

Nörofibromatozis Tip 2

Neurofibromatosis Type 2

Hakan ERDOĞAN, Alper KARAOĞLAN

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Nörofibromatozis Tip 2, hastaların yüksek oranda benign ve malign tümörler geliştirdikleri otozomal dominant bir hastalıktır. Etkilenen bireyler tipik olarak bilateral schwannomalarla ortaya çıkarlar fakat meningiomalar, ependimomalar, astrositomalar, nörofibromalar ve diğer kranial sinirler ile periferik sinirlerin schwannomaları da çoğunlukla bulunur. Cerrahi girişimler güncel tedavinin odağı olsa da, ciddi morbidite ve düşük yaşam beklentisi nedeniyle yeni ve etkili tedaviler gerekmektedir. Multipl, ilerleyici ve çok yönlü lezyonlara bağlı karmaşıklık, multidisipliner tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Nörofibromatozis Tip 2'nin moleküler temellerini tamamen anlamak üzere sağlanan kayda değer gelişmelere rağmen, ne tanı kriterleri ne de hastalığın yönetimindeki stratejiler belirleyici bir noktaya ulaşmış değildir. Çalışmada, Nörofibromatozis Tip 2 için patogenez, klinik bulgular ve tedavi yöntemlerindeki güncel bilgi birikimini ortaya koymak üzere ilgili literatürü derledik.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nörofibromatozis, Schwannomalar, Patogenez, Tedavi yöntemleri

ABSTRACT

Neurofibromatosis Type 2 is an autosomal dominant disorder in which patients develop benign and malignant tumors at an increased frequency. Affected individuals typically present with bilateral schwannomas but meningiomas, ependymomas, astrocytomas, neurofibromas, and other cranial nerve and peripheral schwannomas are also commonly found. Although surgery remains the focus of current management, new, effective therapies are needed because of substantial morbidity and reduced life expectancy. Complexities associated with management of the multiple, progressive and protean lesions necessitate multidisciplinary treatment. Despite the significant progress toward a more complete understanding of the molecular basis for Neurofibromatosis Type 2, neither diagnostic criteria nor the strategies for management have reached a decisive point. In this study, we have reviewed the relevant literature to demonstrate the current knowledge in the pathogenesis, clinical findings and treatment modalities for Neurofibromatosis Type 2.

KEYWORDS: Neurofibromatosis, Schwannomas, Pathogenesis, Treatment modalities

■ GİRİŞ

Nörofibromatozis Tip 2'nin (NF-2) ilk olarak net tarifi, 1822'de kafatasında, dura materde ve beyinde tümörleri olan sağır bir hastada Wishart tarafından yapılmıştı (116). Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1) ise 19. Yüzyıl sonlarında von Recklinghausen tarafından tamamiyle tasvir edilmişti. Bu iki antite birbirinden farklı olmasına karşın, Harvey Cushing'in 1917'de bilateral 8. Sinir tümörlerini von Recklinghausen hastalığının bir özelliği

olarak tanımlaması ile NF1 ve NF-2 arasındaki yıllarca süren karışıklığın önemli bir nedeni olarak düşünülmüş (27).

NF-2'nin insidansı yaklaşık olarak 1:25-33 000 olarak belirlenmiştir (32, 38). Hastalığın seyri çeşitlilik gösterse de genellikle ilerleyicidir ve sağırılık, körlük, beyin sapı basısı, yürüme bozuklukları ve paralizi ile birlikte giden önemli morbidite ile sonuçlanır. Tipik olarak 20'li yaşlarda ortaya çıkar, ama %40'dan fazlası 50 yaşlarında kaybedilir (67).



Yazışma adresi: Hakan ERDOĞAN
E-posta: drhakanerdogan@gmail.com

NF-2'nin ayırıcı klinik özelliği, bilateral vestibüler schwannomaların (VS) varlığıdır. Schwannomalar ayrıca diğer kranial sinirlerde de meydana gelirler. Sıklıkla multipl olan meningiomalar hastaların yaklaşık %50'sini etkilerler. Meningioma, schwannoma ve ependimomalardan oluşan spinal tümörler, NF-2 hastalarının %63-90'ında görülürler (88). Posterior subkapsüler lens opasiteleri en sık oftalmolojik bulgulardır (31, 36). Bunların dışında, NF-2'nin kliniğine dermatolojik bulgular ve eşlik diğer nörolojik patolojiler eşlik edebilirler.

■ MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Nörofibromatozis tip 2 (NF-2), 22q12 bölgesinde yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan NF-2'deki bir mutasyon sonucunda ortaya çıkan otozomal dominant hastalıktır (95). NF-2 mutasyonları ikinci kuşaktaki hastaların %93'ünde bulunmuşlardır (36). Yaklaşık %50 oranında mutasyon kalıtımsal iken, geri kalanlar de novo mutasyonlar oluştururlar. NF-2 geni bir tümör baskılayıcı protein olan ve schwannomin de denilen Merlin'i kodlar (3). NF-2'de tümör supresör olan Merlin'in fonksiyon kaybı söz konusudur. Merlin, hücre büyümesi ve hücreler arası etkileşimlerin düzenleyicisi olarak görev yapar ve schwann hücreleri, meningeal hücreler, mezotelial hücreler ile lens hücrelerini de içeren çeşitli tipteki hücrede görülür (77). Merlin, multipl sinyal transdüksiyon yollarını düzenler gibi görünmektedir ve son kanıtlar onun ayrıca nükleus içindeki hücre proliferasyonunu inhibe etmeye E3 ubiquitin ligaz CRL4 (DCAF1)'i baskılayıcı rolü olduğunu telkin etmektedir (122). Hücre zarında tümörögenezi etkileyen multipl yolları düzenlediği gösterilmiştir: Ras/Raf/MEK/hücre dışı-sinyal ile düzenlenen kinazlar (ERK) (119), mTORC1 ve 2 (57), Rac/p21-aktive ettiği kinaz/C-Jun kinaz (51, 118), PI3K/AKT (14), ve Wnt/b-catenin vb. (120). Ek olarak, Merlin'in intranükleer E3 ubiquitin ligaz CRL4 (DCAF1)'i düzenleme yetisi, DCAF1'in azalmasının inaktif Merlin'le ilişkili büyümeyi artırıcı fenotipi değiştiren başka bir mekanizma olduğunu gösterir (25).

