observed. Thirdly, some cases appear to be random combinations of sporadically occurring tumors.

KEYWORDS: primary-multiple cerebral tumors, neuro-oncology, meningioma, vestibular schwannoma, pituitary adenoma, glioblastoma, ependymoma, neurofibroma, collision tumors, hereditary tumor syndromes, astrocytoma

For citation: Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Kukanov K. K., Gerasimov A. P., Trofimov V. E. Multiple primary cerebral tumors of various histological types. Epidemiology, structure, genetic background. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):122–133. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_122.

Список сокращений:

ЦНС — центральная нервная система
ПМЦО — первично-множественные церебральные опухоли
ПМО — первично-множественные опухоли
ЗНО — злокачественные новообразования
ДНО — доброкачественные новообразования
ЗООПН — злокачественная опухоль оболочек периферического нерва
АКТГ — адренокортикотропный гормон
СТГ — соматотропный гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
ЛТ — лучевая терапия

Введение

Когда речь идет о множественном опухолевом поражении центральной нервной системы (ЦНС), клиническая мысль в первую очередь направлена в сторону диагностики метастазов.

Кроме того, существуют редкие состояния, когда множественный неопластический процесс обусловлен истинными опухолями ЦНС. Как правило, к таковым относят глиомы различной степени злокачественности, а также опухоли, развитие которых ассоциировано с хорошо описанными генетическими

синдромами (например нейрофиброматозом) [1]. Так, собственно, множественные опухоли ЦНС впервые и были описаны именно в контексте мультицентрических глиом R. Virchow в 1864 г. и W. Bradley в 1880 г.

Однако в последнее время всё чаще по всему миру выявляются случаи полинодулярного поражения ЦНС опухолями различных гистологических типов (ПМЦО), что ранее считалось редким явлением. При этом клиническая картина заболевания зачастую не укладывается в диагностические критерии известных синдромов [2].

Критериями (адаптировано по Т. Billroth, 1869 г.), которым должны соответствовать образования, чтобы считаться ПМЦО являются:

- 1) расположение в различных анатомических зонах ЦНС либо их нахождение в состоянии коллизии, то есть сосуществовании двух различных опухолей в пределах одного органа, без четкой границы между ними (при условии выполнения остальных критериев);
- 2) различная морфологическая структура опухолей;
- 3) способность каждой из опухолей самостоятельно метастазировать в случае злокачественности и при этом не являться метастазом другой.

Встречаемость первично-множественных опухолей (ПМО) в целом (включая опухоли вне ЦНС) составляет от 4 до 17 % [3]. Известно, что чаще данное состояние развивается у женщин старшей возрастной группы [4]. Статистика развития ПМЦО, в частности, не ведётся.

Концепция того, что за свою жизнь человек встречается лишь с одним злокачественным новообразованием (ЗНО), в настоящий момент меняется. Накапливается всё больше данных о том, что риск возникновения нового ЗНО выше для пациентов, уже имеющих онкологический анамнез [5]. Это может быть связано как с совершенствованием методов диагностики, так и с внедрением новых схем терапии, увеличивающих продолжительность жизни больных и, соответственно, риск развития метакронных ЗНО. Некоторые из них связаны с проведением лучевой терапии (ЛТ).

Целесообразно разделять ПМЦО на:

- синхронные, диагностированные одномоментно либо последовательно в течении 6 месяцев;
- метакронные, когда между выявлением новообразований прошло больше 6 месяцев;
- синхронно-метакронные и метакронно-синхронные — в случаях, когда имеется более 3 опухолей, диагностированных в различные временные промежутки.

Эпидемиология

По данным последнего на сегодняшний день отчёта CBTRUS, опубликованного в 2021 году, заболеваемость первичными опухолями ЦНС составляет 24,25 на 100 000 населения, а смертность — 4,43 на 100 000 [6]. По сравнению с предыдущим отчетом 2019 г. [7], показатель заболеваемости вырос (ранее — 23,4 на 100 000). Заболеваемость ЗНО составляет 7,06 на 100 000, а доброкачественными новообразованиями (ДНО) — 17,18 на 100 000. Женщины болеют чаще мужчин (26,95 против 21,35). К сожалению, в отчетах CBTRUS не предоставляются данные о распространённости ПМЦО [6].

В актуальном отчете о заболеваемости и смертности от ЗНО в России в 2021 году заболеваемость опухолями головного мозга составила 4,09 на 100 000 населения, причем мужчины заболевают ЗНО чаще (4,55 против 3,74). Смертность от опухолей ЦНС — 3,47 на 100 000 [8]. Достаточно сложно сравнивать данные отечественных и зарубежных отчетов, т.к. в России отсутствует достоверная ежегодная статистика по ДНО, которые занимают серьезный объём в структуре поражения ЦНС.

Однако в Российской Федерации, ведётся учет ПМО (но только злокачественных), заболеваемость которыми в России (в 2021 году) выросла и составила 39,9 (в 2020 г.— 36,0) на 100 000—10 % от всех выявленных ЗНО (в 2020 г.— 9,5 %). Среди них синхронные образования составили 26,3 %. Так, 6 % пациентов, состоящих на диспансерном учете по поводу ЗНО в РФ, имеют злокачественные ПМО различных органов и систем [8–9].

В мировой научной литературе удается найти лишь отрывистую информацию об эпидемиологии ПМЦО, собранную различными авторами на разном количестве материала. К. Nomura (1989 г.) сообщает, что ПМЦО, отличающиеся гистологическим строением, составляют 0,3 % от всех опухолей головного мозга [10], а E. Lee (2002 г.) считает, что заболеваемость ими не менее 10–15 человек на 100 000 [11].

Менингиомы и глиальные опухоли

Сочетание развития глиобластомы и менингиомы впервые описано в 1938 г. H. Cushing и L. Eisenhardt. С тех пор множество авторов упоминали об этом феномене в виде отдельных клинических случаев [11–16]. В 1991 г. A. Spallone et al., проанализировав многие из данных работ, пришли к выводу, что в большинстве наблюдений появление опухолей было связано либо с проведением лучевой терапии, либо с заболеванием факоматозами [11], [17].

B. Schoenberg (1977 г.) установил, что самой частой опухолью головного мозга при его множественном поражении новообразованиями различного гистологического генеза является менингиома. Это связывают с их высокой встречаемостью в популяции, медленным ростом и длительным временем от начала заболевания до момента постановки диагноза, что увеличивает вероятность их синхронной диагностики с другими опухолями [13, 18–21]. Кроме того, следует помнить, что менингиома и глиобластома являются наиболее распространенными опухолями ЦНС, и их совместное обнаружение в ряде наблюдений может оказаться случайным.

Тем не менее попытки определить генетические предпосылки развития менингиомы и глиобластомы у одного человека предпринимались многими авторами. J. Ruiz et al. (2015 г.) сообщили о мутации K409Q гена KLF4 в менингиомах, сочетающихся с глиобластомой [22]. K. Suzuki et al. (2010 г.) сделали предположение об онкогенном эффекте, вызываемом гиперэкспрессией рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF) у данной группы больных [16].

A. Miyagi et al. (1995 г.) описывают случай развития глиобластомы, менингиом и аденомы гипофиза (АГ) у пациентки, не имеющей факоматоза в анамнезе [14]. P. Linhares et al. (2013 г.) сообщили о больной с сочетанием глиосаркомы и менингиомы, которая оставалась в живых более 3 лет, что само по себе редкое явление [23]. Уникальным является наблюдение развития глиобластомы на фоне менингиоматоза (N. Zacharewski et al. (2022 г.)) [15].

