

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-109-118



НЕЙРОФИБРОМАТОЗ II ТИПА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.С. Макашова^{1,2}, С.В. Золотова¹, В.В. Костюченко³, М.В. Галкин¹, М.А. Гинзберг⁴, Г.В. Данилов¹,
Н.А. Антипина¹, Н.А. Коновалов¹, А.В. Голанов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³АО «Деловой центр нейрохирургии»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Андрей Владимирович Голанов golanov@nsi.ru

Введение. Длительное время пациентам с нейрофиброматозом II типа могло быть предложено лишь наблюдение и хирургическое удаление. В настоящее время при нейрофиброматозе II типа широко применяется лучевая и системная терапия.

Клиническое наблюдение. Описано лечение пациентки с нейрофиброматозом II типа, которое включало (на разных стадиях заболевания) удаление опухоли, стереотаксическое облучение и таргетную терапию бевацизумабом. В результате лечения удалось достичь контроля над ростом опухолей интра- и экстракраниальной локализации.

Заключение. Для улучшения результатов лечения пациентов с нейрофиброматозом II типа необходимо сформировать алгоритм лечения с использованием современных методов, для чего требуется проведение хорошо организованных исследований с большим числом пациентов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз II типа, стереотаксическое облучение, таргетная терапия, бевацизумаб

Для цитирования: Макашова Е.С., Золотова С.В., Костюченко В.В. и др. Нейрофиброматоз II типа: новые перспективы в лечении (клиническое наблюдение). Нейрохирургия 2021;23(1):109–18. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-109-118.

Neurofibromatosis 2: new perspectives in treatment (case report)

E.S. Makashova^{1,2}, S.V. Zolotova¹, V.V. Kostyuchenko³, M.V. Galkin¹, M.A. Ginzberg⁴, G.V. Danilov¹, N.A. Antipina¹,
N.A. Konovalov¹, A.V. Golanov¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Hwy, Moscow 111123, Russia;

³Business Center of Neurosurgery; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125367, Russia

Contacts: Andrey Vladimirovich Golanov golanov@nsi.ru

Neurofibromatosis 2 is one of the most prevalence disease among phakomatoses characterized by appearance of new central and peripheral nerve system tumors. The main treatment for this patient is a surgery, but in real time we observe the significant changes in treatment and rehabilitation in this patients including radiation therapy and pharmacotherapy. In this paper, we present the case of a different treatment options in young female with neurofibromatosis. She completed surgical treatment, Gamma Knife radiosurgery and bevacizumab on different stage of disease. Development of genetic and molecular methods and appearance of new way for treatment could help to achieve a good functional result and stable local control but new clinical and fundamental research are needed.

Key words: neurofibromatosis 2, stereotactic irradiation, targeted therapy, bevacizumab

For citation: Makashova E.S., Zolotova S.V., Kostyuchenko V.V. et al. Neurofibromatosis 2: new perspectives in treatment (case report). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-109-118.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз II типа – редкое заболевание из группы фактоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся появлением множественных доброкачественных новообразований центральной и периферической нервной системы с облигатным наличием билатеральных вестибулярных шванном [1]. Его распространенность составляет 1 случай на 56 161 человека; примерно в половине случаев пробанд является первым больным в семье [2].

Длительное время этим пациентам для обеспечения контроля над ростом опухолей могло быть предложено лишь хирургическое удаление или лучевая терапия. Такой подход не позволял уменьшить неврологический и функциональный дефицит и/или остановить прогрессирование заболевания. В последних фундаментальных и прикладных исследованиях все большее внимание уделяется роли молекулярно-генетических факторов в развитии заболевания и системной терапии, направленной на ингибирование важнейших сигнальных путей и белков, участвующих в патогенезе заболевания [3, 4].

По современным представлениям, в основе заболевания лежит мутация в гене *NF2*, кодирующем белок нейрофибромин-2, или мерлин (моэзинэзринрадиксиноподобный белок, moesin-ezrin-radixin-like protein) [5]. Течение нейрофиброматоза II типа имеет 3 основных фенотипа [6–8].

1. Врожденный, характеризующийся появлением билатеральных вестибулярных шванном в первые месяцы жизни, которые могут быть бессимптомными в течение 10–20 лет.
2. Тип Гарднера (среднетяжелый), дебютирующий у взрослых, преимущественно в промежутке между 22 и 27 годами, часто проявляющийся исключительно билатеральными вестибулярными шванномами;
3. Тип Вишарта (распространенный) с развитием множественных опухолей центральной нервной системы, часто с поздним (в 30 лет) появлением вестибулярных шванном.

Такая клиническая гетерогенность объясняется распространенностью соматического мозаицизма, т. е. явления, при котором в организме присутствуют клетки с мутантной и нормальной аллелью *NF2* [9]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, мозаичные формы составляют примерно 1/3 всех случаев заболевания и характеризуются лучшим прогнозом [4, 9]. При этом примерно в 50 % случаев мутации являются спорадическими, и, соответственно, в семейном анамнезе пациентов нет сведений о нейрофиброматозе [4, 10].

Диагностика нейрофиброматоза II типа основана на данных генетического обследования и клинической картине. Широко используются критерии, предложенные М.Е. Вазер в 2011 г. [11] и манчестерские критерии (Manchester criteria) 2017 г. [12].

Критерии, предложенные М.Е. Вазер, включают I степень родства с пациентом с подтвержденным нейрофиброматозом II типа, наличие менингиом, подкожных шванном, опухолей черепных нервов, уни- или билатеральных вестибулярных шванном, мононевропатии и катаракты. Эти критерии оцениваются в баллах, сумма ≥ 6 баллов соответствует несомненному диагнозу нейрофиброматоза, сумма ≥ 4 баллов – вероятному.