■ PATOLOJİ

Schwannomalar, periferik sinirlerin miyelin yapımından sorumlu olan Schwann hücrelerinden kaynaklanmaktadır (115). Karakteristik olarak, schwannomalar epinöryum tarafından sarılı olarak ve köken aldıkları sinire ters istikamette büyüme gösterirler (11). Schwannomaların bu bulguları, etkilenmiş olan sinirin merkezinde yer alan ve aksonal yapıların diffüz geçişi ile sonuçlanan nörofibromaların tam tersi niteliktedir (115). Bu nedenle, nörofibromaların histolojik değerlendirmesinde schwann hücreleri, fibroblastlar, aksonlar ve perinörium dâhil olmak üzere, sinirin ilgili tüm hücresel unsurları görünürler. Bunun aksine, schwannomaların mikroskopik değerlendirmesi, Antoni A ve Antoni B olarak adlandırılan iki ayrı histolojik pattern'e sahip tek hücre tipini gösterir (11, 115). Daha sellüler olan Antoni A alanlarında Verocay cisimlerinin görülmesi de tipiktir (115).

■ KLİNİK BULGULAR ve TANI

NF-2'nin özellikleri neredeyse tamamen santral ve periferik

sinir sistemi tümörlerinin (özellikle VS) az miktarda dermatolojik veya sinir sisteminden bağımsız anormalliklerin birlikteliği ile sınırlıdır. NF-2 tanısı, klinik ve nöroradyolojik bulgulara göre tam olarak konulabilmektedir.

Klinik tanı kriterleri; bilateral VS veya unilateral VS ve iki diğer farklı tümör veya bu sonraki iki kriterden bir tanesi ile aile hikâyesinin veya multipl meningiomaların birlikteliğini içerir (35, 36). NF-2 için birçok resmi nitelik kazanmış tanı kriterleri ortaya konmuştur. Bunlardan bazıları Manchester Kriterleri, the National Institutes of Health Kriterleri, and the Children's Tumor Foundation Kriterleri'dir (9, 68, 80, 81) ve ortak özellikleri bilateral VS'ları NF-2 için tayin edici kabul etmeleridir. Ancak, Manchester Tanı Kriterleri, diğer ilişkili multipl kriterler olduğu takdirde aile hikâyesini veya bilateral VS'yı şart koşmaz. Zira hastalardan yarısının fazlasında aile hikâyesi mevcut değildir ve VS dışındaki klinik bulgularla prezente olurlar. O yüzden Manchester Kriterleri'nin duyarlılığı ve özgüllüğu yüksektir. (9).

NF-2'nin iki formu tarif edilmiştir. Daha saldırgan seyreden Wishart formu, erken yaşta ortaya çıkar, 40'lı yaşlarda multipl tümörlere ve ölüme yol açar. Gardner tipi ise daha ılımlı seyreder ve az miktarda meningiomalar ile birlikte daha olumlu bir tabloyla prezente olur. (52).

NF-1'in NF-2'den ayrımı kesin şekilde yapılabilmektedir. NF-2 için ayırıcı tanıda daha fazla önem taşıyan Schwannomatosis'tir. (36). O da, NF-2'de mutasyon nedeni olan ve aynı kromozomda bulunan INI1/SMARCB1 tümör baskılayıcı gende bir mutasyona bağlı genetik bir hastalıktır (54). Schwannomatosis, VS'ların yokluğunda spinal, periferik ve kranial sinir schwannomalarıyla karakterizedir. Yakın zamana kadar VS'ların schwannomatosis tanısını dışlamaya yeteceği düşünöldüyse de, VS'ların schwannomatosis de bulunabileceklerini, bunun ayırıcı tanıda yeterli olmadığını öne süren yayınlar mevcuttur. Bu durumdan mosaik tipteki NF-2'nin schwannomatosisi çok fazla taklit edebilmesi ve tanı kriterlerini problemlili hale getirmesi sorumlu tutulmuştur (105). Ayrıca yakın zamanda yayınlanan bir makalede bilateral VS'ları mevcut olan, ancak NF-2 özellikleri göstermeyen olgular incelenmiş ve bilhassa ileri yaşlarda görölen bilateral VS'ya sahip olan hastaların NF-2 olmayabileceği saptanmıştır (37).

Genetik testler NF-2 için yapılabilmektedir ve presemptomatik dönemde erken tanı konmasında önem taşımaktadır. NF-2 hastaları için mutasyonel analiz, sporadik mutasyonları olan hastalar için %34 oranında ve ailesel olanlar içinse %54 oranında duyarlıdır. Somatik mosaizim, kalıtımsal olmayan olguların tanısındaki zafiyetin nedeni olarak görölmektedir (42). Bağlantı analizi ve aileye-özel mutasyonların saptanması mümkün ve endike olduğu takdirde yüksek oranlarda tanı koydurucudur.

Vestibüler Schwannomalar

Bilateral VS'lar NF-2'nin belirgin ve ayırıcı bir özelliğidir ve hastaların %90-95'inde bulunurlar (39, 73, 87). Sporadik VS'lar sıklıkla sekizinci kranial sinirin (vestibülokohlear sinir) inferior vestibüler kısmından köken alırlar, fakat bu hastalıkta bu eğilim geçerli değildir (8, 19, 59, 102). NF-2'deki VS'ların %99'undan fazlası benign olduğu halde, yerleşimleri nedeniyle morbiditenin önemli bir nedenini teşkil ederler (8).

İşitme kaybı ve tinnitus (çoğunlukla başlangıçta tek taraflı) yetişkinlerin %60'ında ve çocuklarda %30'a varan oranda ortaya çıkış belirtileridir (31, 40, 82). Denge bozuklukları ve diğer kranial sinir disfonksiyonları ortaya çıkabilir. Beyin sapı basısı sonucunda obstrüktif hidrosefali meydana gelebilir.

Yeni tanı konulmuş hastalarda yapılan bir retrospektif işitme analizinin sonuçları, tedavi edilmemiş bir kulakta işitmenin 2 sene boyunca stabil kalabileceğini, bazı hastalarda tümörün boyutu veya büyüme oranından bağımsız olarak ani işitme kaybının gelişebileceğini ortaya koymuştur. Etkilenen bireylerdeki işitme kaybının oranları sıklıkla kulaklar arasında farklılık göstermektedir (72). VS'sı olan NF-2 hastalarında boylamsal çalışmaların bir meta-analizinin sonuçları, bu tümörlerin çok değişken olan büyüme hızlarının yaş ile ters orantılı olarak düştüğünü göstermiştir (10).

Meningiomalar

Meningiomalar, NF-2 ile bağlantılı olarak ikinci en sık görülen tümörlerdir. İntrakranial meningiomalar hastaların %45-58'inde bulunurlar ve intradural ekstrapedüller spinal meningiomalar %20 oranında bulunur (39, 73, 87, 88). İntrakranial meningiomalar sıklıkla multipldirler ve sporadik görülenlerin aksine genç yaşta ortaya çıkarlar (40, 73, 82, 87). Meningioması olan çocuklarda %20'ye varan bir oranda NF-2 ortaya çıkması beklenir (33, 40). İntrakranial meningiomalar mortalite riskini 2-5 kat artırır (9). Fibroblastik tipi daha fazla ortaya çıksa da, tüm majör histolojik subtipler (meningiothelial, fibroblastik, psammomatöz, transisyonel) görülebilir (64, 90). NF-2 ile ilişkili meningiomalarda, sporadik olanlara göre proliferasyon aktivitesi ile atipik ve anaplastik derecelerin görülme oranları artmıştır (64, 90).