K. Chamberlin et al. (2021 г.) впервые применили метод геномного секвенирования нового поколения (NGS) для коллизионных глиобластомы и менингиомы. Им удалось обнаружить наличие делеции *CDKN2A*, а также неописанные ранее мутации *TAF1L* и *CSMD3* в клетках глиобластомы [24].

Менингиомы и невриномы

В сравнении с другими ПМЦО, относительно часто можно встретить сочетание менингиомы со шванномами и нейрофибромами. Как правило, данные состояния связаны с развитием фактоматозов из группы RAS-патий, например нейрофиброматоза 1 типа (частота встречаемости примерно 1 на 3000 новорожденных) [25]. Кроме того, такие ассоциации возможны (хотя и реже) и при нейрофиброматозе 2 типа (1 случай на 25 000 новорожденных) и шванноматозе [26].

Нейрофиброматоз 1 типа развивается как следствие мутаций в гене *NF1*, кодирующем белок нейрофибромин. Заболевание клинически проявляется образованием нейрофибром, глиом зрительного нерва, пилоцитарных астроцитом, менингиом, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (ЗООПН) [27].

Нейрофиброматоз 2 типа возникает при мутациях в гене *NF2*, кодирующем мерлин, обеспечивающий построение цитоскелета и участвующий в ряде сигнальных каскадов клетки. Отличительной особенностью синдрома является развитие двусторонних вестибулярных шванном. Кроме них возможно возникновение менингиом и эпендимом [26].

Выявление множественных шванном (но не вестибулярных) и менингиом наблюдается при шванноматозе.

Все эти заболевания имеют наследственный характер и наследуются по аутосомно-доминантному типу. В половине случаев мутации возникают *de novo*.

Менингиомы и аденомы гипофиза

АГ и менингиома являются наиболее распространенными доброкачественными интракраниальными опухолями, однако их сочетание встречается крайне редко [28]. В настоящий момент в литературе описано не более 100 таких наблюдений, большинство из которых являются лишь документацией данного факта. Следует отметить, что значительная часть менингиом в этих парах имеет параселлярную локализацию [29–31]. Довольно уникальный в этом плане случай описывают L. da Costa et al. (2007 г.) — сочетание АГ и менингиомы IV желудочка [32]. Также редкими являются наблюдения метакхронных рецидивирующей гормонально-неактивной АГ и менингиомы крыльев клиновидной кости (Wu R. et al., 2020 г.) [33]; АГ и менингиомы большого затылочного отверстия (A. Ben Nsir et al., 2017 г.) [34]. A. Kumaria et al. (2017 г.) описали развитие двусторонних менингиом (одна из которых атипическая) в сочетании с редким видом маммосоматоформноклеточной АГ (секретирующей пролактин и соматотропный гормон (СТГ)) [35].

В крупном ретроспективном исследовании китайских учёных (H. Zhu et al., 2017 г.) было установлено, что из 8197 больных 57 (0,7 %) имели сочетанные менингиому и АГ. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 9,8$ лет (от 20 до 71 лет), женщины занимали

большую долю в выборке (44 женщины против 13 мужчин). В подавляющем большинстве случаев опухоли диагностировались синхронно. АГ чаще являлись гормонально-неактивными, однако встречались варианты опухолей, секретирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ), СТГ и пролактин. Многими авторами замечено, что, хотя из всех гормонально-активных АГ чаще встречается пролактинома, в структуре множественного поражения она уступает свои позиции соматотропине [30, 36–37].

K. Friend et al. (1999 г.) продемонстрировал, что активация оси СТГ/ИФР-1 реально увеличивала скорость роста менингиом [38].

Замечено также, что сочетание аденом гипофиза и менингиом коррелирует с женским полом и пожилым возрастом пациентов.

Интересен факт, что при диагностике данного сочетания опухолей обнаруживается гиперактивация сигнального пути mTOR на фоне снижения экспрессии *MEN1*, чего не встречается при их изолированном развитии.

Аденомы гипофиза и глиальные опухоли

Первое описание такой ассоциации дал M. Ezura et al. (1986 г.): АГ была обнаружена вместе с анапластической астроцитомой [39]. В 2009 г. S. Furtado et al. было описано сочетание ТТГ-секретирующей АГ (которая считается редкой даже в sporadicческой заболеваемости) и глиомы низкой степени злокачественности [40]. Позднее S. Jaiswal (2012 г.) и H. Naik (2018 г.) сообщили о развитии АГ с доброкачественной и анапластической глиомами соответственно [41–42]. Редкий случай сочетания АГ (пролактиномы) и глиобластомы описан A. Alshalawi et al. в 2019 г. [43]. A. Mangiola et al. (2005 г.) пишут о обнаружении АГ у пациентки с глиоматозом головного мозга. Y. Tajika et al. (1989 г.) зарегистрирован случай АГ и ганглиоцитомы [44].

J. Turcot в 1959 г. описал пациентку с глиобластомой, страдающую, помимо этого, полипозом толстого кишечника — данное сочетание впоследствии будет названо синдромом, носящим его имя [45]. E. Naydenov et al. в 2012 г. обнаружили сочетание глиобластомы, АГ и колоректальной карциномы, расценив это как необычный вариант данного синдрома [46].

Нельзя оставить без внимания факт появления церебральных глиальных опухолей после облучения АГ. Радиоиндуцированные метакхронные опухоли имеют собственный, отличный от sporadicческих, патогенез образования, тем не менее, являющийся ещё одной причиной развития ПМЦО. M. Brada et al. (1992 г.) изучили 334 случая АГ, когда после хирургического лечения проводили лучевую терапию (средняя доза 45 Гр): у двух пациентов развились радиоиндуцированные опухоли — две астроцитомы, две менингиомы и одна анапластическая менингиома [47]. Характерно, что ни в одном случае злокачественной трансформации АГ не было

отмечено. P. Vreen (1998 г.) при анализе отдаленных результатов лечения 120 больных с нефункционирующими АГ выявил у двух больных возникновение вторичных опухолей после ЛТ в дозе 50 Гр: глиобластомы через 7,5 лет и менингиомы через 8 лет [48–49]. В 2005 г. Улитин А. Ю. и соавт. описывают пациентку с радионаведённой глиобластомой, развившейся спустя два года после адьювантной ЛТ (54 Гр) АГ [49].

Аденомы гипофиза и краниофарингиомы

Хотя опухоли хиазмально-селлярной области являются распространенными в популяции, одновременная находка АГ и краниофарингиомы чрезвычайно редка. На сегодняшний день зарегистрировано лишь 14 таких случаев [50]. Сообщалось о пролактин-секретирующей АГ (8 случаев), АКТГ-секретирующей (2 случая), ТТГ-секретирующей (1 случай) и гормонально-неактивных аденомах гипофиза (3 случая) в сочетании с развившимися одновременно краниофарингиомами [50].

М. Cusimano et al. (1988 г.) предположили, что потеря ингибирующего гипоталамического дофаминергического стимула из-за компрессии ножки гипофиза краниофарингиомой тесно связана с патогенезом лактотрофной гиперплазии и развитием пролактиномы [51]. Однако это не объясняет формирование гормонально-неактивных или АКТГ-секретирующих АГ [50].