По манчестерским критериям диагноз нейрофиброматоза ставят при наличии одной из групп симптомов: 1) I степень родства с пациентом с подтвержденным нейрофиброматозом II типа и 1 вестибулярная шваннома у пациента в возрасте < 70 лет; 2) I степень родства с пациентом с подтвержденным нейрофиброматозом II типа или 1 вестибулярная шваннома у пациента в возрасте < 70 лет и 2 признака из следующих: менингиома, катаракта, глиома/шваннома, кальцификаты в головном мозге; 3) множественные менингиомы и 2 признака из следующих: вестибулярная шваннома, катаракта, глиома/шваннома, кальцификаты в головном мозге; 4) конституциональный патологический вариант гена *NF2* в крови или идентичный вариант в 2 опухолях. Манчестерские критерии обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [13, 14]: после первой консультации нейрофиброматоз удается заподозрить только у 14 % пациентов. Критерии М.Е. Вазер обладают большей специфичностью, но только входят в широкую клиническую практику и требуют дальнейших исследований [15–17].

У пациентов с нейрофиброматозом II типа развиваются только доброкачественные опухоли, но тем не менее их качество жизни прогрессивно снижается, что обусловлено генерализацией процесса, локализацией опухолей и побочными эффектами лечения. Общая выживаемость после верификации диагноза составляет 67 % через 10 лет и 38 % через 20 лет [1]. При этом во многих последних исследованиях показано, что применение современных методов диагностики и лечения, а также большая частота мозаичных форм заболевания привели к существенному повышению продолжительности жизни. Согласно данным регистра, опубликованного исследователями из Северо-Западной Англии, средняя продолжительность жизни пациентов с нейрофиброматозом составила 69 лет [2], что статистически значительно ниже соответствующего показателя в среднем по региону, но в то же время отражает прогресс в лечении этих больных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 16 лет, наблюдается в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с 11-летнего возраста. Наследственность по нейрофиброматозу неотягощена, развитие раннее, по возрасту. В возрасте 10 лет появились пятна по типу «кофе с молоком» на коже туловища и конечностей, а также множественные подкожные новообразования. В возрасте 11 лет стали беспокоить боли в поясничном отделе позвоночника и по задней поверхности правого бедра. По рекомендации невролога по месту жительства впервые была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела спин-

ного мозга, выявлены множественные интрадуральные новообразования. В 2015 г. удалено новообразование спинномозгового нерва на уровне L₅ справа; по данным гистологического исследования верифицирована шваннома. При МРТ головного мозга диагностированы двусторонние вестибулярные шванномы, шванномы тройничного и каудальной группы нервов (рис. 1).

В ноябре 2016 г. появилось прогрессирующее снижение слуха слева до глухоты, нарастание дисфагии, дисфонии, назолалии, периферический парез лицевого нерва слева. При МРТ выявлены менигиома бугорка турецкого седла с незначительным эндоселлярным распространением, опухоль краниовертебрального перехода справа (вероятнее всего, шваннома корешка C₁), интрамедуллярная опухоль сегмента C₇. Ввиду больших размеров вестибулярной шванномы, а также глухоты слева и нарастающего неврологического дефицита было принято решение о проведении радиохирургического лечения вестибулярной шванномы слева, обеих шванном каудальной группы нервов и шванномы C₇. Лучевое лечение выполнено на аппарате «Гамма-нож», предписанная доза — 12 Гр по 50 % изодозе (рис. 2).

В 2017 г. по данным контрольной МРТ головного мозга при сопоставлении в режиме корегистрации и волюметрическом сравнении выявлено заметное увеличение облученной вестибулярной шванномы в области левого мостомозжечкового угла за счет типичного для этих сроков постлучевого патоморфоза, по поводу чего было рекомендовано динамическое наблюдение. Вместе с тем наблюдался продолжающийся рост вестибулярной шванномы справа

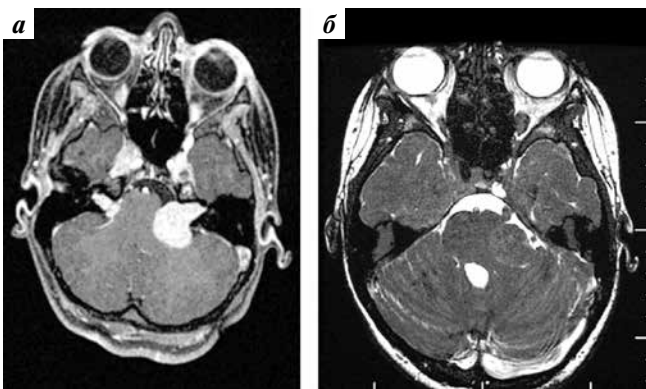


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография в режиме T1 с контрастным усилением (а) и режиме T2 (б) перед облучением

Fig. 1. Magnetic resonance imaging before irradiation, T1 with contrast (a) and T2 (b)

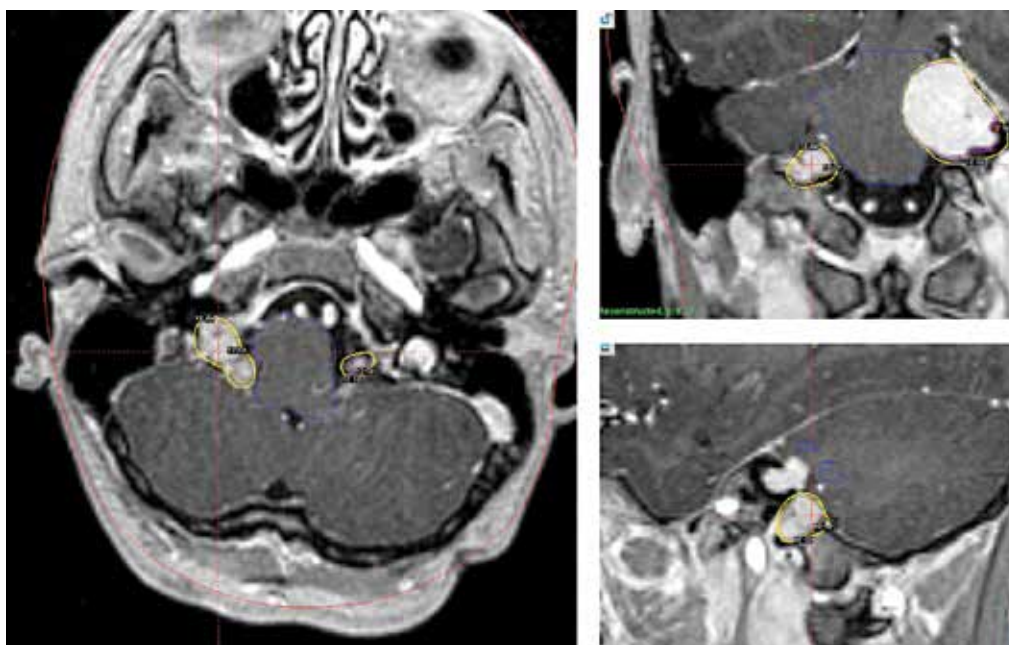


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, T1-взвешенные изображения в системе планирования GammaPlan в 3 проекциях на уровне мостомозжечкового угла. Желтая линия — предписанная изодоза

