

Спостереження з практики = Case Report = Наблюдение из практики

Ukr Neurosurg J. 2019;25(2):40-45

doi: 10.25305/unj.159619

Клінічний випадок п'ятирічного локального контролю після радіохірургії інтракраніальних пухлин у хворі на нейрофіброматоз типу II

Чувашова О.Ю.¹, Грязов А.Б.², Земскова О.В.², Бондаренко А.О.²

¹ Відділ нейрорадіології та радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 14.03.2019

Прийнята до публікації 01.04.2019

Адреса для листування:

Чувашова Ольга Юріївна, Відділ нейрорадіології і радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: cho72@ukr.net

Нейрофіброматоз типу II (НФ-2) – рідкісне аутосомно-домінантне спадкове захворювання, яке характеризується наявністю множинних доброякісних пухлин нервової системи. Стереотаксична радіохірургія є загальноприйнятою лікувальною опцією при спорадичних вестибулярних шваномах та менінгіомах малого і середнього розміру, яка дає змогу лікувати декілька пухлин симультанно під час одного сеансу опромінення. Думки щодо використання радіохірургії як першочергового методу лікування хворих на НФ-2 суперечливі. Представлено клінічний випадок радіохірургічного лікування 50-річної хворої, яка страждає на НФ-2, з періодом спостереження 5 років. Результати стереотаксичної радіохірургії щодо забезпечення локального контролю НФ-2-асоційованих вестибулярних шваном та менінгіом слід оцінювати не раніше ніж через 24–36 міс після опромінення. До переваг радіохірургічного лікування хворих із НФ-2 належать: неінвазивність, можливість опромінення декількох пухлин за один сеанс, лікування в амбулаторних умовах, забезпечення локального контролю росту пухлин, мінімізація неврологічного дефіциту, пов'язаного із токсичністю лікування, збереження якості життя хворих. Слід пам'ятати, що радіохірургічне лікування не впливає на контроль прогресування інших НФ-2-асоційованих інтракраніальних пухлин.

Ключові слова: нейрофіброматоз типу II; інтракраніальна пухлина; стереотаксична радіохірургія

Clinical case of five-year local control following radiosurgery of intracranial tumors in a patient with type II neurofibromatosis

Olga Yu. Chuvashova¹, Andriy B. Gryazov², Oksana V. Zemskova², Andriy O. Bondarenko²

¹ Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Department of Radioneurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 14 March 2019

Accepted: 01 April 2019

Address for correspondence:

Olga Chuvashova, Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Platon Mayboroda st., 32, Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: cho72@ukr.net

Type II neurofibromatosis (NF2) is a rare autosomal dominant hereditary disease characterized by the presence of many benign tumors of the nervous system. Stereotactic radiosurgery (SRS) is a generally accepted therapeutic option for sporadic vestibular schwannoma and small and medium-sized meningiomas, which allows treating several tumors simultaneously during a single irradiation session. At the same time, opinions on the use of radiosurgery as the primary treatment for patients with NF2 remain controversial. This article deals with a clinical case of the results of radiosurgical treatment of a 50-year-old patient with NF2, with a follow-up period of 5 years. The final results of SRS in ensuring local control of NF2 associated with vestibular schwannoma and meningiomas should be evaluated not earlier than 24–36 months after irradiation. The advantages of radiosurgical treatment of patients with NF2 include non-invasiveness, the possibility of irradiating several tumors in a single irradiation session, treatment under outpatient conditions, ensuring local control of tumor growth, minimizing of the neurological deficit associated with the treatment toxicity, ensuring the quality of life of patients.