Другие редкие сочетания

В литературе имеются упоминания и о других, редких ассоциациях опухолей ЦНС, однако их скудное количество не позволяет сделать каких-либо однозначных выводов о причинах и истинной частоте множественного опухолевого поражения головного мозга. К примеру, описаны сочетания менингиомы и солитарной фиброзной опухоли [52], менингиомы и краниофарингиомы [53], ЗООПН тройничного нерва и глиобластомы [54], эпидермоидной опухоли и невриномы тройничного нерва [55], эпидермоидной опухоли и глиомы [56], первичной В-клеточной лимфомы ЦНС и анапластической астроцитомы [57], центральной нейроцитомы и эпидермоидной опухоли [58], АГ и шванномы [59], АГ и ганглиоцитомы [60], АГ и питуцитомы [61], АГ и эпендимомы [62], АГ и медуллобластомы [63], менингиомы и субэпендимомы [64], атипической тератоидно-рабдоидной опухоли и ганглиоглиомы [65], хориоидпапилломы и анапластической астроцитомы [65], хориоидкарциномы и пилоцитарной астроцитомы [65].

Обсуждение

За весь период изучения проблемы было предложено несколько теорий, пытающихся объяснить механизмы запуска процессов, приводящих к множественному первичному росту опухолей ЦНС различных гистологических типов, однако их этиология и патогенез до сих пор остаются неясны.

В 1933 г. A. Lacassagne выдвинул концепцию и понятие радиоиндуцированных опухолей, развивающихся под воздействием терапевтических доз облучения (хотя этиология данных опухолей и является известной, мы считаем нужным упоминать о них в данной статье) [66]. Критерии для постановки такого диагноза, разработанные W.G. Cahan в 1948 г., а затем дополненные J.L. Schrantz, С.А. Araoz и О. Al-Mefty, звучат следующим образом [67–69]:

- 1) опухоль не должна быть диагностирована до облучения;
- 2) опухоль должна возникать в зоне облучения;
- 3) между проведением лучевой терапии и возникновением опухоли должен пройти значительный промежуток времени (обычно более 5 лет);
- 4) отсутствие в семейном анамнезе факоматозов;
- 5) опухоль должна быть исследована и гистологически отличаться от облучаемой.

Считается, что среди радиоиндуцированных опухолей на менингиомы приходится около 70 %, 20 % — на глиомы и около 10 % — на саркомы [70], [71].

Значительная часть ПМЦО связана с наличием у больного одной из форм факоматоза — гетерогенной группы наследственных нейро-кожных заболеваний, отличительной чертой которых является поражение производных эктодермы — кожи и ее дериватов, нервной системы, сетчатки, висцеральных органов [72]. Причины их развития изучены достаточно хорошо и включают в себя мутации в генах-супрессорах опухолевого роста. Частота их встречаемости варьируется от синдрома к синдрому, а заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу с переменной экспрессией и высокой пенетрантностью.

Церебральные опухолевые проявления имеют следующие факоматозы: нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена); синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло; Легиуса. Кроме них существует ряд наследственных синдромов, не относящихся к группе RAS-патий, но имеющих нейроонкологические фенотипы: нейрофиброматоз 2 типа; шванноматоз; туберозный склероз; синдромы Тюрко, Лифраумени, DICER 1, фон Гиппеля–Линдау, Каудена, Горлина, предрасположенности к рабдоидным опухолям, семейной параганглиомы, меланомы-астроцитомы, предрасположенности к опухолям VAP1, ELP1-медуллобластомы, Луи-Бар, Вискотта–Олдрича, Блума, а также анемия Фанкони, пигментная ксеродерма и ретинобластома. Каждое из приведенных заболеваний потенциально (а некоторые, например нейрофиброматоз, в подавляющем большинстве случаев) может дать развитие множественному нейроонкологическому процессу. Так, мутации гена *NF1* приводят к появлению множественных нейрофибром, глиом и менингиом.

Если не рассматривать терапевтические факторы (развитие радиоиндуцированных опухолей), авторы объясняют развитие ПМЦО по-разному: одни — активацией сигнальных путей рецепторных тиразинки-

наз, другие полагают, что одна опухоль может секретировать факторы роста, инициирующие неонкогенез в другом тканевом ростке [30, 73]. Третьи говорят об экзогенном воздействии вредных биологически активных веществ или наличии общих генетических факторов. Также не стоит отбрасывать и точку зрения, что ПМЦО могут являть собой лишь редкое сочетание спорадических случаев, не имеющих общих причин и звеньев патогенеза [73]. Подтвердить или опровергнуть ни одну из этих концепций, в настоящее время пока не удалось.

Имеющаяся теория о так называемой «опухольной коллизии» [74] может объяснить лишь часть случаев развития ПМЦО, т.к. она предполагает наличие прямого, тесного контакта между новообразованиями. Данный феномен также трактуется по-разному, и в литературе описаны 4 основные теории развития таких опухолей.

1. Воздействие канцерогена (в т.ч. локальное), повышающего вероятность развития онкологического процесса в одной анатомической зоне [75].
2. Одно новообразование индуцирует развитие другого посредством паракринных эффектов, изменяющих микроокружение [76].
3. Генетические мутации, приводящие к фенотипически гетерогенной дифференцировке клональных клеток [77].
4. Случайность событий [78].

Пожалуй, самое раннее употребление термина «коллизионные опухоли» встречается в работе К. Themel (1955 г.) при описании развития карциномы и саркомы в рубце легкого у пациента, перенесшего туберкулёз [79]. Мы также склонны использовать данный термин, поскольку он отражает концепцию взаимного влияния различных новообразований друг на друга. На данный момент такие опухоли изучены недостаточно и описаны преимущественно в онкодерматологии и общей онкологии, а их упоминания в нейроонкологии чрезвычайно редки [80].

Говоря о паракринном механизме развития коллизионных опухолей, вероятная роль присваивается фактору роста тромбоцитов (*PDGF*). Было обнаружено, что три его субъединицы — *PDGF-AA*, *PDGF-BB* и *PDGF-AB* — секретируются астроцитами. Рецептор *PDGFβR* присутствует в клетках менингиомы. Доказано, что *PDGF-BB*, воздействуя на эти рецепторы, стимулирует деление клеток менингиомы. В результате астроцитомы могут индуцировать образование менингиом, однако эта гипотеза не объясняет, почему в большинстве случаев при астроцитомах этого не происходит [81].

Возможно, имеются не идентифицированные факторы параселлярной индукции роста менингиомы и выделение их в отдельный класс (коллизия с АГ) [82].

Наличие в структуре ПМЦО эпидермоидных образований дало основание предположить, что коллизионный процесс связан с хроническим воспалением вследствие постоянного раздражающего контакта

содержимого эпидермоидных кист и окружающих здоровых тканей, который приводит к неонкогенезу [58].

Ген-супрессор опухолевого роста *NDRG2*, находящийся на длинном плече 14 хромосомы, инактивация которого ассоциирована с развитием злокачественных менингиом, может быть инактивирован и в клетках глиобластомы и приводит к их сочетанному развитию [83]. Имеются данные, что этот же ген может служить и общим патогенетическим фактором в развитии пролактиномы и пилоцитарных астроцитов [84].

Еще одной точкой соприкосновения в развитии пролактиномы и астроцитомы является *ERα* — рецептор, через который реализуется большинство эффектов эстрогенов. Одни исследования показали, что опосредованная эстрадиолом активация *ERα* приводит к росту астроцитомы, а другие продемонстрировали повышенную экспрессию *ERα* в пролактиномах. Это явление, вероятно, может способствовать онкогенезу за счет аутокринного или паракринного действия основного фактора роста фибробластов (*bFGF*) и фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*). Другой ключевой концепцией, наблюдаемой *in vitro* и *in vivo*, является экспрессия гена, трансформирующего опухоль гипофиза (*PTTG*), индуцируемого эстрогенами и *bFGF*, что способствует пролиферации лактотрофов и образованию опухолей. Наличие повышенного *ERα* как в пролактиномах, так и в пилоцитарных астроцитомах может быть связано с общим патогенетическим субстратом, который поможет пролить свет на патофизиологию двух, казалось бы, не связанных между собой опухолей. Этот механизм также заставляет задуматься о новых терапевтических стратегиях, таких как антагонисты рецептора эстрогена, как части консервативного лечения [84].