Fig. 2. Magnetic resonance imaging with contrast, T1-weighted images in the GammaPlan planning system in 3 projections at the level of the cerebellopontine angle. Yellow line — prescribed isodose

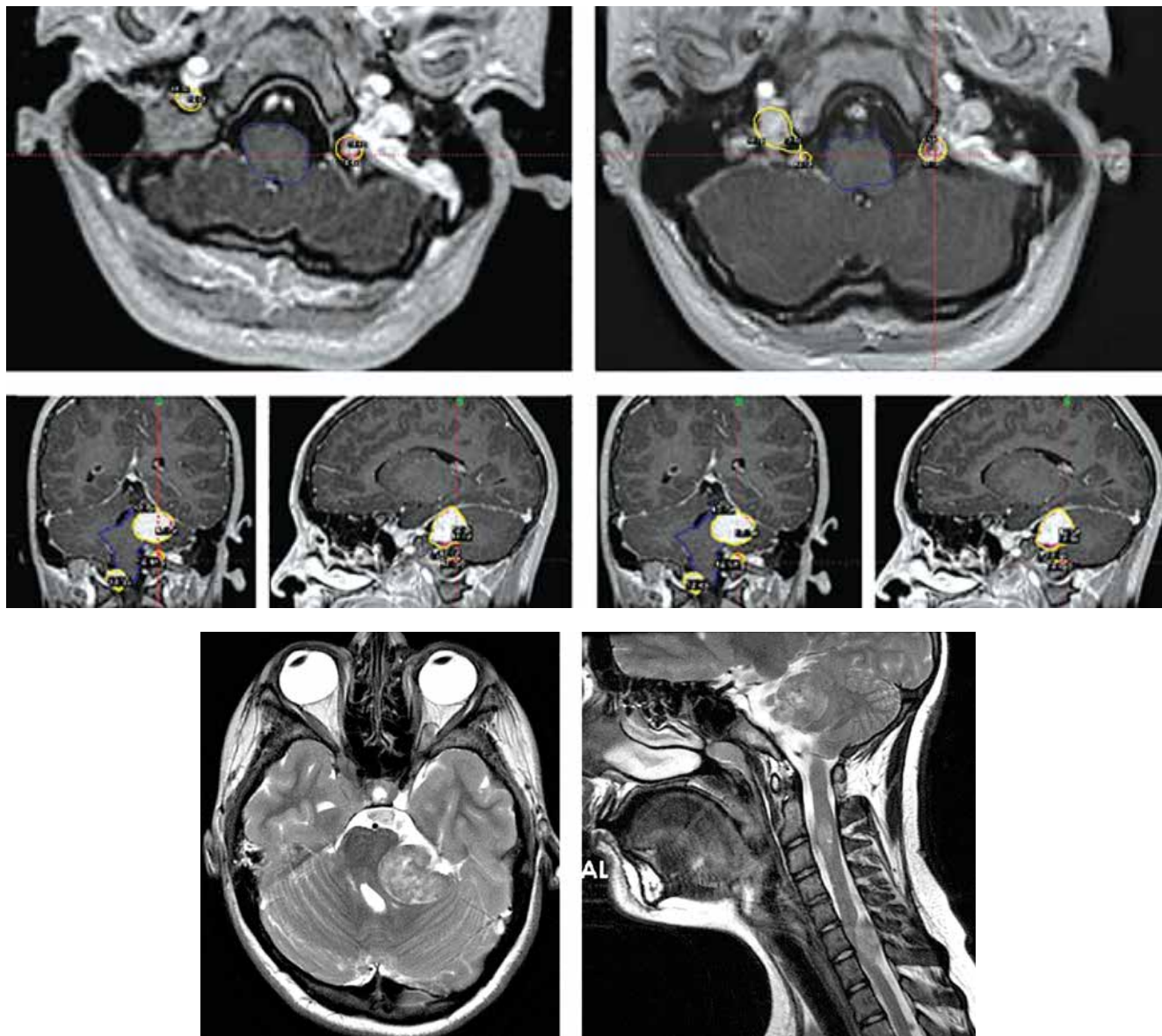


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография через 6 мес после облучения
 Fig. 3. Magnetic resonance imaging 6 month after irradiation

и незначительное увеличение тригеминальных шванном, ранее не подвергнутых облучению. Остальные новообразования были прежних размеров, новых очагов роста не выявлено (рис. 3).

С августа по октябрь 2017 г. был проведен курс лучевой терапии (воздействие на область менингиомы бугорка турецкого седла) в режиме стандартного фракционирования на ЛУЭ «Новалис»; за 30 сеансов подведена средняя суммарная очаговая доза 57 Гр (рис. 4).

В июле 2018 г. в связи с прогрессирующим увеличением вестибулярной шванномы слева и ухудшением состояния пациентки проведено частичное удаление опухоли с последующим стереотаксическим облучением остатков опухоли на аппарате «Кибер-нож» (3 сеанса, разовая очаговая доза 6,5 Гр, предписанная доза 19,5 Гр по 83 % изодозе, максимальная доза составила 21,3 Гр) (рис. 5).

К июню 2019 г. у пациентки наблюдалось увеличение множественных экстрамедуллярных интрадуральных новообразований, компримирующих спинной мозг, а также признаки интрамедуллярного образования на уровне C_2-C_3 без признаков прогрессирования. При этом возможное хирургическое удаление наиболее крупных очагов было сопряжено с высоким риском развития неврологического дефицита (рис. 6).