Keywords: neurofibromatosis type II; intracranial tumor; stereotactic radiosurgery



Клинический случай пятилетнего локального контроля после радиохирургии интракраниальных опухолей у больной с нейрофиброматозом типа II

Чувашова О.Ю.¹, Грязов А.Б.², Земскова О.В.², Бондаренко А.А.²

¹ Отдел нейрорадиологии и радионейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Отделение радионейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 14.03.2019
Принята к публикации 01.04.2019

Адрес для переписки:

Чувашова Ольга Юрьевна,
Отдел нейрорадиологии и радионейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: cho72@ukr.net

Нейрофиброматоз типа II (НФ-2) – редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, которое характеризуется наличием множества доброкачественных опухолей нервной системы. Стереотаксическая радиохирургия является общепринятой лечебной опцией при спорадических вестибулярных шванномах и менингиомах малого и среднего размера, позволяющей лечить несколько опухолей одновременно во время одного сеанса облучения. Мнения об использовании радиохирургии как первоочередного метода лечения больных с НФ-2 спорные. Представлен клинический случай радиохирургического лечения 50-летней больной с НФ-2 с периодом наблюдения 5 лет. Результаты стереотаксической радиохирургии относительно обеспечения локального контроля НФ-2-ассоциированных вестибулярных шванном та менингиом следует оценивать не раньше чем через 24–36 мес после облучения. Преимуществами радиохирургического лечения больных с НФ-2 являются: неинвазивность, возможность облучения нескольких опухолей за один сеанс, лечение в амбулаторных условиях, обеспечение локального контроля роста опухолей, минимизация неврологического дефицита, связанного с токсичностью лечения, обеспечение качества жизни больных. Следует помнить, что радиохирургическое лечение не влияет на контроль прогрессирования других НФ-2-ассоциированных интракраниальных опухолей.

Ключевые слова: нейрофиброматоз тип II; интракраниальная опухоль; стереотаксическая радиохирургия

Вступ

Нейрофіброматоз типу II (НФ-2) – аутосомно-домінантне спадкове захворювання, яке трапляється рідко (1 випадок на 25–33 тис. пологів) і характеризується наявністю множинних доброякісних пухлин нервової системи [1]. Захворювання спричиняє мутація НФ-2-супресорного гена, який кодує протеїн мерлін та розташований на довгому плечі 22-ї хромосоми. Виділяють два фенотипи НФ-2. Wishart-фенотип характеризується швидким прогресуванням ураження головного та спинного мозку, трапляється у пацієнтів молодше 20 років. Feiling–Gardner-фенотипу притаманні множинні доброякісні пухлини, які повільно прогресують і маніфестують після 20 років [2,3,5]. Патогномонічною ознакою НФ-2 є наявність двобічних вестибулярних шванном (ВШ), які трапляються майже у 95% випадках та є критерієм установлення діагнозу НФ-2 [2–4]. Менингіоми, котрі найчастіше є множинними при НФ-2, посідають друге місце серед НФ-2-асоційованих інтракраниальних пухлин. Їх діагностують у 45–58% пацієнтів. Вважають, що наявність НФ-2-асоційованих менингіом є ознакою несприятливішого перебігу захворювання та асоціюється з підвищенням смертності в 2,5 рази порівняно з хворими з НФ-2 без менингіом [5].

Вибір оптимальної лікувальної тактики при НФ-2-інтракраниальних пухлинах є складною проблемою. Варіанти лікування НФ-2 охоплюють динамічне спостереження, стереотаксичну радіохірургію (СРХ) або фракціоновану променевою терапією, метою яких є забезпечення локального контролю пухлин, мікрохірур-

гію та останнім часом бевацизумаб – моноклональне антитіло проти фактора росту ендотелію судин [10].

При спорадичних ВШ та менингіомах малого і середнього розміру СРХ є загальноприйнятною лікувальною опцією. Радіохірургічне лікування дає змогу лікувати декілька пухлин одночасно під час одного сеансу опромінення [6,7]. Останнє є особливо важливим для хворих на НФ-2 з множинними інтракраниальними пухлинами. В численних наукових публікаціях, присвячених віддаленим результатам СРХ у пацієнтів зі спорадичними ВШ, зазначено відмінні результати щодо досягнення локального контролю росту пухлин і низької токсичності лікування, насамперед щодо збереження слуху та функції лицьового нерва [20–24]. Для НФ-2-асоційованих ВШ кількість досліджень обмежена, наведені результати є дискусійними. Це зумовлено насамперед тим, що НФ-2-асоційовані шванноми та менингіоми мають агресивніший перебіг порівняно зі спорадичними формами і характеризуються вищою частотою рецидивування [8–10]. Думки щодо використання радіохірургії як першочергового методу лікування хворих на НФ-2 є суперечливими.