Роль обнаруженных недавно мутаций *TAF1L* и *CSMD3* в клетках коллизионной глиобластомы до конца не ясна [24]. *TAF1L* является гомологом *TAF1*, играющего центральную роль в транскрипции генов и пролиферации клеток, а снижение его экспрессии связано с сопутствующим снижением экспрессии *CDKN1B* и угнетением апоптоза [85], что фенотипически ассоциировано с синдромом множественной эндокринной неоплазии IV типа. Считается, что ген *CSMD3* действует как трансмембранный рецептор, регулирующий развитие дендритов. Несколько исследований подтверждают роль *CSMD3* как супрессора опухолей в тканях вне ЦНС [86]. Имеются данные, говорящие, что изменения *CSMD3* присутствуют в 4 % глиом [87], а в одной работе наличие его мутации даже связывается с лучшим прогнозом [88].

Недавнее исследование геномики глиом, возникающих на фоне нейрофиброматоза 1 типа, выявило наличие мутаций *ATRX*, гомозиготной делеции *CDKN2A* и мутации *TP53* в опухолях [89].

Генетические нарушения в АГ включают хромосомные делеции 1p, 2q, 4, 5, 6, 11q, 12q, 13q и 18q

и сверхэкспрессию 9q, 16p, 17p, 19 и 20q. Функциональные аденомы имеют больше таких дисбалансов, чем нефункциональные, что соответствует, в частности, делециям хромосом 4 и 18q, а также сверхэкспрессии хромосом 17 и 19 [90]. В эпэндиоммах были обнаружены делеция хромосомы 22 и сверхэкспрессия генов на хромосомах 1, 6, 7, 9–13, 16, 17, 19 и 20 [91]. Следовательно, согласно вышеупомянутым исследованиям, сверхэкспрессия генов на хромосомах 17 и 19 может быть общим геномным нарушением, связанным с эпэндиоммами и аденомами гипофиза. Тут стоит отметить, что именно на хромосоме 17 расположен ген *NFI* (17q11.2), связанный с развитием нейрофиброматоза 1 типа и многих ПМЦО.

Нужно сказать, что гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза, возможно, существуют у каждого десятого жителя планеты, поэтому их сочетание с другими видами опухолей должны выявляться особенно часто.

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, роста, апоптоза и метаболизма [92–93]. Рядом авторов отмечается его важная роль в развитии сочетаний аденом гипофиза и менингиом [94–96]. Известно, что как спорадические, так и связанные с различными опухолевыми синдромами случаи развития новообразований ЦНС бывают ассоциированы с гиперактивацией сигнального пути mTOR [97]. *MEN1* может регулировать путь mTOR путем ингибирования AKT в нейроэндокринных опухолях [98]. У пациентов, имеющих сочетание аденом гипофиза и менингиом, снижена экспрессия *MEN1*, а сигнальный путь mTOR гиперактивирован. Это может служить потенциальной мишенью для терапии рапамицином — ингибитором mTOR с сильным иммунодепрессивным и антипролиферативным действием, а дополнительное применение аналогов соматостатина может повысить чувствительность клеток опухоли к препарату [28, 99]. Активация данного сигнального каскада наблюдается и при туберозном склерозе, некоторые из фенотипов которого проявляются новообразованиями ЦНС.

Подавление опосредованного Т-клетками иммунитета у больных с глиомами может приводить к нарушению подавления пролиферации В-клеток, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, и, как следствие, развитию В-клеточной лимфомы ЦНС [57].

Заключение.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в течение жизни у человека может развиваться несколько опухолей ЦНС различной степени злокачественности.

Мы разделяем точку зрения большинства отечественных и зарубежных авторов, что концепция ПМЦО различной гистологической структуры включает в себя несколько патогенетически независимых процессов онкогенеза, что требует четкого разделения. В некоторых случаях новообразования объединяет явная генетическая детерминированность процессов опухолеобразования, а также ряд типовых эпигенетических поломок, приводящих к возникновению множественного поражения. В других, «коллизонных опухолях» прослеживаются механизмы паракриной природы процесса. Третьи, по всей видимости, действительно являются спорадическими и их сочетания являются случайным событием.

Тем не менее для практикующего врача, в первую очередь нейрохирурга, на передний план выступает не вопрос патогенеза или этиологии процесса, а проблема определения оптимальной нейрохирургической тактики лечения больного, поскольку в настоящий момент не разработано ни классификаций первично-множественных церебральных опухолей, ни клинических рекомендаций, регламентирующих тактику нейрохирургического лечения. Частая связь множественного церебрального поражения с наследственными опухолевыми синдромами диктует необходимость создания мультидисциплинарной команды, включающей в себя, помимо нейрохирурга и нейроонколога, клинического генетика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Это исследование не потребовало дополнительного финансирования. **Financing.** This study required no funding.

ORCID авторов:

Воинов Никита Евгеньевич — 0000-0001-6608-935X

Улитин Алексей Юрьевич — 0000-0002-8343-4917

Кужанов Константин Константинович —

0000-0002-1123-8271

Герасимов Александр Павлович — 0000-0001-9787-8132

Трофимов Валерий Евгеньевич — 0000-0003-3572-743X

Список литературы

1. Трофимов В. Е. Множественные злокачественные церебральные глиомы. Клиникопатоморфологические особенности и результаты комплексного лечения / В. Е. Трофимов, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. [Multiple malignant cerebral gliomas. Clinical-pathomorphological features and results of complex treatment / Trofimov V. E., Ulitin A. Yu., Matsko M. V., Matsko D. E., Melchenko S. A., Voinov N. Ev., V. O. M., Ulitin G. A. // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.] — 2022. — Т. 14, № 4. — С. 89–97. — DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_89. — EDN IOKOYC.
2. Воинов, Н.Е., Улитин, А.Ю., Лавровский, П.В., Нечаева, А.С., Потемкина, Е.Г., Олюшин, В.Е., Бахтёр, Б. Первично-множественные церебральные опухоли различной ги-