С учетом клинико-рентгенологических данных и распространённости процесса было принято решение о проведении системного лечения. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. пациентка получила 6 введений бевацизумаба, на фоне чего наблюдалась выраженная положительная динамика — регресс болевого синдрома и стабилизация экстракраниальных очагов, сохранение контроля над ростом ранее облученных краниальных опухолей (рис. 7).

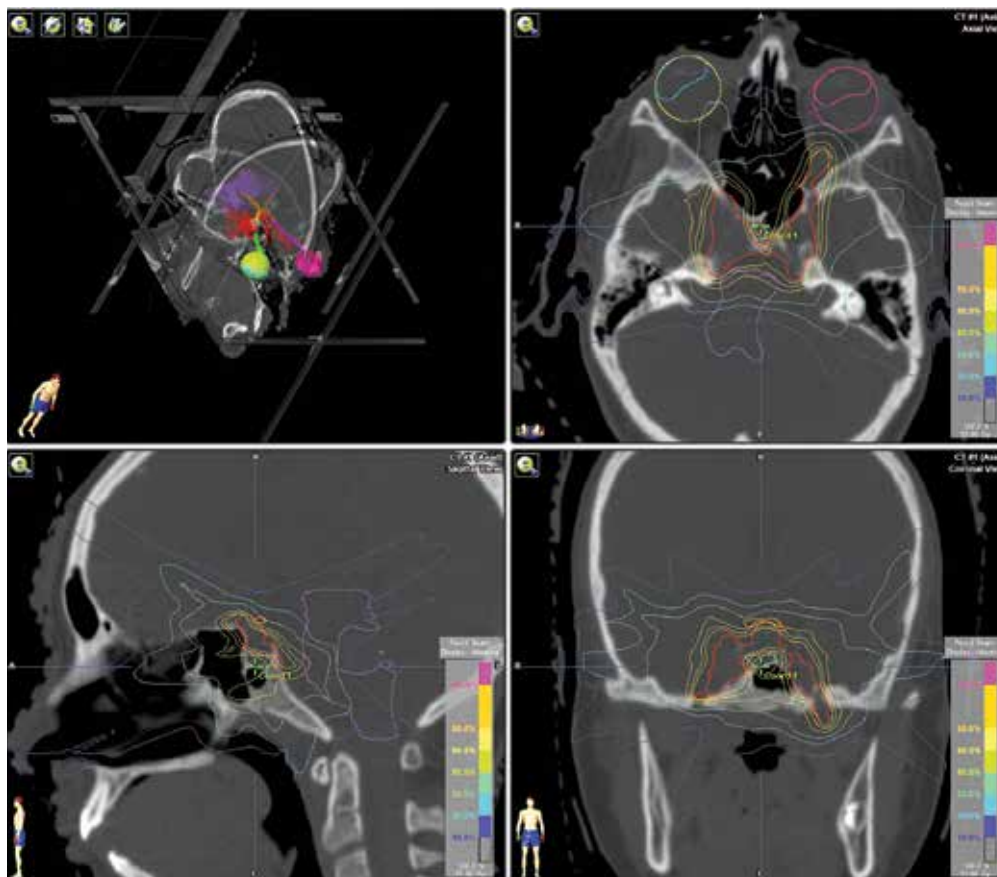


Рис. 4. План облучения менингиомы бугорка турецкого седла на аппарате «Новалис»

Fig. 4. Irradiation plan (Novalis) for parasellar meningioma

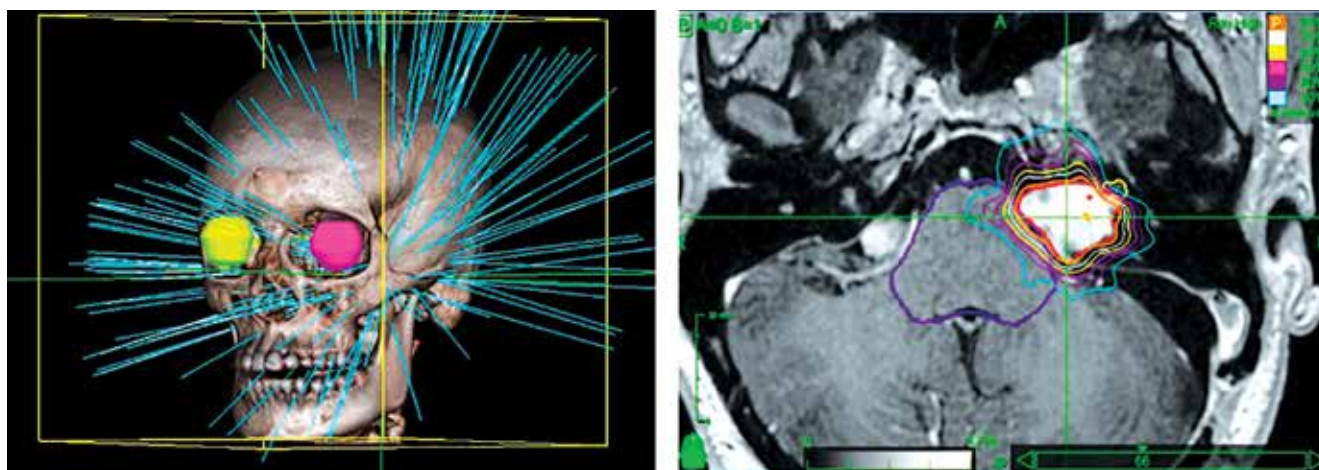


Рис. 5. План повторного облучения вестибулярной шванномы слева на аппарате «кибер-нож»

Fig. 5. Re-irradiation for vestibular schwannoma (Cyber Knife)

ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия лечения нейрофиброматоза должна заключаться в обсуждении следующих принципиальных моментов:

- 1) возможность контроля опухолевого роста;
- 2) предотвращение развития неврологического дефицита и его коррекция;

- 3) реабилитация (в том числе и с применением современных методов воздействия на неврологический и функциональный дефицит, включая кохлеарную имплантацию у пациентов с потерей слуха из-за билатеральных вестибулярных шванном).