Клінічний випадок

Хвора З., 1958 року народження, в квітні 2013 р. звернулася в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з приводу поступової втрати слуху на праве вухо до глухоти, яка прогресувала з 2007 р., та зниження слуху на ліве вухо протягом останнього року. Крім того, хвору турбували головний біль та оніміння правої щокви.

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

За даними магнітно-резонансної томографії виявлено білатеральні ВШ (за класифікацією Koos ВШ праворуч III стадії, ліворуч II стадії) та множинні супратенторіальні менінгіоми оболонки головного мозку. Найбільшими з пухлин були парасагітальна менінгіома та ВШ праворуч (**рис. 1**). За даними огляду отоневролога, ступінь зниження слуху праворуч за шкалою Гарднера-Робертсона – V (глухота), ліворуч – II-III. Ознак дисфункції лицьового нерва ліворуч не виявлено, праворуч – I ступеня за шкалою Хауса-Брексмана. Функціональний статус за шкалою Карновського становив 80 балів.

Випадок було розглянуто на мультидисциплінарному консилиумі ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за участю нейрохірургів, нейроонкологів та радіологів. Від запропонованого хірургічного втручання, спрямованого на видалення найбільших за розмірами пухлин (парасагітальної менінгіоми лобно-тім'яної ділянки та ВШ праворуч), хвора відмовилася. Для забезпечення локального контролю росту пухлин було запропоновано радіохірургічне лікування. У відділенні радіохірургії у травні 2013 р. проведено СРХ-лікування одночасно парасагітальної менінгіоми лобно-тім'яної ділянки та ВШ праворуч на лінійному прискорювачі "Trilogy" ("Varian", США), обладнаному стереотаксичною системою "Brain Lab" ("Brain Lab", Німеччина), з енергією гальмівного опромінення 6 МеВ. Планування СРХ проведене на робочій станції "BrainLab" за суміщеними МРТ і МСКТ-даними (**рис. 2**). При опроміненні обох пухлин застосовано методику

опромінення IMRT. Перевагою такої методики є максимально однорідний розподіл призначеної дози (ПД) на мішені із забезпеченням мінімізації променевого навантаження на оточуючі здорові тканини. На 98,5% об'єму ВШ праворуч було підведено ПД 13 Гр, на 97,0% об'єму парасагітальної менінгіоми – 15 Гр.

Після СРХ хворій було призначено курс стероїдної терапії протягом 2 тиж (перший тиждень – по 8 мг/добу, другий тиждень – по 4 мг/добу на тлі інгібіторів протонної помпи (пантопризол – 40 мг/добу)).

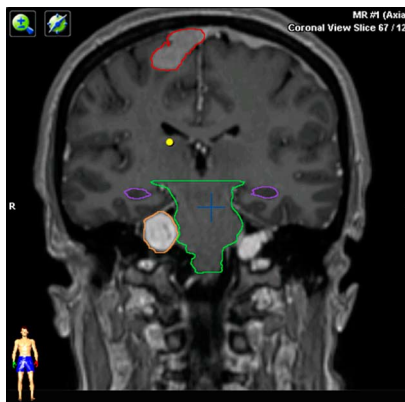


Рис. 2. Нейрофіброматоз типу II. План симультанного стереотаксичного радіохірургічного лікування менінгіоми парасагітальної локалізації та вестибулярної шваноми праворуч