- стологической структуры (описание клинических случаев). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. [Primary multiple cerebral tumors with different histological structures (clinical cases) / Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Lovrovskii P. V., Nechaeva A. S., Potemkina E. G., Olyushin V. E., Bakhtier B. // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.] — 2020. 12(1). Pp. 55–63. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42874077>.
3. Goncharenko, G. V. Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer — cancer study clinics. Research'n Practical Medicine Journal. 2016. 2(4). Pp. 59–65. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65. URL: <http://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/102>.
 4. Сельчук В. Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): автореф. дис. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): автореф. дис. Москва, 1994. Pp. 63–66.
 5. Tabuchi, T., Ito, Y., Ioka, A., Miyashiro, I., Tsukuma, H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. Cancer science. 2012. 103(6). Pp. 1111–20. DOI:10.1111/j.1349-7006.2012.02254.x. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364479>.
 6. Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. Neuro-Oncology. 2021. 23(Supplement_3). Pp. iii1–iii105. DOI:10.1093/neuonc/noab200. URL: https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/Supplement_3/iii1/6381476.
 7. Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. Neuro-oncology. 2019. 21 (Suppl 5). Pp. v1–v100. DOI:10.1093/neuonc/noz150. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31675094>.
 8. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова, А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. ISBN:978-5-85502-280-3.
 9. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова, А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2021.
 10. Nomura, K. [Analysis of therapeutic factors related to survival rate for malignant glioma patients — report from Brain Tumor Registry in Japan, Vol. 6, 1987]. Gan no rinsho. Japan journal of cancer clinics. 1989. 35(11). Pp. 1219–25. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2810771>.
 11. Lee, E.-J., Chang, C.-H., Wang, L.-C., Hung, Y.-C., Chen, H.-H. Two primary brain tumors, meningioma and glioblastoma multiforme, in opposite hemispheres of the same patient. Journal of Clinical Neuroscience. 2002. 9(5). Pp. 589–591. DOI:10.1054/jocn.2002.1086. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586802910866>.
 12. Strong, A.J., Symon, L., MacGregor, B.J., O'Neill, B. P. Coincidental meningioma and glioma. Report of two cases. Journal of neurosurgery. 1976. 45(4). Pp. 455–8. DOI:10.3171/jns.1976.45.4.0455. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/45/4/article-p455.xml>.
 13. Schoenberg, B. S. Multiple primary neoplasms and the nervous system. Cancer. 1977. 40(4 Suppl). Pp. 1961–7. DOI:10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1961::aid-cnrcr2820400831>3.0.co;2-g. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/409481>.
 14. Miyagi, A., Maeda, K., Sugawara, T., Sawada, T., Tsubokawa, T. [Triple primary intracranial tumors of different cell types: a case report]. No shinkei geka. Neurological surgery. 1995. 23(6). Pp. 531–6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609838>.
 15. Zacharewski, N., Movahed-Ezazi, M., Song, X., Mehta, T., Manjila, S. De Novo Glioblastoma Masqueraded within a Hemispheric Dural Meningiomatosis: Rare Imaging Findings and Rationale for Two-Stage Resection. Journal of neurological surgery reports. 2022. 83(2). Pp. e44–e49. DOI:10.1055/s-0042-1749215. URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1749215>.
 16. Suzuki, K., Momota, H., Tonooka, A., Noguchi, H., Yamamoto, K., Wanibuchi, M., Minamida, Y., Hasegawa, T., Houkin, K. Glioblastoma simultaneously present with adjacent meningioma: case report and review of the literature. Journal of Neuro-Oncology. 2010. 99(1). Pp. 147–153. DOI:10.1007/s11060-009-0109-9. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-009-0109-9>.
 17. Spallone, A., Santoro, A., Palatinsky, E., Giunta, F. Intracranial meningiomas associated with glial tumours: a review based on 54 selected literature cases from the literature and 3 additional personal cases. Acta neurochirurgica. 1991. 110(3–4). Pp. 133–9. DOI:10.1007/BF01400681. URL: <http://link.springer.com/10.1007/BF01400681>.
 18. Velho, V., Sathwani, N., Bhide, A. Collision tumors: A rare case report. Asian Journal of Neurosurgery. 2020. 15(03). Pp. 741–744. DOI:10.4103/ajns.AJNS_219_19. URL: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/ajns.AJNS_219_19.
 19. Domenicucci, M., Artico, M., Nucci, F., Salvati, M., Ferrante, L. Meningioma following high-dose radiation therapy. Clinical Neurology and Neurosurgery. 1990. 92(4). Pp. 349–IN 4. DOI:10.1016/0303-8467(90)90063-B. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1963827>.
 20. Zuccarello, M., Sawaya, R., DeCourten-Meyers, G. Glioblastoma occurring after radiation therapy for meningioma: case report and review of literature. Neurosurgery. 1986. 19(1). Pp. 114–9. DOI:10.1227/00006123-198607000-00019. URL: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/19/1/114/2746231>.
 21. Kukanov, K.K., Vorobyova, O.M., Zabrodskaya, Y.M., Potemkina, E.G., Ushanov, V. V., Tastanbekov, M.M., Ivanova, N. E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). Siberian journal of oncology. 2022. 21(4). Pp. 110–123. DOI:10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123. URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/2247>.
 22. Ruiz, J., Capilla, E., Díaz, J.F., Ruiz, J.A., Andrade, J., Hernández, T., Mollejo, M., Meléndez, B. Secretory meningioma with KLF4 K409Q mutation in collision with glioma. Clinical Neuropathology. 2015. 34(11). Pp. 322–329. DOI:10.5414/NP300860. URL: http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=13629&doi=10.5414/NP300860&L=0.
 23. Linhares, P., Martinho, O., Carvalho, B., Castro, L., Lopes, J.M., Vaz, R., Reis, R. M. Analysis of a synchronous gliosarcoma and meningioma with long survival: A case report and review of the literature. Surgical neurology international. 2013. 4(1). Pp. 151. DOI:10.4103/2152-7806.122229. URL: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/analysis-of-a-synchronous-gliosarcoma-and-meningioma-with-long-survival-a-case-report-and-review-of-the-literature/>.
 24. Chamberlin, K., Chamberlin, G., Saunders, K., Khagi, S. Next-generation sequencing reveals novel mutations in a collision tumor