Следует помнить о других неврологических проблемах, часто сопровождающих диагноз нейрофиброматоза

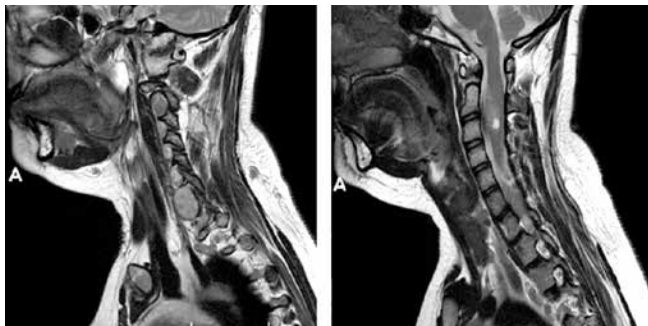


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника в режимах T1 и T2 в июне 2019 г.

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the cervical spine in T1 and T2 modes in June 2019

II типа и не связанных с развитием опухолей. Описаны случаи множественной мононевропатии и полиневропатии, в том числе фенотипически и электрофизиологически близкой к изменениям при болезни Шарко–Мари–Тута [16–18].

Последний консенсус по поводу выбора лечебно-диагностического алгоритма для пациентов с нейрофиброматозом II типа был опубликован в 2011 г. [1]. В последние годы подходы к системной терапии у этой группы больных существенно изменились, что диктует необходимость внедрения в практику новых методов лечения.

Лучевое лечение длительное время было «камнем преткновения», даже в отношении вестибулярных шванном. Признавая приоритет радиохирургии при небольших спорадических вестибулярных шванномах, многие авторы не рекомендовали стереотаксического облучение пациентам с нейрофиброматозом II типа в связи с неэффективностью в плане сохранения слуха и контроля над ростом опухоли [1, 19]. Но хирургическое лечение также не является оптимальным методом: примерно у 20 % пациентов с нейрофиброматозом II типа после операции усиливается тиннитус, а у 27 % он появляется впервые после хирургического лечения, кроме того, несмотря на использование нейрофизиологического интраоперационного мониторинга, сохраняется риск повреждения лицевого нерва [1, 20, 21]. В настоящее время у пациентов с критическим снижением или полной потерей слуха проводят кохлеарную и стоволово-мозговую слуховую имплантацию, в том числе после лучевого лечения [22, 23].

Предпринимаются попытки повышения чувствительности клеток опухоли к облучению. В 2019 г. Y. Zhao и соавт. продемонстрировали улучшение результатов стереотаксического радиохирургического лечения вестибулярных шванном на животной модели при условии одновременного ингибирования сигнального пути HGF/c-MET, для этого применяли препарат кризотиниб [24]. В 2017 г. I Paldor и соавт. на культуре клеток вестибулярной шванномы проанализировали результаты различных вариантов комбинированного

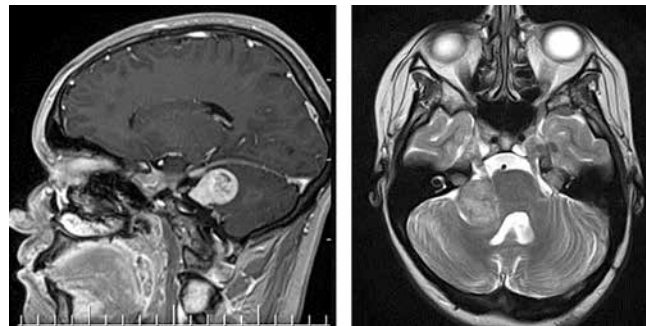


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T1 в октябре 2019 г.

Fig. 7. T1 Magnetic resonance imaging of the brain in October 2019

химиолучевого лечения (с использованием лапатиниба, нилотиниба, бевацизумаба и эверолимуса) [25]. Статистически значимое уменьшение объема опухоли зарегистрировано у пациентов, получавших нилотиниб и лапатиниб.

В научной литературе описана возможность злокачественной трансформации опухолей после лучевого лечения, но, согласно данным современных популяционных исследований, этот риск не превышает 0,025 % [19, 26, 27].

Поскольку при радиохирургическом лечении пациентов с нейрофиброматозом II типа частота достижения контроля над ростом опухоли достаточно низка (по сравнению с таковой при спорадических шванномах и менингиомах), обсуждается возможность повышения предписанной дозы облучения. Вместе с тем показано, что это ведет к нарастанию токсичности, в том числе существенно увеличивает риск развития неврологического дефицита после облучения [28]. В настоящее время наиболее распространено применение дозы в 14 Гр по краю мишени, в то время как при спорадических вестибулярных шванномах доза не превышает 13,5 Гр.

Нерешенным остается вопрос о лечении опухолей, прежде всего спинальных шванном и менингиом, образовавшихся *de novo* и не проявляющихся клиническими симптомами либо не влияющих на качество жизни пациента. S. Goutagny и M. Kalamarides [29], а также V.F. Mautner и соавт. [30] в случае бессимптомных экстракраниальных опухолей рекомендуют наблюдение с дальнейшим хирургическим лечением при развитии неврологического дефицита, но некоторые другие исследователи выступают за проведение постоянного подробного неврологического и электрофизиологического мониторинга с целью назначения лечения, прежде всего лучевого, в наиболее ранние сроки для предотвращения развития дефицита и снижения качества жизни. Многие авторы отмечают необходимость детального клинического описания опухолей разной локализации. Так, G. Dow и соавт. продемонстрировали, что опухоли, локализующиеся

в области конского хвоста, чаще всего имеют тенденцию к медленному росту и редко приводят к выраженному неврологическому дефициту, что может облегчать выбор тактики лечения у пациентов с распространенным опухолевым процессом [31].

Современные методики стереотаксического облучения, том числе радиохirurgия и гипофракционирование, благодаря повышению селективности, конформности и прецизионности при подведении высоких доз позволяют увеличить эффективность лечения при минимальной его токсичности.