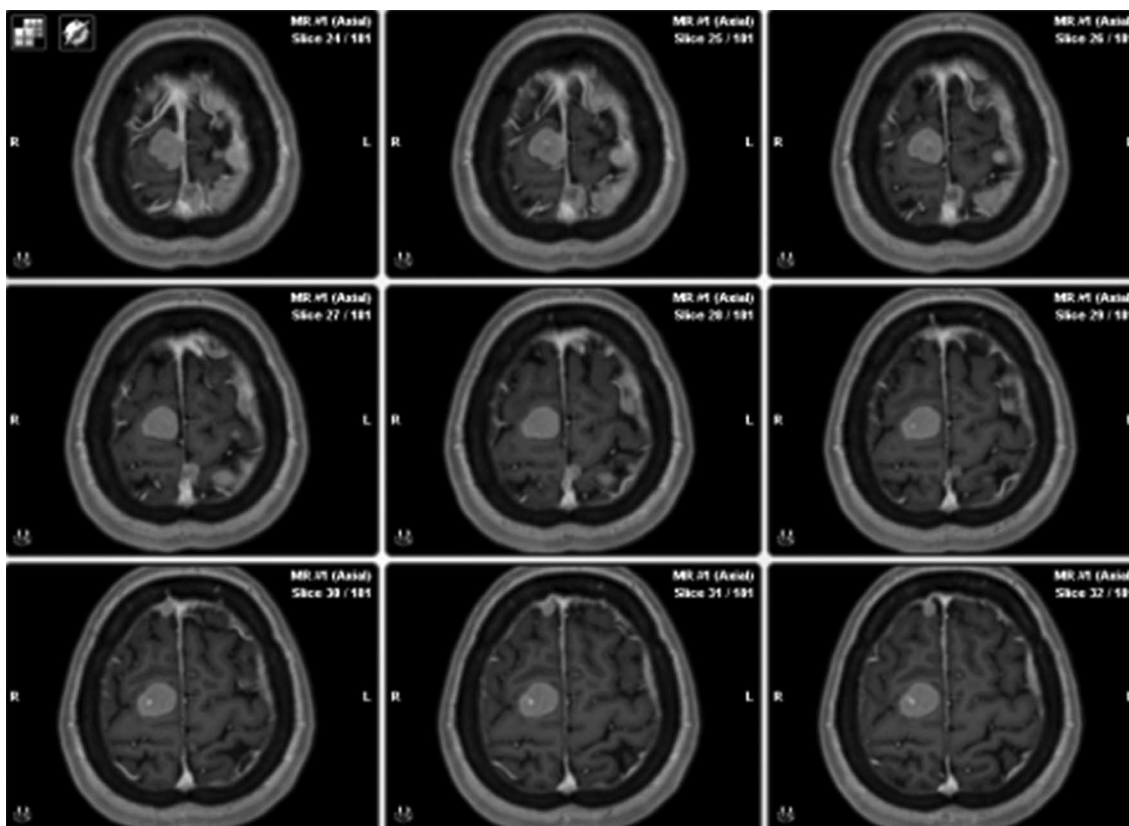


Рис. 1. МРТ головного мозку із парамагнетиком, T1-зважене зображення. Нейрофіброматоз типу II. Множинні менінгіоми оболонки головного мозку. До радіохірургічного лікування

Стан хворої залишався стабільним протягом перших 6 міс спостереження без погіршення в неврологічному і соматичному статусі. Через 7 міс після СРХ відзначено погіршення самопочуття хворої, посилися головні болі та стато-координаторні розлади, з'явилася слабкість у лівій руці. За даними МРТ виявлено збільшення розміру опроміненої менінгіоми (при оцінці волюметричним методом – на 116%) та неоднорідніше, з менш чіткими контурами контрастування пухлини, виражений перифокальний набряк у лобно-тім'яній ділянці праворуч (**рис. 3**). Змін розміру опроміненої ВШ не спостерігали, проте змінився характер контрастування – став неодноріднішим і менш інтенсивним, з'явився невиражений перифокальний набряк без ознак дислокації та деформації стовбура мозку. Інші пухлини – без суттєвої динаміки. Такі зміни було трактовано як псевдопрогресування. Призначено курс стероїдної терапії (схема аналогічна першому курсу) і МРТ-контроль. Після курсу стероїдів спостерігали позитивну клінічну динаміку у вигляді регресу неврологічних розладів, яка корелювала із даними МРТ-моніторингу: контроль через 6 тиж – зменшення перифокального набряку. Подальший МРТ-контроль (з інтервалом 3–6 міс) засвідчив поступове зменшення розмірів опромінених пухлин протягом наступних 65 міс спостереження. При оцінці

волюметричним методом ВШ праворуч зменшилась на 65,1% від початкового об'єму, парасагітальна менінгіома праворуч – на 65,4% після СРХ лікування; виявлено ознаки продовженого росту ВШ ліворуч (**рис. 4**). Від хірургічного лікування хвора знову відмовилася.