Ependimomalar

Ependimomalar, NF-2 ile ilişkili intramedüller spinal kord tümörlerinin %75'inden fazlasını oluştururlar (29, 30, 65, 88). Hastaların %18-53'ünde mevcuttular fakat %20'den azında klinik semptom verirler (88, 94). Bu intramedüller tümörler diğer mutasyonlara göre konstitüsyonel non-sense ve frameshift mutasyonlarında daha sık gelişirler (88).

Diğer Nörolojik Tümörler

Schwannomalar, non-vestibüler kranial sinirler (III-VII, IX-XII), spinal sinirler ve periferik sinirler boyunca gelişebilirler. Hastaların yaklaşık %51'i sıklıkla III. V. ve VII. kranial sinirlerden köken alan non-vestibüler schwannomalara sahiptir (44, 73, 86, 99). Tümörler alt kranial sinirlerde, üst kranial sinirlere kıyasla daha az oluşmalarına rağmen semptomlarla daha sık ilişkilidirler. Schwannomalar I. ve II. kranial sinirlerde ortaya çıkmazlar. Bunun nedeni, onların santral sinir sistemi türevleri olmaları ve Schwann hücrelerine yatırım yapmamış olmalarıdır.

Spinal sinir kökü schwannomaları sıklıkla multipldir ve ekstrapedüller spinal tümörlerin yaklaşık %90'ını meydana getirir (75, 88). Bu schwannomalara sahip olan hastaların %30'u zaman içerisinde eksizyon gerektirecek semptomlar geliştirirler (41, 75, 88). Schwannomalar, herhangi bir periferik sinir boyunca ortaya çıkabilir ve periferik nöropatiler oluşturabilirler. Hastaların %43-48'inde nodüler subkütanöz schwannomalar tanımlanmıştır. Bunlar çoğu kez ağrılıdır

ve basınca karşı duyarlıdır (41, 74). Nörofibromalar, NF-2'de ender olarak tespit edilmişlerdir ve schwannomalardan histolojik olarak schwann hücrelerinin gevşek ve ölçsüz dizilimleri ve kollagen-miksoid matriks içindeki fibroblastlarla ayrılırlar.

NF-2'de spinal kordun intramedüller astrositomaları (diffüz ve pilositik) ve ender olarak, intramedüller schwannomaları da rapor edilmiştir (29, 30, 65, 75, 94, 101).

Benign intrakranial kalsifiye birikimler (BT'de) çoğunlukla koroid pleksusta, serebellumda, ve serebral parankimde tespit edilebilirler (76). Post-mortem çalışmalar, serebral korteks ve bazal ganglionlarda küçük displastik glial odakları ortaya koymuştur. Bu glial hamartia'lar (microhamartomalar) preneoplastik lezyonlar gibi görünmemektedir (114). Meningioangiomatosis -meningovasküler elementlerin multifokal kortikal plakbenzeri proliferasyonu- otopsielerde ortaya konulabilir (84).

Periferik Nöropati

NF-2 hastalarının büyük kısmı hayatları boyunca periferik nöropati geliştirirler. Çoğu olgu, tümörün içindeki veya baskısı altındaki bir sinire bağlı olarak düşünülse de bazıları tümörden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar, %66'ya varan oranda hastanın baskı yapan bir tümör olmaksızın nöral disfonksiyon geliştirdiğini göstermektedir (87, 107). Periferik nöropati (örneğin fasial palsy, düşük ayak), ortaya çıkacak olan bir tümörün (VS, spinal tümörler) öncülü olabilir veya nihai olarak tanı alan hastaların finaldeki bulguları olabilir. NF-2'deki periferik nöropatinin gelişiminde yer alan potansiyel patojenik mekanizmalar, komşu periferik sinir boyunca ortaya çıkan multipl tümörletlerin birikimsel baskısı, schwannozis mevcudiyeti (aşıkâr tümör oluşumu olmaksızın karışık aksonlarla schwann hücre proliferasyonu), patolojik hücrelerin lokal toksik veya metabolik belirleyicilerinin etkileri, veya schwann hücrelerinin, haplo-yetersizliğe bağlı azalmış merlin miktarı nedeniyle uğradıkları disfonksiyondur (107, 50).

Periferik nöropatisi olan hastalarda histopatoloji, myelinize ve myelinsizleşmiş liflerin kaybı ve soğan benzeri bir görünüm ile veya olmaksızın anormal schwann hücre proliferasyonu ortaya koymuştur (45, 49, 55, 60, 85). Bunların tedavilerinde semptomla yönelik ve nöropatilerdeki genel prensiplere uygun ajanlar (ör. gabapentin, pregabalin) dışında seçenek bulunmamaktadır.

Oftalmolojik Bulgular

Lens opasiteleri, önemli bir tanısal işarettir. NF-2 hastalarının %60-81'inde katarakt görülür (17, 41, 73, 87). Lensin posterior subkapsüler veya kapsüler ve periferik kortikal bölgelerindeki opasiteler dâhil olmak üzere, yalnızca 50 yaşın altındaki hastaların kataraktları bu hastalığa özgü olarak kabul edilebilir (15, 89). Katarakt, hastaların %10-25'inde görmeyi engeller ve müdahale gerektirebilir (16, 17, 73). Optik sinir meningiomaları görme kaybına yol açabilirler. Diğer oküler bulgular, epiretinal membranlar ve retinal hamartomlardır (58, 63).

Dermatolojik Bulgular

Deri tümörleri hastalarda %59-68 oranında görülür ve ciltte plaklar, subkütanöz tümörler ve intradermal tümörler olarak

ortaya çıkarlar (41, 74, 87). Şiddetli seyreden hastalarda daha sık görülürler ve multipl seyredeler (41, 74, 87). Seyrek olarak nörofibromalar veya miks tümörler tanımlanmış olsa da, çoğu cilt tümörü schwannomadır (74, 114). Cilt plakları düzgün sınırlı, hafifçe kabarık, pürüzlü alanlardır ve tipik olarak 2cm'den küçüktürler (41, 71, 74). Hastaların %41-48'inde bulunurlar ve 10 yaşın altındaki hastalarda kılsız, düz ve yumuşak olabilirler (41, 74, 93). Subkutanöz tümörler periferik sinirler boyunca gelişirler ve fuziform veya nodüler şişlikler olarak görülüp palpe edilebilirler. Bu tümörler hastaların %43-48'inde bulunurlar ve çoğunlukla ağrılı ve basınca karşı hassastırlar (41, 74). İntradermal tümörler epikütanöz, düzgün sınırlı, menekşe rengine çalan, yumuşak lezyonlar olarak ortaya çıkarlar. Cafe-au-lait makülleri özellik göstermeyen düz, hiperpigmente alanlar olarak ortaya çıkarlar. Hastaların yaklaşık %33-48'inde görülürler ve dikkat çekici değillerdir (41, 74, 87).