Системное лечение, активно развивающееся в последнее время, основано на новых данных о молекулярных путях, отвечающих за генерацию опухолей, в которых участвует белок мерлин: Ras/Raf/MEK/ERK (MAPK), mTORC1, Ras/p21-активированная серинтреонинкиназа и Wnt/ β -катенин [3]. Все перечисленные внутриклеточные пути передачи сигнала и являются потенциальными мишенями для таргетной терапии. Кроме того, известно, что мерлин регулирует синтез внутриклеточной убиквитинлигазы (CRL4 (DCAF1)), отвечающей за инактивацию белков в протеосомах, и в настоящее время ведутся испытания препаратов, воздействующих на DCAF1 [32].

Другой путь поиска мишени для лечения нейрофиброматоза II типа — изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей у этой группы пациентов. Стало известно о повышении экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецептора 1-го типа VEGFR1 в вестибулярных шванномах, при этом наблюдается прямая зависимость между активностью роста опухоли и концентрацией VEGF [33]. В клетках вестибулярных шванном и менингиом также обнаружены активация путей рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) и mTOR [34, 35].

Наиболее изучены и уже применяются в клинической практике следующие препараты: ингибитор VEGF бевацизумаб, ингибитор EGFR лапатиниб и ингибитор mTOR эверолимус [36]. Бевацизумаб применяют в дозе 5 мг/кг (внутривенные введения 2 раза в месяц). В пилотной работе S.R. Plotkin и соавт. бевацизумаб в дозе 5 мг/кг получали 10 пациентов с нейрофиброматозом II типа и вестибулярными шванномами, возникшими *de novo*. У 6 из них удалось достигнуть уменьшения объема опухоли на 20 % и более. Аудиологический ответ расценивался как улучшение распознавания слов и наблюдался у 4 из 10 больных [37]. В 2015 г. J.O. Blakeley и соавт. опубликовали результаты II стадии исследования эффективности и безопасности бевацизумаба у пациентов с вестибулярными шванномами и нейрофиброматозом II типа. Первичной конечной точкой было улучшение слуха или отсутствие его ухудшения, этого удалось достигнуть у 5 (36 %) из 14 пациентов, при этом у 3 из них эффект сохранялся и через 6 мес после отмены бевацизумаба [38].

В 2019 г. V.M. Lu и соавт. опубликовали систематический обзор, посвященный влиянию бевацизумаба на рост опухоли и слух у пациентов с вестибулярными шванномами и нейрофиброматозом II типа [39]. В окончательный анализ были включены 8 публикаций с результатами лечения 196 вестибулярных шванном у 161 пациента. Уменьшение размеров опухоли наблюдалось у 41 % пациентов, стабилизация — у 47 %, прогрессирование опухоли — у 7 %. Из пациентов с доступными данными аудиометрии, улучшения слуха удалось добиться у 20 %, стабилизации у 69 %. Ухудшение слуха, несмотря на проводимое лечение, наблюдалось у 6 % пациентов. Среди побочных эффектов преобладали аменорея, артериальная гипертензия и протеинурия.

Эффект бевацизумаба в отношении контроля роста и неврологического дефицита при менингиомах не столь значительный [40, 41]. В настоящее время отсутствуют рекомендации по назначению этого препарата пациентам с множественными менингиомами и нейрофиброматозом II типа, хотя в некоторых сериях и клинических наблюдениях исследователи получили хорошие результаты его применения [42, 43]. Отмечен драматический эффект применения бевацизумаба в лечении эпэндимом, как в отношении контроля роста, так и для регресса неврологического дефицита [44]. Предикторы ответа на терапию бевацизумабом изучены недостаточно.

Среди факторов недостаточного ответа или отсутствия клинического эффекта многие исследователи отмечают молодой возраст пациента [45].

Ингибитор EGFR/ErbB2 лапатиниб — один из перспективных препаратов для лечения менингиом. Изначально он был предложен в качестве альтернативы бевацизумабу для контроля роста шванном, но новые данные о взаимосвязи гена *NF2* и EGFR и усилении экспрессии EGFR в менингеальных опухолях, в том числе не ассоциированных с нейрофиброматозом II типа, позволили предположить, что он может быть эффективен при этих опухолях [41].

В 2018 г. D.S. Osorio и соавт. представили результаты ретроспективного анализа эффективности лапатиниба в лечении менингеальных опухолей у пациентов с нейрофиброматозом II типа. Для исследования использовались данные медицинской документации пациентов с нейрофиброматозом II типа, которые были включены в клиническое исследование эффективности лапатиниба в лечении вестибулярных шванном. Проанализированы данные пациентов, у которых на момент лечения была найдена хотя бы одна менингеальная опухоль и которые смогли пройти не менее 5 курсов терапии лапатинибом. В результате были проанализированы данные 8 пациентов в общей сложности с 17 менингиомами к началу лечения. В среднем лечение продолжалось 15,5 мес (5,0–21,9 мес). На фоне терапии уменьшение объема опухоли наблюдалось

в 8 (47 %) случаях. В 7 (41 %) случаях опухоль увеличилась менее чем на 20 %, в 2 (12 %) — более чем на 20 %. По завершении исследования различные виды системного лечения получали только 2 пациента. При этом в 1 случае связь с пациентом была потеряна. Из пациентов, не проходивших в дальнейшем системное лечение, у 18 % образования не увеличивались, у 35 % увеличение не превысило 20 %. Один из пациентов после завершения исследования прошел несколько курсов терапии бевацизумабом и затем 1 курс терапии эверолимусом с положительным эффектом в виде продолжения уменьшения объема менингеальных опухолей [46].

В самой большой на сегодняшний день опубликованной серии случаев применения лапатиниба для лечения вестибулярных шванном уменьшение объема опухоли наблюдалось у 4 (23,5 %) из 17 пациентов, улучшение слуха — у 4 (30,7 %) из 13 пациентов. Безрецидивная выживаемость через 12 мес составила 64,2 % [47].

Публикации об эффективности эверолимуса в основном описывают отдельные клинические случаи или небольшие серии случаев. В работе S. Goutagny и соавт. описаны результаты лечения 9 пациентов с нейрофиброматозом II типа и вестибулярными шванномами. Ни в одном из случаев не наблюдалось уменьшения размеров опухоли более чем на 20 % через 12 мес после лечения, тем не менее у 5 (55,5 %) пациентов существенно снизилась скорость роста опухоли — с 65 % в год до 0,5 % [48].