Випадок було повторно розглянуто на мультидисциплінарному консилиумі, який визнав доцільним СРХ-лікування ВШ ліворуч, з огляду на позитивний результат радіохірургії ВШ і парасагітальної менінгіоми праворуч із забезпеченням локального контролю протягом 65 міс. Проведено радіохірургічне лікування ВШ ліворуч методикою IMRT із підведенням на 99,3% об'єму ВШ ПД 13,0 Гр. Через 3 міс після СРХ стан хворої залишається стабільним, відсутня негативна динаміка в неврологічному статусі, виконано перший МРТ-контроль. Розміри пухлини – без динаміки, перифокального набряку, ознак дислокації стовбурових структур чи ліквородинамічних розладів не виявлено. Функціональний статус хворої після радіохірургічного лікування не погіршився і залишається на тому самому рівні, що і до радіохірургічного лікування (80 балів за шкалою Карновського). На жаль, відбувалося поступове збільшення розмірів неопромінених менінгіом, локалізованих зліва по оболонкам головного мозку, конвексально.

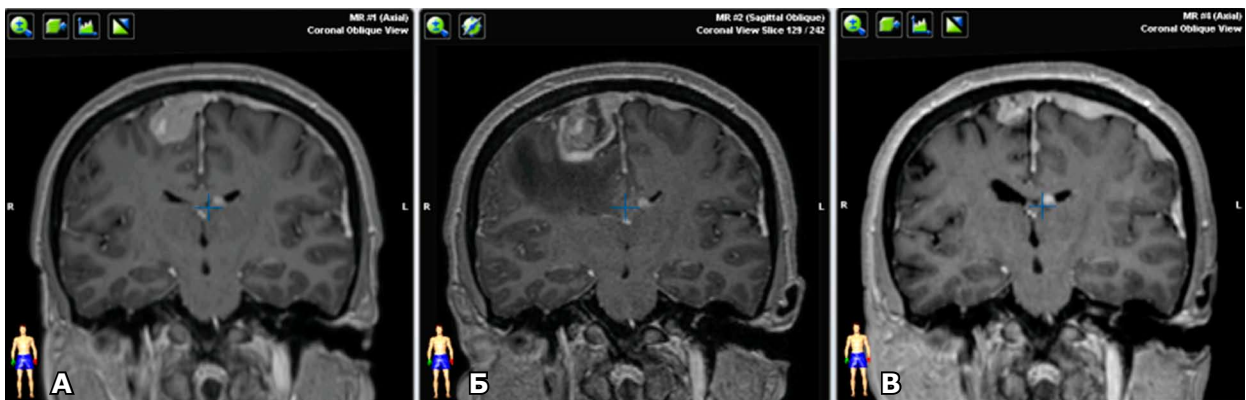


Рис. 3. МРТ, T1-зважене зображення із парамагнетиком. Нейрофіброматоз типу II: А – до радіохірургії менінгіоми парасагітальної локалізації праворуч; Б – через 7 міс після радіохірургії (псевдопрогресування); В – через 65 міс після радіохірургії (зменшення об'єму пухлини на 65,4%)

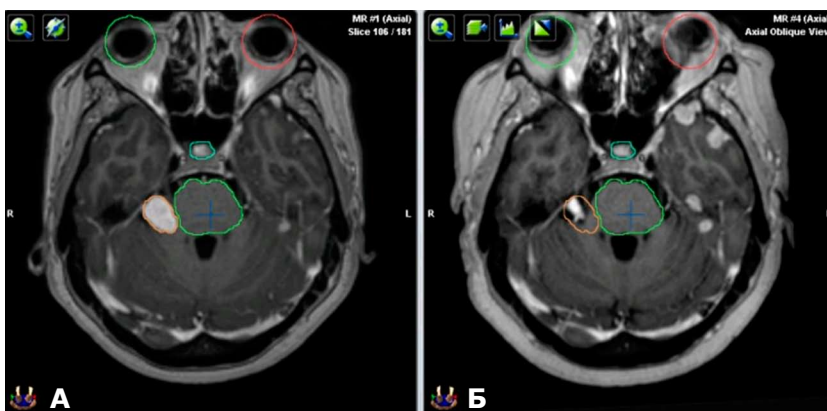


Рис. 4. МРТ. Нейрофіброматоз типу II: А – до радіохірургії вестибулярної шванноми праворуч; Б – через 65 міс після радіохірургії (зменшення об'єму пухлини на 65,1%)