■ TEDAVİ

NF-2, değişken doğası ve çok yönlü etkileriyle tedavi yönünden birçok açmazla ortaya çıkmakta ve tedavinin önceliklerinin ne olduğunun belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bizim önerimiz řu sıralamayı öngörmektedir: 1) Tümörün oluşturduğu beyin sapı basısı gibi yaşamsal tehlikenin giderilmesi, 2) İşitmenin korunması, 3) Eğer etkilendiyse işitmenin sağlanması, 4) Fasial sinirin korunması ve işlevinin sürdürülmesi, 5) Diğer sinir sistemi tümörlerinin izlenmesi ve eğer gerekirse cerrahi, 6) Eşlik eden patolojilerin tedavisi. Cerrahi müdahalenin yöntemi ve zamanı ile ilgili yapılan değerlendirmeler ve kat edilen gelişmelere karşın hastalığın saldırgan doğası prognozu kötü yönde etkilemektedir. O yüzden, NF-2'nin patogenezinin temelinde yer alan moleküler mekanizmalar, asıl tedavilerin temelini oluşturmaktadırlar. Anjiogenezi inhibe eden bevacizumab ve epidermal growth factor ile ErbB2 inhibitörü lapatinib gibi ajanlar seçilmiş hastalarda fayda sağlamışlardır. NF-2 biyolojisi, multipl yolların birbiriyle ilişmesine dayandığı için birçok hedefe yönelmiş tedavilerin daha etkili olacağı düşünölmektedir.

Konservatif Tedavi

VS'ların sadece gözlem yapılarak takip edilmesi en fazla tercih edilen yaklaşımdır ve iki taraflı duyması yeterli olan fakat işitmeyi koruyucu cerrahi için büyük olan tümörlerde; tek tarafta işitme kaybı olan ve duyan tarafta tümörü olanlarda; beyin sapına bası yapmayan hastalarda ve işitmeyi etkilemeyen küçük tümörlerde önerilmiştir (111). Ancak, NF-2'nin büyüme patterni ve işitmeye etkileri çok fazla çeşitlilik gösterdiği için ve tümör büyüdükten sonra işitmeyi koruma şansının azalacağı ve tedavinin gecikeceği düşüncesiyle erken dönemde cerrahi tedaviyi uygun gören ve konservatif tedaviyi eleştiren çalışmalar da vardır (83).

Cerrahi Tedavi

Çoğu hasta hayatları boyunca multipl cerrahi prosedür gerektirirler. VS'larda vestibüler sinirin fasial ve akustik sinirlere yakınlığı, fasial sinir felci ve işitme kaybı riski nedeniyle durumu komplike hale getirmektedir. Cerrahi tedavi, bilinç kaybı, herniasyon ve ölümlü sonuçlanabileceği için beyin sapı basısı ve hidrosefali bulunan hastalarda endikedir. Çapı 3cm'den

büyük olan VS'lar için beyin sapı basısı veya hidrosefali olmasa dahi ilk seçenek olarak kabul edilir (13, 34). Yine de birçok olgu gözlem altına alınmış ve semptom gösterdikleri zaman ameliyata alınmışlardır. 3 cm'den küçük tümörler çıkartılabilir veya gözlem altına alınabilirler.

VS cerrahisi için tanımlanmış çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri mevcuttur (translabirentin, orta kranial fossa ve suboksipital). Bunların birbirlerine karşı olumlu ve olumsuz yönleri mevcut olsa da cerrahinin başarısını en fazla etkileyen ekibin yöneme aşinalığı ve deneyimidir (12, 118). Translabirintine yaklaşım en sık tercih edildir. Yeterli işitmenin olmadığı, bası etkilerinin mevcut olduğu ve 3 cm'den büyük boyutlara ulaşmış tümörlerde endikedir. En önemli avantajı fasial sinirle temasta olduğu alanda direkt girişime imkan sağlaması ve fasial sinir ile VS arasında diseksiyon için net bir plan sunmasıdır (18, 20, 28). Bu yaklaşımla serebellumun ekartasyonu da asgari düzeyde olur (28). Suboksipital yaklaşım, daha büyük VS'lere hızlı ulaşmayı sağlar, ancak fasial sinir tümörün ön yüzünde saklanmış durumdadır (23, 98, 109). Bu yaklaşım, tümör internal audityo kanaldan dışarıya cerebellopontin köşeye invaze olduğuunda tercih edilebilir. Orta kranial fossa yaklaşımı, işitmenin korunmasının asıl hedef olduğu internal auditory kanalla sınırlı daha küçük (<1,5 cm) tümörler için uygundur (104).

VS için cerrahi girişim, çap 3 cm'nin üzerine çıktığı zaman fasial sinirle ilgili risk taşıdığı için önemlidir (5, 18). İntakt bir fasial sinirin hayat kalitesindeki yeri kritik derecede önemlidir. Fasial sinirin monitörizasyonu, korunmasında büyük fayda sağlamıştır ancak yine de 2,5 cm'den büyük tümörlerde %17'lik bir yaralanma oranı mevcuttur. Oysa 2,5 cm'den küçük tümörlerde büyük serilerde %100'e yakın oranda yeterli fasial sinir fonksiyonu rapor edilmiştir (48). Boyut önemli olsa da NF-2'li hastalarda idiyopatik VS'lere kıyasla sonuçlar en iyi ellerde bile daha kötüdür (31). Retrosigmoid yaklaşım, bir tarafta yeterli işitmesi olan fakat tümör boyutları nedeniyle bası bulguları saptanan hastalar için uygundur (97). Tek taraflı işiten hastalarda, o tarafta da işitme kaybı başladığıında internal kanal dekompresyon operasyonu işitmeyi bir süre daha koruyabilir (104). Endoskop kullanımı rutin uygulanan bir yöntem olmasa da, daha iyi bir exposure sağlamak amacıyla birçok merkezde tercih edilebilmektedir. Bazı çalışmalar, tam endoskopik yaklaşımla işitmeyi ve fasial siniri koruyan tam rezeksiyon sağladıklarını bildirmişlerdir (91).