Широко обсуждается возможность назначения различных комбинаций препаратов: как правило, авторы комбинируют лапатиниб или эверолимус с бевацизумабом [49]. Но проводятся и доклинические и клинические исследования трастузумаба, сорафениба, селуметиниба, иматиниба и других широко применяющихся в общей онкологии препаратов. Основной принцип при поиске идеальных лекарственных комбинаций: лечение должно не только эффективно останавливать рост опухолей, но и влиять на неврологический дефицит, обладать широким спектром действия в отношении различных типов опухолей, быть безопасным для пациента, а его результаты должны сохранять-

ся после отмены терапии [41]. Отмечено синергическое улучшение результатов лечения при комбинации таргетной терапии и радиохирургического подхода, в том числе к лечению вестибулярных шванном.

Существуют определенные проблемы при выборе лечебно-диагностической тактики, в том числе организационные. В Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют специальные клиники для больных нейрофиброматозом I и II типов, шванноматозом, хотя подобные центры уже несколько десятилетий успешно функционируют в Западной Европе и США. Создание таких отделений позволяет сократить время диагностики заболевания, провести комплексное лечение и реабилитацию, в том числе кохлеарную или стволовомозговую слуховую имплантацию. Эти вмешательства позволяют сохранить слух у этой группы пациентов и существенно улучшают их социальную адаптацию и качество жизни [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным имеющихся работ можно констатировать значительную гетерогенность клинического течения и, соответственно, прогноза для продолжительности и качества жизни больных с нейрофиброматозом II типа. С развитием и активным внедрением в клиническую практику методов молекулярной генетики и нейрофизиологии, с появлением в литературе результатов больших исследований клинических особенностей опухолей различной локализации при нейрофиброматозе II типа, расширением арсенала терапевтических и радиохирургических опций выбор тактики лечения будет более обоснованным и основываться в том числе на выявлении определенных мутаций и клинической картины.

Представленное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует возможности применения у пациентов с нейрофиброматозом II типа различных методов лечения: лучевого, хирургического и системной терапии. Работа междисциплинарной команды, включающей радиотерапевта, невролога, медицинского генетика, нейрохирурга, может позволить улучшить результаты лечения в отношении контроля роста опухоли с минимально возможным в конкретной клинической ситуации неврологическим дефицитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blakeley J.O., Evans D.G., Adler J. et al. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):24–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.34359.
2. Evans D.G., Howard E., Giblin C. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):327–32. DOI: 10.1002/ajmg.a.33139.
3. Blakeley J. Development of drug treatments for neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(5):372–9. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328357d2ee.
4. Ruggieri M., Praticò A.D., Evans D.G. Diagnosis, management, and new therapeutic options in childhood neurofibromatosis type 2 and related forms. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22(4):240–58. DOI: 10.1016/j.spen.2015.10.008.
5. Ammoun S., Hanemann C.O. Emerging therapeutic targets in schwannomas and other merlin-deficient tumors. *Nat Rev Neurol* 2011;7(7):392–9. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.82.

6. Huson S.M., Hughes R.A.C. The neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview. London: Churchill Livingstone, 1994.
7. Wishart J.H. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinb Med Surg J* 1822;18(72):393–7.
8. Gardner W.J., Frazier C.H. Hereditary bilateral acoustic tumors. *J Hered* 1933;22:7–8.
9. Moyhuddin A., Baser M.E., Watson C. et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. *J Med Genet* 2003;40(6):459–63. DOI: 10.1136/jmg.40.6.459.
10. Kluwe L., Mautner V., Heinrich B. et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2003;40:109–14. DOI: 10.1136/jmg.40.2.109.
11. Baser M.E., Friedman J.M., Joe H. et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13(6):576–81. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.
12. Smith M.J., Bowers N.L., Bulman M. et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis. *Neurology* 2017;88(1):87–92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003418.
13. Evans D.G., King A.T., Bowers N.L. et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med* 2019;21(7):1525–33. DOI: 10.1038/s41436-018-0384-y.
14. Baser M.E., Friedman J.M., Joe H. et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13(6):576–81. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.
15. Hanemann C.O., Blakeley J.O., Nunes F.P. et al. Current status and recommendations for biomarkers and biobanking in neurofibromatosis. *Neurology* 2016;87(7 Suppl 1):S40–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002932.
16. Kuo H.C., Chen S.R., Jung S.M. et al. Neurofibromatosis 2 with peripheral neuropathies: electrophysiological, pathological and genetic studies of a Taiwanese family. *Neuropathology* 2010;30(5):515–23. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01099.x.
17. Sperfeld A.D., Hein C., Schröder J.M. et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002;125(Pt 5):996–1004. DOI: 10.1093/brain/awf115.
18. Pegat A., Ducray F., Jeannin-Mayer S. et al. Charcot-Marie-Tooth (CMT)-like polyneuropathy revealing neurofibromatosis type 2: a case report and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175(7–8):486–9. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.10.011.
19. Wentworth S., Pinn M., Bourland J.D. et al. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):208–13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.073.
20. Slattery W.H., Lev M.H., Fisher L.M. et al. MRI evaluation of neurofibromatosis 2 patients: a standardized approach for accuracy in interpretation. *Otol Neurotol* 2005;26(4):733–40. DOI: 10.1097/01.mao.0000169048.15889.80.
21. Grey P.L., Moffat D.A., Palmer C.R. et al. Factors which influence the facial nerve outcome in vestibular schwannoma surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(5):409–13. DOI: 10.1046/j.1365-2273.1996.00816.x.
22. Lustig L.R., Yeagle J., Driscoll C.L. et al. Cochlear implantation in patients with neurofibromatosis type 2 and bilateral vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2006;27(4):512–8. DOI: 10.1097/01.mao.0000217351.86925.51.
23. Trotter M.I., Briggs R.J. Cochlear implantation in neurofibromatosis type 2 after radiation therapy. *Otol Neurotol* 2010;31(2):216–9. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181c348e7.
24. Zhao Y., Liu P., Zhang N. et al. Targeting the cMET pathway augments radiation response without adverse effect on hearing in NF2 schwannoma models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(9):E2077–84. DOI: 10.1073/pnas.1719966115.
25. Paldor I., Abbadì S., Bonne N. et al. The efficacy of lapatinib and nilotinib in combination with radiation therapy in a model of NF2 associated peripheral schwannoma. *J Neurooncol* 2017;135(1):47–56. DOI: 10.1007/s11060-017-2567-9.
26. Baser M.E., Evans D.G., Jackler R.K. et al. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer* 2000;82(4):998. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1030.
27. Evans D.G., Birch J.M., Ramsden R.T. et al. Malignant transformation and new primary tumors after therapeutic radiation for benign disease: Substantial risks in certain tumor prone syndromes. *J Med Genet* 2006;43:289–94. DOI: 10.1136/jmg.2005.036319.
28. Mathieu D., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery* 2007;60(3):460–70. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255340.26027.53.
29. Goutagny S., Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 2010;99(3):341–7. DOI: 10.1007/s11060-010-0339-x.
30. Mautner V.F., Lindenau M., Baser M.E. et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996;38(5):880–6. DOI: 10.1097/00006123-199605000-00004.
31. Dow G., Biggs N., Evans G. et al. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? *J Neurosurg Spine* 2005;2:574–9. DOI: 10.3171/spi.2005.2.5.0574.
32. Li W., Cooper J., Zhou L. et al. Merlin/NF2 loss-driven tumorigenesis linked to CRL4 (DCAF1)-mediated inhibition of the hippo pathway kinases Lats1 and 2 in the nucleus. *Cancer Cell* 2014;26(1):48–60. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.05.001.
33. Cayé-Thomasen P., Werther K., Nalla A. et al. VEGF and VEGF receptor-1 concentration in vestibular schwannoma homogenates correlates to tumor growth rate. *Otol Neurotol* 2005;26:98–101. DOI: 10.1097/00129492-200501000-00017.
34. Ling B.C., Wu J., Miller S.J. et al. Role for the epidermal growth factor receptor in neurofibromatosis-related peripheral nerve tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005;7(1): 65–75. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.10.016.
35. James M.F., Stivison E., Beauchamp R. et al. Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res* 2012;10(5):649–59. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0425-T.
36. Lim S.H., Ardern-Holmes S., McCowage G., de Souza P. Systemic therapy in neurofibromatosis type 2. *Cancer Treat Rev* 2014;40(7):857–61. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.05.004.
37. Plotkin S.R., Stemmer-Rachamimov A.O., Barker F.G. 2nd et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009;361(4):358–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0902579.
38. Blakeley J.O., Ye X., Duda D.G. et al. Efficacy and biomarker study of bevacizumab for hearing loss resulting from neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1669–75. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3817.
39. Lu V.M., Ravindran K., Graffeo C.S. et al. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Neurooncol* 2019;144(2):239–48. DOI: 10.1007/s11060-019-03234-8.
40. Goutagny S., Raymond E., Sterkers O. et al. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol* 2011;22(4):990–1. DOI: 10.1093/annonc/mdr012.
41. Goutagny S., Kalamarides M. Medical treatment in neurofibromatosis type 2. Review of the literature and presentation of clinical reports. *Neurochirurgie*