- of glioblastoma and meningioma. *CNS oncology*. 2021. 10(2). Pp. CNS 70. DOI:10.2217/cns-2020-0029. URL: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/cns-2020-0029>.
25. Williams, V.C., Lucas, J., Babcock, M.A., Gutmann, D.H., Korf, B., Maria, B.L. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009. 123(1). Pp. 124–33. DOI:10.1542/peds.2007-3204. URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/123/1/124-133/71931>.
26. Asthagiri, A.R., Parry, D.M., Butman, J.A., Kim, H.J., Tsilou, E.T., Zhuang, Z., Lonsler, R.R. Neurofibromatosis type 2. *The Lancet*. 2009. 373(9679). Pp. 1974–1986. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60259-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476995>.
27. Nix, J.S., Blakeley, J., Rodriguez, F.J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathologica*. 2020. 139(4). Pp. 625–641. DOI:10.1007/s00401-019-02002-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30963251>.
28. Zhu, H., Miao, Y., Shen, Y., Guo, J., Xie, W., Zhao, S., Dong, W., Zhang, Y., Li, C. The clinical characteristics and molecular mechanism of pituitary adenoma associated with meningioma. *Journal of translational medicine*. 2019. 17(1). Pp. 354. DOI:10.1186/s12967-019-2103-0. URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-2103-0>.
29. de Vries, F., Lobatto, D.J., Zamanipoor Najafabadi, A.H., Kleijwegt, M.C., Verstegen, M.J.T., Schutte, P.J., Biermasz, N.R., van Furth, W.R. Unexpected concomitant pituitary adenoma and suprasellar meningioma: a case report and review of the literature. *British journal of neurosurgery*. 2019. Pp. 1–5. DOI:10.1080/02688697.2018.1556782. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02688697.2018.1556782>.
30. Amirjamshidi, A., Mortazavi, S.A., Shirani, M., Saeedinia, S., Hanif, H. “Coexisting pituitary adenoma and suprasellar meningioma—a coincidence or causation effect: report of two cases and review of the literature”. *Journal of surgical case reports*. 2017. 2017(5). Pp. rjx039. DOI:10.1093/jscr/rjx039. URL: <https://academic.oup.com/jscr/article/doi/10.1093/jscr/rjx039/3844732>.
31. Cannavò, S., Curtò, L., Fazio, R., Paterniti, S., Blandino, A., Marafioti, T., Trimarchi, F. Coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma and intracranial meningioma: a case report and review of the literature. *Journal of endocrinological investigation*. 1993. 16(9). Pp. 703–8. DOI:10.1007/BF03348915. URL: <http://link.springer.com/10.1007/BF03348915>.
32. da Costa, L., Riva-Cambrin, J., Tandon, A., Tymianski, M. Pituitary Adenoma Associated with Intraventricular Meningioma: Case Report. *Skull Base*. 2007. 17(5). Pp. 347–351. DOI:10.1055/s-2007-986440. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330434>.
33. Wu, R., Ma, T., Jia, G., Qin, H. The coexistence of recurrent pituitary adenoma and meningioma: case report. *Translational Cancer Research*. 2020. 9(5). Pp. 3766–3770. DOI:10.21037/tcr.2020.03.78. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35117741>.
34. Ben Nsir, A., Khalfou, S., Hattab, N. Simultaneous Occurrence of a Pituitary Adenoma and a Foramen Magnum Meningioma: Case Report. *World neurosurgery*. 2017. 97. Pp. 748.e1–748.e2. DOI:10.1016/j.wneu.2016.10.108. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187887501631097X>.
35. Kumaria, A., Scott, I.S., Robertson, I.J. An unusual pituitary adenoma coexistent with bilateral meningiomas: case report. *British journal of neurosurgery*. 2019. 33(5). Pp. 579–580. DOI:10.1080/02688697.2017.1386283. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02688697.2017.1386283>.
36. Guaraldi, F., Prencipe, N., di Giacomo, V., Scanarini, M., Gasco, V., Gardiman, M.P., Berton, A.M., Ghigo, E., Grotto, S. Association of craniopharyngioma and pituitary adenoma. *Endocrine*. 2013. 44(1). Pp. 59–65. DOI:10.1007/s12020-013-9892-3. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-013-9892-3>.
37. Mathuriya, S.N., Vasishta, R.K., Dash, R.J., Kak, V.K. Pituitary adenoma and parasagittal meningioma: an unusual association. *Neurology India*. 2000. 48(1). Pp. 72–4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751818>.
38. Friend, K.E., Radinsky, R., McCutcheon, I.E. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist. *Journal of neurosurgery*. 1999. 91(1). Pp. 93–9. DOI:10.3171/jns.1999.91.1.0093. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/91/1/article-p93.xml>.
39. Ezura, M., Kayama, T., Sakurai, Y., Ogawa, A., Wada, T. [A case of anaplastic astrocytoma associated with pituitary adenoma]. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 1988. 16(13). Pp. 1505–9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3226501>.
40. Furtado, S.V., Dadlani, R., Ghosal, N., Mahadevan, A., Shankar, S.K., Hegde, A.S. Co-existing thyrotropin secreting pituitary adenoma and low grade glioma: clinical considerations and literature review. *Journal of neurosurgical sciences*. 2009. 53(2). Pp. 71–5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546848>.
41. Jaiswal, S., Vij, M., Jaiswal, A.K., Chand, G., Behari, S., Kumarjain, V. Ossifying pituitary adenoma co-existing with astrocytoma and pituitary adenoma associated with gangliocytoma: two unusual conditions. *Turkish neurosurgery*. 2012. 22(1). Pp. 127–33. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.3398-10.0. URL: http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.3398-10.0.
42. Naik, H., Vernon, V., Gade, P., Bhopale, L., Guha, A. Anaplastic astrocytoma and pituitary macroadenoma within the same patient: A rare case of intracranial collision tumor. *Neurology India*. 1988. 66(3). Pp. 857–860. DOI:10.4103/0028-3886.232341. URL: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/3/857/232341>.
43. Alshalawi, A., Alkhaibary, A., Basalamah, A., Alassiri, A.H., Alarifi, A. Glioblastoma and prolactinoma: a rare simultaneous occurrence. *Journal of surgical case reports*. 2019. 2019(2). Pp. rjz030. DOI:10.1093/jscr/rjz030. URL: <https://academic.oup.com/jscr/article/doi/10.1093/jscr/rjz030/5310264>.
44. Tajika, Y., Kubo, O., Takeshita, M., Tajika, T., Shimizu, T., Kitamura, K. [An intracranial collision tumor composed of intrasellar gangliocytoma and pituitary adenoma]. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 1989. 17(12). Pp. 1181–6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2693987>.
45. Turcot, J., Després, J.-P., St. Pierre, F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1959. 2(5). Pp. 465–468. DOI:10.1007/BF02616938. URL: <https://journals.lww.com/00003453-195902050-00008>.
46. Naydenov, E., Marinov, M., Nachev, S. Two different primary brain tumors, glioblastoma multiforme and pituitary adenoma, in association with colorectal carcinoma: an unusual case of nonfamilial Turcot’s syndrome? *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery*. 2012. 73(6). Pp. 410–2. DOI:10.1055/s-0032-1313638. URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1313638>.
47. Brada, M., Ford, D., Ashley, S., Bliss, J.M., Crowley, S., Mason, M., Rajan, B., Traish, D. Risk of second brain tumour after conservative

- surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ*. 1992. 304(6838). Pp. 1343–1346. DOI:10.1136/bmj.304.6838.1343. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1611331>.
48. Breen, P., Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Martinez, A. J. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *Journal of Neurosurgery*. 1998. 89(6). Pp. 933–938. DOI:10.3171/jns.1998.89.6.0933. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833818>.
 49. Улитин, А.Ю., Олюшин, В.Е., Размологова, О.Ю., Забродская, Ю.М., Сивцова, Е.В., Чекризов, С.И., Бурнин, К.С., Сафаров, Б.И. Радиоиндуцированная глиобластома у больной с аденомой гипофиза. *Нейрохирургия. [A case of radiation-induced glioblastoma in a female patient with pituitary adenoma / Ulitin A.Y., Olyushin V.E., Razmologova O.Y., Zabrodskaia Y.M., Sivtsova E.V., Chekrizov S.I., Burnin K.S., Safarov B.I. // Neurosurgery.]* 2007. 2. Pp. 54–56. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11900896>.
 50. Jin, G., Hao, S., Xie, J., Mi, R., Liu, F. Collision tumors of the sella: coexistence of pituitary adenoma and craniopharyngioma in the sellar region. *World journal of surgical oncology*. 2013. 11(1). Pp. 178. DOI:10.1186/1477-7819-11-178. URL: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-11-178>.
 51. Cusimano, M.D., Kovacs, K., Bilbao, J.M., Tucker, W.S., Singer, W. Suprasellar craniopharyngioma associated with hyperprolactinemia, pituitary lactotroph hyperplasia, and microprolactinoma. Case report. *Journal of neurosurgery*. 1988. 69(4). Pp. 620–3. DOI:10.3171/jns.1988.69.4.0620. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/69/4/article-p620.xml>.
 52. Yan, H., Luo, K., Liu, B., Kang, J. A solitary fibrous tumor with concurrent meningioma at the same site: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*. 2016. 11(6). Pp. 3655–3659. DOI:10.3892/ol.2016.4486. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2016.4486>.
 53. Liu, G., Su, L., Xiang, Y., Liu, Y., Zhang, S. Coexistence of craniopharyngioma and meningioma: Two rare cases and literature review. *Medicine*. 2020. 99(50). Pp. e23183. DOI:10.1097/MD.00000000000023183. URL: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000023183>.
 54. Kurdi, M., Al-Ardati, H., Baeesa, S. S. Malignant trigeminal nerve sheath tumor and anaplastic astrocytoma collision tumor with high proliferative activity and tumor suppressor p53 expression. *Case reports in pathology*. 2014. 2014. Pp. 153197. DOI:10.1155/2014/153197. URL: <http://www.hindawi.com/journals/crpa/2014/153197/>.
 55. Kitaoka, K., Abe, H., Tashiro, K., Kawamoto, T., Miyasaka, K. The coexistence of basal epidermoid tumor and trigeminal neurinoma within the posterior fossa. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 1986. 14(10). Pp. 1243–8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3491336>.
 56. Muzumdar, D.P., Goel, A., Desai, K. I. Pontine glioma and cerebellopontine angle epidermoid tumour occurring as collision tumours. *British journal of neurosurgery*. 2001. 15(1). Pp. 68–71. DOI:10.1080/026886901300004157. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/026886901300004157>.
 57. Basil, I., Ru, K., Pu, C., Silverman, J., Jasnosz, K. A Collision Tumor: Primary Central Nervous System B-Cell Lymphoma and Anaplastic Astrocytoma. *Laboratory Medicine*. 2011. 42(6). Pp. 324–328. DOI:10.1309/LMR93DQ1LYHOJUQB. URL: <https://academic.oup.com/labmed/article-lookup/doi/10.1309/LMR93DQ1LYHOJUQB>.
 58. Y. M. Woo, P., Cheung, H.H., H. K. Mak, C., Chan, S.K., Leung, K.M., Chan, K. Y. Central Neurocytoma and Epidermoid Tumor Occurring as Collision Tumors: A Rare Association. *Open Journal of Modern Neurosurgery*. 2014. 04(01). Pp. 31–35. DOI:10.4236/ojmn.2014.41007. URL: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojmn.2014.41007>.
 59. Koutourousiou, M., Seretis, A., Kontogeorgos, G. Intra-sellar schwannoma co-existing with GH-secreting pituitary adenoma. *Acta neurochirurgica*. 2009. 151(12). Pp. 1693–7. DOI:10.1007/s00701-009-0304-7. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-009-0304-7>.
 60. Koutourousiou, M., Kontogeorgos, G., Wesseling, P., Grotenhuis, A.J., Seretis, A. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature. *Pituitary*. 2010. 13(1). Pp. 8–17. DOI:10.1007/s11102-009-0190-2. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-009-0190-2>.
 61. Neidert, M.C., Leske, H., Burkhardt, J.-K., Kollias, S.S., Capper, D., Schrimpf, D., Regli, L., Rushing, E. J. Synchronous pituitary adenoma and pituitary cytoma. *Human Pathology*. 2016. 47(1). Pp. 138–143. DOI:10.1016/j.humpath.2015.08.017. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476569>.
 62. Yu, J., Yang, H., Qu, L., Li, Y. Prolactinoma associated with an ependymoma in the fourth ventricle: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*. 2015. 10(1). Pp. 228–232. DOI:10.3892/ol.2015.3199. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171004>.
 63. Samaras, V., Samaras, E., Stergiou, I., Konstantopoulou, P., Arnaoutoglou, C., Arnaoutoglou, M., Varsos, V., Barbatis, C. Simultaneous occurrence of cerebellar medulloblastoma and pituitary adenoma: A case report. *Cases Journal*. 2008. 1(1). Pp. 175. DOI:10.1186/1757-1626-1-175. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811959>.
 64. Hu, T.-H., Wang, R., Wang, H.-Y., Song, Y.-F., Yu, J.-H., Wang, Z.-X., Duan, Y.-Z., Liu, T., Han, S. Coexistence of meningioma and other intracranial benign tumors in non-neurofibromatosis type 2 patients: A case report and review of literature. *World journal of clinical cases*. 2022. 10(13). Pp. 4249–4263. DOI:10.12998/wjcc.v10.i13.4249. URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v10/i13/4249.htm>.
 65. Nizolin, D.V., Fedorov, E.V., Kim, A.V., Mitrofanova, L.B., Khachatryan, V.A. Combination of tumors of different histogenesis in pediatric neurosurgery. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2021. 85(2). Pp. 80. DOI:10.17116/neiro20218502180. URL: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-neirokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2021/2/1004288172021021080>.
 66. Lacassagne, A. Condition dans lesquelles ont ete obtenus, chez le lapin, des cancers par actions des rayons X sur des foyers inflammatoires. *Comt Rend SocBiol*. 1933. (112). Pp. 562–564.
 67. Al-Mefty, O., Topsakal, C., Pravdenkova, S., Sawyer, J.R., Harrison, M. J. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *Journal of neurosurgery*. 2004. 100(6). Pp. 1002–13. DOI:10.3171/jns.2004.100.6.1002. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/100/6/article-p1002.xml>.
 68. Cahan, W.G., Woodard, H.Q., Higinbotham, N.L., Stewart, F.W., Coley, B. L. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer*. 1998. 82(1). Pp. 8–34. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cnrc3>3.0.co;2-w. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428476>.
 69. Schrantz, J.L., Araoz, C. A. Radiation induced meningeal fibrosarcoma. *Archives of pathology*. 1972. 93(1). Pp. 26–31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5006996>.