Обговорення

Таким чином, вибір оптимальної лікувальної тактики у хворих із НФ-2 є складною проблемою. Насамперед необхідно враховувати агресивніший перебіг захворювання порівняно зі спорадичними формами [1,11,12]. Радіохірургія є складовою лікування НФ-2-асоційованих пухлин, яка забезпечує локальний контроль росту та дає змогу проводити лікування в максимально комфортних умовах для пацієнта: за один сеанс опромінення в амбулаторних умовах за відсутності необхідності стаціонарного лікування і ризиків, пов'язаних з оперативним втручанням (загальне знеболювання, кровотеча, інфекційні ускладнення). Можливість одночасного опромінення декількох пухлин (симультанна СРХ) є важливою опцією для пацієнтів з НФ-2, з огляду на множинність інтрацеребральних НФ-2-асоційованих пухлин [5–7]. Рівень збереження функції лицьового та трійчастого нервів після радіохірургії ВШ у пацієнтів із НФ-2 дорівнює такому для спорадичних ВШ. У більшості публікацій повідомляють про токсичність з боку лицьового і трійчастого нервів, пов'язану з лікуванням, менше ніж у 10% пацієнтів.

Опромінення великих пухлин, котрі локалізуються у ділянках мозку, застосовують рідко, що зумовлено високим ризиком післяпроменевого набряку та променевим ураженням критичних структур мозку (стовбур мозку, хіазма, зорові тракти і нерви). В таких випадках найдоцільнішим є застосування комбінованого методу лікування – мікрохірургічного видалення пухлини (частково або субтотально, із забезпеченням збереження функції черепних нервів) та радіохірургічного опромінення резидуальної частини пухлини [4,13,14].

Не існує консенсусу щодо пріоритетності лікування множинних НФ-2-асоційованих інтракраніальних пухлин [8–10]. Вирішення цього питання потребує мультимодального та індивідуального підходу і мультидисциплінарного консиліуму фахівців. Оскільки більшість хворих із НФ-2 мають білатеральні ВШ з можливістю розвитку двобічної глухоти, доцільним є залучення у лікувальний процес сурдолога для забезпечення можливості спілкування з хворими та соціальної адаптації.

СРХ забезпечує мінімізацію неврологічного дефіциту шляхом конформності, що зумовлює збіг потоку випромінювання і форми мішені та прецизійного підведення дози до мішені (пухлини). Якість нейровізуалізації є ключовим моментом на етапі планування радіохірургічного лікування [11,13]. Для мінімізації ризиків, пов'язаних із помилками візуалізації при СРХ НФ-2-асоційованих ВШ через анатомічну складність ділянок мосто-мозочкового кута та необхідність точного визначення топографії пухлини, ми рекомендуємо включати в МРТ-протокол при плануванні СРХ НФ2-асоційованих пухлин такі послідовності: стандартне спін-ехо (SE) високої роздільної здатності (T2W-3D-DRIVen Equilibrium sequence) з пригніченням МР-сигналу від жирової тканини (STIR), збалансованого швидкого градієнтного ехо (B-FFE), T1 з товщиною зрізу 1 мм з внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням препаратами гадолінію (T1-зважені зображення + Gd).

З огляду на те, що частота псевдопрогресування після СРХ у хворих із ВШ може становити 74%,

оцінка відповіді пухлин на радіохірургічне лікування є проблемою [15]. Збільшення розмірів після радіохірургічного лікування не слід використовувати як єдиний критерій ефективності лікування. Остаточні результати СРХ щодо забезпечення локального контролю НФ-2-асоційованих ВШ та менінгіом слід оцінювати не раніше ніж через 24–36 міс після опромінення. Транзиторне збільшення розмірів опроміненої пухлини може супроводжуватися негативною неврологічною динамікою, яка має зворотний характер. Симптоматика зазвичай регресує після курсу стероїдної та симптоматичної терапії, не потребує інвазивного лікування, але потребує нейровізуалізаційного моніторингу, за потреби – з доповненням діагностичного протоколу перфузійними методами обстеження.