NF2'deki VS'lerin doğal seyri VS üzerine uzmanlaşmış merkezlerden oluşan bir konsorsiyum tarafından değerlendirilmiştir. (43, 103). 540 hasta üzerine yapılan çalışmada tanı esnasındaki ortalama yaş 27 olarak saptanmış ve tümördeki büyüme çok fazla çeşitlilik göstermekle birlikte her sene yaklaşık 1 mm olarak kayıt edilmiştir. Büyüme oranı ile işitme kaybın arasında ilişki bulunamamış ve bu durum, hastaların cerrahi planlamasının çok fazla değişkenlik gösterebileceğini ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğini telkin etmiştir.

Serebral hemisferlerdeki ve spinal kanaldaki meningiomaların çoğu total olarak ve güvenle çıkarılabilirler. Ancak anatomik yerleşimlerinden dolayı kafa tabanında ve optik sinir kılıfında yerleşmiş olanlar nörolojik morbidite riski taşıyabilirler (26, 64). Spinal kord ependimomları sıklıkla sessizdirler ve yıllarca bulgu

vermezler. Bunlarda cerrahi girişim endikasyonu semptomatik olduklarında uygun görüldüğü halde çeşitli serilerde asemptomatik tümörlere müdahale edildiği görülmüştür. Yine de çoğunun WHO grade II olduğu göz önünde tutulmalı ve zamanında yapılacak cerrahi girişim postoperatif adjuvan tedavileri gereksiz kılacağı için tümörün ve nörolojik bulguların izlemi iyi bir şekilde yapılmalıdır (53). Benzer bir şekilde spinal astrositomalarda da rezeksiyon, semptomatik olgularda endikedir (78).

Radyoterapi

Radyoterapi, 3 cm'den büyük tümörlerde normal nöral yapıda radyasyon hasarı riski ve beyin sapını etkileyebilecek post radyasyon swelling tehlikesi nedeniyle uygun olmamakla birlikte 3 cm'den küçük tümörlerde primer tedavi yöntemi haline gelmiştir (96). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, stereotaktik radyoterapinin konservatif tedaviye kıyasla daha fazla tümör kontrolü sağladığını ortaya koymuştur (69). Yaşlı hastalarda, cerrahi tedaviye rağmen rekürrens görülen yüksek riskli hastalarda ve cerrahi için iyi aday olmayanlarda da daha çok tercih edilmesi gerekirken klinisyenlerin NF-2 hastalarını tümör boyutlarına aldırmaksızın radyoterapiye yönlendirdikleri görülmektedir. Oysa stereotaktik radyocerrahi sonrasında denovo malign gliomların gelişimi ve akustik nöromaların malignite özellikleri kazanma riski bariz şekilde yükselmektedir (7, 8). Bu yüzden, özellikle aynı tarafta işitme kaybına uğramış olan genç hastalarda 7. Kranial sinire hasar verme riski az olmasa bile mikrocerrahi ile eksizyon işlemi göz önünde tutulmalıdır (7).

İdiopatik meningiomalarda radyocerrahi birincil tedavi olarak araştıran bazı çalışmalar mevcuttur (21, 61). Cerrahi olarak müdahalesi zor olan kafa tabanı, kavernoöz sinüs yerleşimli meningiomalarda radyocerrahinin rolü olabilir (66). Bunun yanında, atipik, bariz şekilde malign veya hızlı büyüyen meningiomalara radyoterapi uygulanabilir. NF2 meningiomalarda SRC'nin başarılı olduğunu gösteren bazı küçük seriler vardır (62, 113). Yine de, bu konuda daha fazla çalışmaya ve radyasyon riskinin göz önünde tutulmasına ihtiyaç vardır.

Sistemik Tedaviler

Bugüne kadar, sitotoksik kemoterapinin NF-2'nin tedavisinde etkin olduğu tam olarak gösterilememiştir. Akciğer metastazları yapan malign schwannomaların kemoterapiye yanıt verdikleri tarihsel değeri olan bazı olgu sunumlarında rapor edilmiştir (46). Ancak bu tümörler, nörofibrosarkomalara benzemektedir ve siklofosamid, vinkristin ve doksorubisine yanıt vermiş olabilirler. Zira bu olgular nörofibromatozis sınıflandırmasının yapılmasından ve NF-2 geninin ortaya konmasından önceki döneme aittirler. NF-2 ile ilişkili tümörlerin yavaş proliferasyon özellikleri, tipik olarak daha hızlı bölünen hücreler üzerinde etkili olan kemoterapiye düşük yanıtın nedenini açıklamaktadır.

Yeni Tedaviler

Merlin, birçok hücre içi sinyal yolu üzerinde etkili görülmektedir. Onun karşılıklı ilişkide olduğu unsurlar anlaşıldıkça schwann hücrelerini etkileyen ve tümör oluşumuna neden olan yollar ortaya konacaktır. Bazı tedaviler vahşi tipteki merlin

proteinini restore etmeyi hedeflemişken, diğerleri apoptozis ve hücre ölümünü indükleyerek schwannoma hücrelerinin proliferasyonunu engellemeye yönelik stratejilerdir. Merlin kaybıyla giden sinyal yollarının verili karmaşası içinde bazı potansiyel terapötik hedefler belirlenmiştir.

Mammalian target of rapamycin (mTOR) bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve hücre içinde bir iletişim merkezi gibi işlev görür. mTOR, merlinin yokluğu ile schwannomalarda aktive olur (56). mTOR aktivasyonu aşırı derecede dönüşüme, protein üretimine ve hücre büyümesine neden olur. Sonradan gelen çalışmalar, mTOR inhibitörü olan rapamycin'in hayvan çalışmalarında VS hücre proliferasyonunu engellediğini ortaya koymuş ve oral bir mTOR inhibitörü olan Everolimus (RAD001)'un etkileri NF-2 hastalarında klinik çalışmalarda araştırılmaya başlanmıştır (57).

Merlin proteininin NF-2'deki yokluğu, epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR), reseptör tirozin kinaz (RTKs) proteinlerinin anormal aktivasyonu ile sonuçlanır. Söz konusu proteinler EGFR, ErbB2, ve ErbB3'ü içerir. Merlin inaktif olduğunda EGFR, ErbB2, ve ErbB3 aktivitesi artar ve hücre proliferasyonundaki artışa olanak sağlayarak hücre ölümüne karşı direnci artırır (24). Lapatinib oral ve iki yönlü etkisi olan ve meme kanserinde kullanımı onaylanmış bir EGFR/ErbB2 inhibitörüdür. Preklinik çalışmalar, lapatinib'in hücre proliferasyonunu engellediğini ve VS'lerin büyümesini yavaşlattığını göstermiştir (1, 2). Lapatinib ile ilgili olarak halen devam etmekte olan klinik çalışmalar mevcuttur (117).