70. Kaschten, B., Flandroy, P., Reznik, M., Hainaut, H., Stevenaert, A. Radiation-induced gliosarcoma. Case report and review of the literature. *Journal of neurosurgery*. 1995. 83(1). Pp. 154–62. DOI:10.3171/jns.1995.83.1.0154. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/83/1/article-p154.xml>.
71. Павлова, О.М., Олюшин, В.Е., Сидорин, В.С., Маслова, Л.Н., Гоголева, Е.А., Соколова, Т.В. Радиоиндуцированная менингиома после облучения по поводу опухоли мозжечка: обзор литературы и случаи из практики. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. [Radiation-induced meningioma following radiation therapy for tumor of cerebellum: literature review and case report. / Pavlova O.M., Olushin V.E., Sidorin V.S., Maslova L.N., Gogoleva E.A., Sokolova T.V. // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.] — 2014. 6(2). Pp. 91–98.
72. Юсупова, Л.А. / Факоматозы: диагностика, клиника и особенности течения различных форм заболевания. *Лечащий врач*. // Юсупова, Л.А., Юнусова, Е.И., Гараева, З.Ш., Мавлютова Г.И. [Phakomatosis: diagnosis, clinic and features of the course of various forms of the disease. Attending doctor. // Yusupova, L.A., Yunusova, E.I., Garaeva, Z. Sh., Mavlyutova G.I. // Attending doctor.] — 2018. 5. Pp. 35.
73. Furtado, S. V., Venkatesh, P.K., Ghosal, N., Hegde, A. S. Coexisting intracranial tumors with pituitary adenomas: genetic association or coincidence? *Journal of cancer research and therapeutics*. 2010. 6(2). Pp. 221–3. DOI:10.4103/0973–1482.65246. URL: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2010/6/2/221/65246>.
74. Borhan, M.K., Tan, F.H.S., Basry, N.S.A. Collision of Two Tumors: A Case Report of a Lung Adenocarcinoma With Metastasis to a Pituitary Adenoma. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2022. 37(2). Pp. 89–94. DOI:10.15605/jafes.037.02.09. URL: <https://asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/article/view/1633>.
75. Ueyama, T., Tsuru, T., Tsuneyoshi, M., Sueishi, K., Sibuya, T., Fukuda, T. Primary collision neoplasm of malignant melanoma and adenocarcinoma in the lung. A case report. *Pathology, research and practice*. 1993. 189(2). Pp. 178–83. DOI:10.1016/S0344–0338(11)80089-0. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033811800890>.
76. Cornejo, K.M., Deng, A. C. Malignant melanoma within squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: is it a combined or collision tumor?—a case report and review of the literature. *The American Journal of dermatopathology*. 2013. 35(2). Pp. 226–34. DOI:10.1097/DAD.0b013e3182545e27. URL: <https://journals.lww.com/00000372-201304000-00013>.
77. Fujii, H., Zhu, X.G., Matsumoto, T., Inagaki, M., Tokusashi, Y., Miyokawa, N., Fukusato, T., Uekusa, T., Takagaki, T., Kadowaki, N., Shirai, T. Genetic classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Human pathology*. 2000. 31(9). Pp. 1011–7. DOI:10.1053/hupa.2000.9782. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817700292435>.
78. Bulte, C.A., Hoegler, K.M., Khachemoune, A. Collision tumors: A review of their types, pathogenesis, and diagnostic challenges. *Dermatologic therapy*. 2020. 33(6). Pp. e14236. DOI:10.1111/dth.14236. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14236>.
79. Themel, K. G. Carcinoma and sarcoma as collision tumors in a tuberculous scar of the lungs. *Zentralblatt fur allgemeine Pathologie u. pathologische Anatomie*. 1955. 93(3–5). Pp. 155–60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14375093>.
80. Voinov, N. E. Personalized approach in the treatment of patients with multiple CNS tumors. A case of combination of glioblastoma and malignant meningioma. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022. 2(4). Pp. 91–96. DOI:10.18705/2782-3806-2022-2-4-91-96. URL: <https://persmed.elpub.ru/jour/article/view/23>.
81. Truong, V., Tran, D., Dang, C. Collision occurrence of meningioma and astrocytoma: A case report and literature review. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2019. 14(03). Pp. 938–942. DOI:10.4103/ajns.AJNS_97_19. URL: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/ajns.AJNS_97_19.
82. Gosal, J.S., Shukla, K., Praneeth, K., Tiwari, S., Garg, M., Bhaskar, S., Elhence, P., Jha, D.K., Khera, S. Coexistent pituitary adenoma and frontal convexity meningioma with frontal sinus invasion: A rare association. *Surgical neurology international*. 2020. 11. Pp. 270. DOI:10.25259/SNI_164_2020. URL: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/coexistent-pituitary-adenoma-and-frontal-convexity-meningioma-with-frontal-sinus-invasion-a-rare-association/>.
83. Lusi, E.A., Watson, M.A., Chicoine, M.R., Lyman, M., Roerig, P., Reifenberger, G., Gutmann, D.H., Perry, A. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer research*. 2005. 65(16). Pp. 7121–6. DOI:10.1158/0008–5472.CAN-05–0043. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/65/16/7121/518184/Integrative-Genomic-Analysis-Identifies-NDRG2-as-a>.
84. Malli, A., Melissaris, S., Dimitriadi, A., Choreftaki, T., Georgakoulis, N. A Coexisting Pilocytic Astrocytoma and a Prolactinoma: A Case Report of Collision Tumors and Literature Review. *Cureus*. 2019. 11(6). Pp. e4911. DOI:10.7759/cureus.4911. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423388>.
85. Kimura, J., Nguyen, S.T., Liu, H., Taira, N., Miki, Y., Yoshida, K. A functional genome-wide RNAi screen identifies TAF1 as a regulator for apoptosis in response to genotoxic stress. *Nucleic acids research*. 2008. 36(16). Pp. 5250–9. DOI:10.1093/nar/gkn506. URL: <https://academic.oup.com/nar/article/36/16/5250/6334570>.
86. Shimizu, A., Asakawa, S., Sasaki, T., Yamazaki, S., Yamagata, H., Kudoh, J., Minoshima, S., Kondo, I., Shimizu, N. A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3–q24.1. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003. 309(1). Pp. 143–54. DOI:10.1016/s0006–291x(03)01555–9. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X03015559>.
87. Gao, J., Aksoy, B.A., Dogrusoz, U., Dresdner, G., Gross, B., Sumer, S.O., Sun, Y., Jacobsen, A., Sinha, R., Larsson, E., Cerami, E., Sander, C., Schultz, N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science signaling*. 2013. 6(269). Pp. p11. DOI:10.1126/scisignal.2004088. URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2004088>.
88. Liang, A., Zhou, B., Sun, W. Integrated genomic characterization of cancer genes in glioma. *Cancer cell international*. 2017. 17(1). Pp. 90. DOI:10.1186/s12935–017–0458-y. URL: <http://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935–017–0458-y>.
89. D’Angelo, F., Ceccarelli, M., Tala, Garofano, L., Zhang, J., Frattini, V., Caruso, F.P., Lewis, G., Alfaro, K.D., Bauchet, L., Berzero, G., Cachia, D., Cangiano, M., Capelle, L., de Groot, J., DiMeco, F., Ducray, F., Farah, W., Finocchiaro, G., Goutagny, S., Kamiyama, C., Lavarino, C., Loiseau, H., Lorgis, V., Marras, C.E., McCutcheon, I., Nam, D.-H., Ronchi, S., Saletti, V., Seizeur, R., Slopis, J., Suñol, M., Vandenbos, F., Varlet, P., Vidaud, D., Watts, C.,

- Tabar, V., Reuss, D.E., Kim, S.-K., Meyronet, D., Mokhtari, K., Salvador, H., Bhat, K.P., Eoli, M., Sanson, M., Lasorella, A., Iavarone, A. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nature medicine*. 2019. 25(1). Pp. 176–187. DOI:10.1038/s41591-018-0263-8. URL: <http://www.nature.com/articles/s41591-018-0263-8>.
90. Szymas, J., Schluens, K., Liebert, W., Petersen, I. Genomic instability in pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002. 5(4). Pp. 211–9. DOI:10.1023/a:1025313214951. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558668>.
91. Collins, V.P. Brain tumours: classification and genes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004. 75(suppl_2). Pp. ii2–ii11. DOI:10.1136/jnnp.2004.040337. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146033>.
92. O'Neil, T.K., Duffy, L.R., Frey, J.W., Hornberger, T.A. The role of phosphoinositide 3-kinase and phosphatidic acid in the regulation of mammalian target of rapamycin following eccentric contractions. *The Journal of physiology*. 2009. 587(Pt 14). Pp. 3691–701. DOI:10.1113/jphysiol.2009.173609. URL: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2009.173609>.
93. Liang, J., Slingerland, J.M. Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2(4). Pp. 339–45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12851486>.
94. Li, J., Li, C., Wang, J., Song, G., Zhao, Z., Wang, H., Wang, W., Li, H., Li, Z., Miao, Y., Li, G., Zhang, Y. Genome-wide analysis of differentially expressed lncRNAs and mRNAs in primary gonadotrophin adenomas by RNA-seq. *Oncotarget*. 2017. 8(3). Pp. 4585–4606. DOI:10.18632/oncotarget.13948. URL: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.13948>.
95. Pachow, D., Andrae, N., Kliese, N., Angenstein, F., Stork, O., Wilisch-Neumann, A., Kirches, E., Mawrin, C. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013. 19(5). Pp. 1180–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1904. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/5/1180/78199/mTORC1-Inhibitors-Suppress-Meningioma-Growth-in>.
96. James, M.F., Han, S., Polizzano, C., Plotkin, S.R., Manning, B.D., Stemmer-Rachamimov, A.O., Gusella, J.F., Ramesh, V. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Molecular and cellular biology*. 2009. 29(15). Pp. 4250–61. DOI:10.1128/MCB.01581-08. URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MCB.01581-08>.
97. Pachow, D., Wick, W., Gutmann, D.H., Mawrin, C. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms. *Neuro-oncology*. 2015. 17(2). Pp. 189–99. DOI:10.1093/neuonc/nou164. URL: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/nou164>.
98. Mafficini, A., Scarpa, A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. *The Journal of endocrinology*. 2018. 236(3). Pp. R161–R167. DOI:10.1530/JOE-17-0560. URL: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/236/3/JOE-17-0560.xml>.
99. Cerovac, V., Monteserin-Garcia, J., Rubinfeld, H., Buchfelder, M., Losa, M., Florio, T., Paez-Pereda, M., Stalla, G.K., Theodoropoulou, M. The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer research*. 2010. 70(2). Pp. 666–74. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-2951. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/2/666/559680/The-Somatostatin-Analogue-Octreotide-Confers>.