Висновки

Наведений клінічний випадок демонструє результати радіохірургічного лікування хворої із НФ-2-асоційованими білатеральними ВШ і множинними менінгіомами. Наші дані підтверджують ефективність СРХ щодо досягнення локального контролю за ростом опромінених пухлин упродовж 65 міс спостереження зі зменшенням розміру ВШ праворуч на 65,1% та парасагітальної менінгіоми праворуч на 65,4%, збереження якості життя та відсутністю збільшення неврологічного дефіциту.

Перевагами радіохірургічного лікування хворих із НФ-2 є неінвазивність, можливість опромінення декількох пухлин за один сеанс опромінення, лікування в амбулаторних умовах, забезпечення локального контролю росту пухлин, мінімізація неврологічного дефіциту, пов'язаного із токсичністю лікування, збереження якості життя хворих. Однак радіохірургічне лікування не впливає на контроль прогресування інших НФ-2-асоційованих інтракраніальних пухлин.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Всі процедури, виконані пацієнту в ході дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики та Гельсінській декларації 1964 року і її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Від пацієнта отримана інформована згода.

References

1. Blakeley JO, Evans DG, Adler J, Brackmann D, Chen R, Ferner RE, Hanemann CO, Harris G, Huson SM, Jacob A, Kalamirides M, Karajannis MA, Korf BR, Mautner VF, McClatchey AI, Miao H, Plotkin SR, Slattery W 3rd, Stemmer-Rachamimov AO, Welling DB, Wen PY, Widemann B, Hunter-Schaedle K, Giovannini M. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet A*. 2012 Jan;158A(1):24-41. doi: 10.1002/ajmg.a.34359. PubMed PMID: 22140088; PubMed Central PMCID: PMC3319201.
2. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, Hoang-Xuan K, Demczuk S, Desmaze C, Plougastel B, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-