Anjiyogenez tüm malignensilerde önemli bir süreçtir. Yakın zaman önce NF-2'de de anormal anjiyogenezin mevcut olduğu ve bunun Merlin'in azalması ve onun tarafından regüle edilen semaphorin 3F (SEMA3F) etkisiyle vasküler endothelial growth factor (VEGF) ekspresyonunun artmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Bevacizumab, intravenöz uygulanan, VEGF'ye karşı etki eden monoklonal bir antikordur ve bu yolla Neoangiogenesisi önler (92, 118).

Ras, hücre içi iletişimden sorumlu bir protein ailesini temsil eder. Merlin'in, ras ile ilgili etkileşimleri ve çeşitli büyüme faktörlerini düzenlediği gösterilmiştir (79). Ras yolağındaki multipl hedeflerin NF-2 ile bağlantılı tümörlerin patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan bazıları artık klinik çalışmalara da yansımıştır. Sorafenib, platelet-derived growth factor (PDGF), VEGF, and c-kit yanında Ras kapsamındaki Raf/Mek/Erk'1 de hedef alan oral bir inhibitördür. Sorafenib gibi, nilotinib de bir receptor tyrosine kinase inhibitörüdür ve Bcr-Abl, PDGFRbeta ve c-kit'1 hedef alır. Onun da sorafenib'e benzer bir tasarımla klinik çalışmaları başlatılmıştır (4).

Curcumin, anti-kanser özellikleri olduğu iddia edilen doğal bitkisel bir ajandır. Daha önceden NF-2 tedavisinde için önerilmiş, fakat etkinliğine dair kanıtlar ancak ortaya konmuştur. Curcumin monoterapisi, schwannoma hücrelerinin büyümesini inhibe etmiş ve apoptozisi indüklemiştir (6).

NF-2'de düzensizleşen Phosphoinositide (PI)3-kinase/Akt yolağı da önemli bir hedef olarak düşünülmüştür. Yeni geliştirilen histone deacetylase (HDAC) inhibitörü AR42 PI3K/Akt inhibisyonunda rol oynamaktadır. AR42 ile yapılan preklinik çalışmalarda schwannoma hücrelerinin azalmış phosphor-Akt,

apoptozis, ve proliferasyon gösterdiği saptanmıştır (22). Bu cesaret verici bulgulardan sonra AR42 ile faz 1 klinik çalışmaları da başlamıştır. Merlin'in işlev görmemesi ile etkilenen olası terapötik hedefler ortaya çıkmakta ve bir seri hastada Ras, MEK, EGFR, HDAC, mTOR, ve VEGF inhibitörlerinin değerlendirilmesi sürmektedir (108).

■ **Implantlar**

Eğer işitme fonksiyonel değilse veya kaybolmuşsa, kohlear sinir implantı (CNI) veya auditory beyin sapı implantı (ABI) gibi işitme retorasyonunu sağlayan yaklaşımlar göz önünde tutulabilir. CNI'nin fayda sağlama olasılığını değerlendirmek için hastaya promontorium stimülasyon testi uygulanır (110). Promontorium stimülasyonu, geriye kalan kohlear sinirlerin elektriksel uyarısını tarif eder. Eğer hastada stimülasyonla işitsel duyum oluşuyorsa CNI önerilir (112). Eğer ilk cerrahi girişimde kohlear sinir anatomik olarak korunamadıysa aynı tarafta ABI'nin uygulanması düşünülebilir (47). Eğer kohlear sinir anatomik olarak korunmuş, ancak işitme kaybı var ve promontorium elektriksel stimülasyon testinde auditory sinyal saptanamıyorsa, o zaman ikinci VS'nin çıkarılması esnasında ABI uygulaması düşünülür (100).

■ **PROGNOZ**

NF-2, hayatı kısıtlayıcı ve kötüleştirici bir hastalık olmaya devam etmektedir. Semptomların başlama yaşı ortalama 20'dir, fakat tanı konulmasındaki gecikme yaklaşık 7 sene civarında seyrederek. 1990'dan önce tanı alan hastalarda yaşam beklentisi 15 senenin ötesine ulaşamamıştır (41). Hastalığın seyri çok fazla çeşitlilik gösterse de, hastaların çoğu sağır hale gelmekte; birçok hasta tekerlekli iskemleyle bağlı kalmaktadır. Erken başlangıç yaşı, meningeomaların sayısı ve kesici (truncating) mutasyonlar hastalığın şiddetinin kardinal belirtileri olup, prognozu olumsuz yönde etkilemekte ve erken ölüm riskini yükseltmektedir (9).

NF-2'ye bağlı VS'lar, siniri saran multifokal "üzüm salkımı şeklinde" bir yapılanma gösterdikleri için sporadik tek taraflı olanlara göre daha zor tedavi edilirler. Bunların daha lobuler ve daha az vasküler olduklarına dair kanıtlar mevcuttur (106). Bu, fasial sinirin yaralanma olasılığını artırmaktadır. Ayrıca NF-2'deki schwannomaların radyoterapiye sporadik olanlara kıyasla daha dirençli oldukları bilinmektedir (69).

Yeni tanı alan hastaların nörolojik, oftalmolojik ve işitsel test ve muayenelerinin yapılması, beyin MR'larının ve ilgili bulgular var ise spinal MR'larının çekilmesi, genetik testlerin yapılması ve bunların eğer risk fazlaysa akrabalara da uygulanması prognozun iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, NF-2 hastalarının yıllık takipleri, gerekli muayeneler ve tetkikleri kapsayacak şekilde yapılmalıdır.

Etkilenmiş olan hastaların çocukları %50 risk taşıdıkları için NF-2 için tarama çalışmaları doğumla başlatılmalıdır. İlk 10 yılda katarakt ve meningeomalar etkiliyken, 10 yaşından itibaren VS için değerlendirmeler yapılmalıdır.

■ **SONUÇ**

NF-2'nin hem tanısı hem de tedavisi ile ilgili karmaşa ve fikir ayrılıkları sürmektedir. Tedavisi ile ilgili yapılan son bir yayın ise önceden bildirilen sonuçları tekrar değerlendirmeyi gerektirecek türdendir. Maniakas ve Slibas, 1948-2013 yılları arasında yayınlanan makaleleri tarayarak yaptığı çalışmada, stereotaktik radyoterapinin tümör kontrolü ve işitmenin korunmasını en iyi sağladığını, mikroşirürjinin ise karşılaştırması yapılan dört yöntem (mikroşirürji, stereotaktik radyocerrahi, konservatif tedavi, kemoterapi) içinde en kötü sonuçlara sahip olduğunu bildirmişlerdir (70). Mikroşirürjinin olguların yarısında işitme kaybı ile ve yine yarısında tümör rekürrensi ile sonuçlandığı rapor edilmiştir.