- 2018;64(5):370–4.
DOI: 10.1016/j.neuchi.2016.09.004.
42. Nunes F.P., Merker V.L., Jennings D. et al. Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients. *PLoS One* 2013;8(3):e59941.
DOI: 10.1371/journal.pone.0059941.
43. Alanin M.C., Klausen C., Caye-Thomasen P. et al. Effect of bevacizumab on intracranial meningiomas in patients with neurofibromatosis type 2 – a retrospective case series. *Int J Neurosci* 2016;126(11):1002–6.
DOI: 10.3109/00207454.2015.1092443.
44. Morris K.A., Afridi S.K., Evans D. et al. The response of spinal cord ependymomas to bevacizumab in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg Spine* 2017;26(4):474–82.
DOI: 10.3171/2016.8.SPINE16589.
45. Morris K.A., Golding J.F., Axon P.R. et al. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. *Neurooncol Pract* 2016;3(4):281–9.
DOI: 10.1093/nop/npv065.
46. Osorio D.S., Hu J., Mitchell C. et al. Effect of lapatinib on meningioma growth in adults with neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol* 2018;139(3):749–55.
DOI: 10.1007/s11060-018-2922-5.
47. Karajannis M.A., Legault G., Hagiwara M. et al. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro Oncol* 2012;14(9): 1163–70.
DOI: 10.1093/neuonc/nos146.
48. Goutagny S., Giovannini M., Kalamarides M. A 4-year phase II study of everolimus in NF2 patients with growing vestibular schwannomas. *J Neurooncol* 2017;133(2): 443–5.
DOI: 10.1007/s11060-017-2447-3.
49. Ouerdani A., Goutagny S., Kalamarides M. et al. Mechanism-based modeling of the clinical effects of bevacizumab and everolimus on vestibular schwannomas of patients with neurofibromatosis type 2. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(6): 1263–73.
DOI: 10.1007/s00280-016-3046-2.

Вклад авторов

Е.С. Макашова: написание текста статьи;
 С.В. Золотова: описание клинического случая, научное редактирование статьи
 В.В. Костюченко: расчет физических параметров лучевого лечения;
 М.В. Галкин: описание клинического случая;
 М.А. Гинзберг, Г.В. Данилов, Н.А. Антипина, Н.А. Коновалов, А.В. Голанов: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.S. Makashova: article writing;
 S.V. Zolotova: case report, scientific editing of the article;
 V.V. Kostyuchenko: calculation of physical parameters of radiation treatment;
 M.V. Galkin: case report;
 M.A. Ginzberg, G.V. Danilov, N.A. Antipina, N.A. Konovalov, A.V. Golanov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Макашова: <https://orcid.org/0000-0003-2441-8818>
 С.В. Золотова: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>
 В.В. Костюченко: <https://orcid.org/0000-0002-6242-5683>
 М.А. Гинзберг: <https://orcid.org/0000-0003-4728-1498>
 Г.В. Данилов: <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>
 А.В. Голанов: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 20.10.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.

Article submitted: 20.10.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.