- fibromatosis type 2. *Nature*. 1993 Jun 10;363(6429):515-21 <https://doi.org/10.1038/363515a0>. PubMed PMID: 8379998.
3. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, Parry DM, Eldridge R, Kley N, Menon AG, Pulaski K, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell*. 1993 Nov 19;75(4):826. doi: 10.1016/0092-8674(93)90406-g. PubMed PMID: 8242753.
 4. Ruggieri M, Pratic AD, Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Mauro P, Licciardello L, Milone P, Privitera G, Belfiore G, Di Pietro M, Di Raimondo F, Romano A, Chiarenza A, Muglia M, Polizzi A, Evans DG. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016 Oct;36(5):345-367. doi: 10.14639/0392-100X-1093. PubMed PMID: 27958595; PubMed Central PMCID: PMC5225790.
 5. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1974-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60259-2. PubMed PMID: 19476995.
 6. Campian J, Gutmann DH. CNS Tumors in Neurofibromatosis. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2378-2385. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7199. PubMed PMID: 28640700; PubMed Central PMCID: PMC5516481.
 7. Chen LH, Zhang HT, Xu RX, Zhang L, Li WD, Sun K. Microsurgery for patients diagnosed with neurofibromatosis type 2 complicated by vestibular schwannomas: Clinical experience and strategy for treatments. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(17):e0270. doi: 10.1097/MD.00000000000010270. PubMed PMID: 29702972; PubMed Central PMCID: PMC5944529.
 8. Goutagny S, Bah AB, Henin D, Parfait B, Grayeli AB, Sterkers O, Kalamarides M. Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients: clinical, radiological, and molecular features. *Neuro Oncol*. 2012 Aug;14(8):1090-6. doi: 10.1093/neuonc/nos129. PubMed PMID: 22711605; PubMed Central PMCID: PMC3408259.
 9. Klijn S, Verheul JB, Beute GN, Leenstra S, Mulder JJ, Kunst HP, Hanssens PE. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of tumor control and its predictors in a large patient cohort in The Netherlands. *J Neurosurg*. 2016 Jun;124(6):1619-26. doi: 10.3171/2015.4.JNS142415. PubMed PMID: 26430848.
 10. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, di Tomaso E. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med*. 2009 Jul 23;361(4):358-67. doi: 10.1056/NEJMoa0902579. PubMed PMID: 19587327; PubMed Central PMCID: PMC4816642.
 11. Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119 Suppl:745-59. doi: 10.3171/jns.2000.92.5.0745. PubMed PMID: 25077304.
 12. Mallory GW, Pollock BE, Foote RL, Carlson ML, Driscoll CL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery for neurofibromatosis 2-associated vestibular schwannomas: toward dose optimization for tumor control and functional outcomes. *Neurosurgery*. 2014 Mar;74(3):292-300; discussion 300-1. doi: 10.1227/NEU.0000000000000264. PubMed PMID: 24335819.
 13. Massager N, Delbrouck C, Masudi J, De Smedt F, Devriendt D. Hearing preservation and tumour control after radiosurgery for NF2-related vestibular schwannomas. *B-ENT*. 2013;9(1):29-36. PMID: 23641588.
 14. Zemskova OV, Chuvashova OYu. Modern approaches to vestibular schwannomas treatment in patients with neurofibromatosis type 2 using stereotactic radiosurgery. *Ukr Neurosurg J*. 2014;(3):66-71. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.47497
 15. Tsao MN, Sahgal A, Xu W, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, Régis J, Ryu S, Slotman BJ, Paddick I. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline. *J Radiosurg SBRT*. 2017;5(1):5-24. PubMed PMID: 29296459; PubMed Central PMCID: PMC5675503.
 16. Maniakas A, Saliba I. Neurofibromatosis type 2 vestibular schwannoma treatment: a review of the literature, trends, and outcomes. *Otol Neurotol*. 2014 Jun;35(5):889-94. doi: 10.1097/MAO.0000000000000272. PubMed PMID: 24675066.
 17. Daniel RT, Tuleasca C, George M, Pralong E, Schiappacasse L, Zeverino M, Maire R, Levivier M. Preserving normal facial nerve function and improving hearing outcome in large vestibular schwannomas with a combined approach: planned subtotal resection followed by gamma knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jul;159(7):1197-1211. doi: 10.1007/s00701-017-3194-0. PubMed PMID: 28516364; PubMed Central PMCID: PMC5486604.
 18. Verbova LN, Gudkov VV, Onishchenko PM, Fedirko VO, Lisyany AN, Tsyurupa DM, Chuvashova OYu, Gryazov AB, Zemskova OV, Kruchok IV, Skobskaya OE, Kiseleva IG, Malysheva TA. Treatment of large and giant vestibular schwannomas and its results. *Experimental and Clinical Medicine*. 2015;4(69):110-118. Russian.
 19. Hayhurst C, Zadeh G. Tumor pseudoprogression following radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neuro Oncol*. 2012 Jan;14(1):87-92. doi: 10.1093/neuonc/nor171. PubMed PMID: 22028389; PubMed Central PMCID: PMC3245992.
 20. Sharma MS, Singh R, Kale SS, Agrawal D, Sharma BS, Mahapatra AK. Tumor control and hearing preservation after Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol*. 2010 Jun;98(2):265-70. doi: 10.1007/s11060-010-0181-1. PubMed PMID: 20405305.
 21. Phi JH, Kim DG, Chung HT, Lee J, Paek SH, Jung HW. Radiosurgical treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: tumor control and hearing preservation. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):390-8. doi: 10.1002/cncr.24036. PubMed PMID: 19109818.
 22. Subach BR, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette DJ, Flickinger JC, Maitz AH. Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg*. 1999 May;90(5):815-22 <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.5.0815>. PubMed PMID: 10223445.
 23. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Soanes T, Rodgers J, Kemeny AA. Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1288-93. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1288. PubMed PMID: 12933938; PubMed Central PMCID: PMC1738689.
 24. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Niranjan A, Williamson R, Martin JJ, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery*. 2007 Mar;60(3):460-8; discussion 468-70 doi: 10.1227/01.neu.0000255340.26027.53. PubMed PMID: 17327790.