NF-2'nin klinik değerlendirmesi ve tedavi yöntemleri ile ilgili netliğin sağlanması için daha fazla bilgi birikimi gerekmektedir. Moleküler düzeydeki gelişmelerin klinik deneyim ile birleştirilmesi daha umut vaad edici çözümlerin bulunmasını kolaylaştıracaktır.

■ **KAYNAKLAR**

1. Ahmad ZK, Brown CM, Cueva RA, et al: ErbB expression, activation, and inhibition with lapatinib and tyrphostin (AG825) in human vestibular schwannomas. *Otol Neurotol* 32:841-847,2011
2. Ammoun S, Cunliffe CH, Allen JC, et al: ErbB/HER receptor activation and preclinical efficacy of lapatinib in vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 12:834-843, 2010
3. Ammoun S, Hanemann CO: Emerging therapeutic targets in schwannomas and other merlin-deficient tumors. *Nat Rev Neurol* 7(7):392-399, 2011
4. Ammoun S, Schmid MC, Triner J, et al: Nilotinib alone or in combination with selumetinib is a drug candidate for neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 13:759-766, 2011
5. Anderson DE, Leonetti J, Wind JJ, Cribari D, Fahey K: Resection of large vestibular schwannomas: Facial nerve preservation in the context of surgical approach and patient-assessed outcome. *J Neurosurg* 102: 643-649, 2005
6. Angelo LS, Wu JY, Meng F, et al: Combining curcumin (diferuloylmethane) and heat shock protein inhibition for neurofibromatosis 2 treatment: Analysis of response and resistance pathways. *Mol Cancer Ther* 10:2094-2103, 2011
7. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, et al: Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Case report and review of the literature. *Neuro-Oncol* 9(4):447-453, 2007
8. Baser ME, Evans DG, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A: Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer* 82:998, 2000
9. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, Ramsden RT, Joe H, Evans DG: Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology* 59:1759-1765, 2002
10. Baser ME, Mautner VF, Parry DM, Evans DGR: Methodological issues in longitudinal studies: Vestibular schwannoma growth rates in neuro fi bromatosis 2. *J Med Genet* 42: 903-906, 2005
11. Beaman FD, Kransdorf MF, Menke DM: Schwannoma: Radiologic-pathologic correlation. *Radio-Graphics* 24:1477-1481, 2004
12. Bennett M, Haynes DS: Surgical approaches and complications in the removal of vestibular schwannomas. *Neurosurg Clin N Am* 19:331-343, 2007

13. Blakeley JO, Evans DG, Adler J, et al: Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofi- bromatozis type 2. *Am J Med Genet A* 158A(1):24-41, 2012
14. Blair KJ, Kiang A, Wang-Rodriguez J, et al: EGF and bFGF promote invasion that is modulated by PI3/Akt kinase and Erk in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 32:308-314, 2011
15. Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI: Lens opacities in neurofi fi bromato sis 2: Further significant correlations. *Br J Ophthalmol* 77: 354-357,1993
16. Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI: Visual impairment in patients with neuro fi fi bromatozis 2. *Neurology* 43: 622-623, 1993
17. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K: Ophthalmologic fi fi ndings and long-term course in patients with neurofibratozis type 2. *Am J Ophthalmol* 141: 1068-1077, 2006
18. Brackmann DE, Cullen RD, Fisher LM: Facial nerve function after translabyrinthine vestibular schwannoma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136:773-777, 2007
19. Brackmann DE, Fayad JN, Slattery III WH, et al: Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibratozis type 2. *Neurosurgery* 49: 274-283, 2001
20. Brackmann DE, Green JD Jr: Translabyrinthine approach for acoustic tumor removal. *Neurosurg Clin N Am* 19:251-264, 2008
21. Bria C, Wegner RE, Clump DA, Vargo JA, MintzAH, Heron DE, Burton SA: Fractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of meningiomas. *J Cancer Res Ther* 7:52-57, 2011
22. Bush ML, Oblinger J, Brendel V, et al: AR42, a novel histone deacetylase inhibitor, as a potential therapy for vestibular schwannomas and meningiomas. *Neuro Oncol* 13:983-999, 2011
23. Chen L, Chen LH, Ling F, Liu YS, Samii M, Samii A: Removal of vestibular schwannoma and facial nerve preservation using small suboccipital retrosigmoid craniotomy. *Chin Med J* 123:274-280,2010
24. Cole BK, Curto M, Chan AW, McClatchey AI: Localization to the cortical cytoskeleton is necessary for Nf2/merlin-dependent epidermal growth factor receptor silencing. *Mol Cell Biol* 28:1274-1284, 2008
25. Cooper J, Li W, You L, et al: Merlin/NF2 functions upstream of the nuclear E3 ubiquitin ligase CRL4DCAF1 to suppress oncogenic gene expression. *Sci Signal* 4(188):pt6, 2011
26. Couldwell WT, Kan P, Liu JK, Apfelbaum RI: Decompression of cavernous sinus meningioma for preservation and improvement of cranial nerve function: Technical note. *J Neurosurg* 105(1):148-152, 2006
27. Cushing H: Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebello-pontine angle. Philadelphia: WB Saunders, 1917
28. Day JD, Chen DA, Arriaga M: Translabyrinthine approach for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 54:391-395, 2004
29. Dow G, Biggs N, Evans G, Gillespie J, Ramsden R, King A: Spinal tumors in neurofi fi bromato sis is type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? *J Neurosurg Spine* 2: 574-579,2005
30. Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH: Spinal MR findings in neuro fibratozis types 1 and 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 13: 1071-1077, 1992
31. Evans DGR, Baser ME, O'Reilly B, et al: Management of the patient and family with neurofibratozis 2: A consensus conference statement. *Br J Neurosurg* 19:5-12, 2005
32. Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R: Incidence of vestibular schwannoma and neurofibratozis 2 in the North West of England over a 10-year period: Higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol* 26:93-97, 2005
33. Evans DG, Watson C, King A, Wallace AJ, Baser ME: Multiple meningiomas: Differential involvement of the NF2 gene in children and adults. *J Med Genet* 42: 45-48, 2005
34. Evans DG: Neurofibratozis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 4:16, 2009
35. Evans DG, Kalamarides M, Hunter-Schaedle K, et al: Consensus recommendations to accelerate clinical trials for neurofibratozis type 2. *Clin Cancer Res* 15(16):5032-5039, 2009
36. Evans DG: Neurofibratozis 2 (Bilateral acoustic neurofibratozis, central neurofibratozis, NF2, neurofibratozis type II). *Genet Med* 11(9):599-610, 2009
37. Evans DG, Freeman S, Gokhale C, Wallace A, Lloyd SK, Axon P, Ward CL, Rutherford S, King A, Huson SM, Ramsden RT, Manchester NF2 service: Bilateral vestibular schwannomas in older patients: NF2 or chance? *J Med Genet* 52(6):422-424, 2015
38. Evans DG, 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 Part A* 152A(2):327-332, 2010
39. Evans DGR, Huson S, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, Harris R: A clinical study of type 2 neurofibratozis. *Q J Med* 84:603-618, 1992
40. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT: Paediatric presentation of type 2 neuro fi bromato sis. *Arch Dis Child* 81: 496-499, 1999
41. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, et al: A genetic study of type 2 neurofibratozis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 29: 841-846, 1992
42. Evans DG, Wallace AJ, Wu CL, Trueman L, Ramsden RT, Strachan T. Somatic mosaicism: A common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibratozis. *Am J Hum Genet* 63(3):727-736, 1998
43. Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slattery WH: Concordance of bilateral vestibular schwannoma growth and hearing changes in neurofibratozis 2: Neurofibratozis 2 natural history consortium. *Otol Neurotol* 30:835-841, 2009
44. Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slattery WH 3rd: Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibratozis 2. *Otol Neurotol* 28: 1083-1090, 2007
45. Gijtenbeek JMM, Gabreels-Festen AAWM, Lammens M, Zwarts MJ, Van Engelen BGM: Mononeuropathy multiplex as the initial manifestation of neuro fi bromatozis type 2. *Neurology* 56: 1766-1768, 2001
46. Goldman RL, Jones SE, Heusinkveld RS: Combination chemotherapy of metastatic malignant schwannoma with vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and imidazole carboxamide: A case report. *Cancer* 39(5):1955-1958,1977
47. Grayeli AB, Kalamarides M, Bouccara D, Ambert-Dahan E, Sterkers O: Auditory brainstem implant in neurofibratozis type 2 and nonneurofibratozis type 2 patients. *Otol Neurotol* 29:1140-1146, 2008
48. Grey PL, Moffat DA, Palmer CR, Hardy DG, Baguley DM: Factors which influence the facial nerve outcome in vestibular schwannoma surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 21:409-413, 1996

49. Hagel C, Lindenau M, Lamszus K, Kluwe L, Stavrou D, Mautner VF. Polyneuropathy in neuro fibromatosis 2: Clinical findings, molecular genetics and neuropathological alterations in sural nerve biopsy specimens. *Acta Neuropathol* 104: 179–187, 2002
50. Hanemann CO, Diebold R, Kaufmann D: Role of NF2 haploinsufficiency in NF2-associated polyneuropathy. *Brain Pathol* 17: 371–376, 2007
51. Hennigan RF, Moon CA, Parysek LM, et al: The NF2 tumor suppressor regulates microtubule-based vesicle trafficking via a novel Rac, MLK and p38 (SAPK) pathway. *Oncogene* 32(9):1135–1143, 2013
52. Hoa M, Slattery WH 3rd: Neurofibromatosis 2. *Otolaryngol Clin North Am* 45(2):315–332, 2012
53. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H: Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: Analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 44:264–269, 1999
54. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA, et al: Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 80(4):805–810, 2007
55. Iwata A, Kunimoto M, Inoue K: Schwann cell proliferation as the cause of peripheral neuropathy in neuro fibromatosis-2. *J Neurol Sci* 156: 201–204, 1998
56. James MF, Han S, Polizzano C, et al: NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Mol Cell Biol* 29:4250–4261, 2009
57. James MF, Stivison E, Beauchamp R, et al: Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res* 10:649–659, 2012
58. Kaye LD, Rothner AD, Beauchamp GR, Meyers SM, Estes ML: Ocular findings associated with neurofibromatosis type II. *Ophthalmology* 99:1424–1429, 1992
59. Khrais T, Romano G, Sanna M: Nerve origin of vestibular schwannoma: A prospective study. *J Laryngol Otol* 122:128–131, 2008
60. Kilpatrick TJ, Hjorth RJ, Gonzales MF: A case of neurofibromatosis 2 presenting with a mononeuritis multiplex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 391–393, 1992
61. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B: Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: Outcomes from a multicenter review. *Gamma Knife Meningioma Study Group. Neurosurgery* 43:405–413, 1998
62. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD: Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: Physician and patient perspectives. *J Neurosurg* 91: 44–50, 1999
63. Landau K, Dossetor FM, Hoyt WF, Muci-Mendoza R: Retinal hamartoma in neuro fibromatosis 2. *Arch Ophthalmol* 108: 328–329, 1990
64. Larson JJ, Van Loveren HR, Balko MG, Tew Jr JM: Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: Clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 83: 596–599, 1995
65. Lee M, Rezai AR, Freed D, Epstein FJ: Intramedullary spinal cord tumors in neuro fibromatosis. *Neurosurgery* 38: 32–37, 1996
66. Lee JY, Niranjan A, McLherney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 97:65–72, 2002
67. Lim SH, Ardern-Holmes S, McCowage G, de Souza P: Systemic therapy in neurofibromatosis type 2. *Cancer Treat Rev* 40(7):857–861, 2014
68. Lu-Emerson C, Plotkin SR: The neurofibromatoses. Part 2. NF2 and schwannomatosis. *Rev Neurol Dis* 6:E81–E86, 2009
69. Maniakas A, Saliba I: Conservative management versus stereotactic radiation for vestibular schwannomas: A meta-analysis of patients with more than 5 years' follow-up. *Otol Neurotol* 33(2):230–238, 2012
70. Maniakas A, Saliba I: Neurofibromatosis type 2 vestibular schwannoma treatment: A review of the literature, trends, and outcomes. *Otol Neurotol* 35(5):889–894, 2014
71. Martuza RL, Eldridge R: Neurofibromatosis 2. (Bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 318: 684–688, 1988
72. Masuda A, Fisher LM, Oppenheimer ML, Iqbal Z, Slattery WH: Hearing changes after diagnosis in neuro fibromatosis type 2. *Otol Neurotol* 25: 150–154, 2004
73. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, et al: The neuroimaging and clinical spectrum of neuro fibromatosis 2. *Neurosurgery* 38: 880–886, 1996
74. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J: Skin abnormalities in neuro fibromatosis 2. *Arch Dermatol* 133:1539–1543, 1997
75. Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M, et al: Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *AMJR Am J Roentgenol* 165: 951–957: 1995
76. Mayfrank L, Mohadjer M, Wullich B: Intracranial calcified deposits in neuro fibromatosis type 2. A CT study of 11 cases. *Neuroradiology* 32: 33–37, 1990
77. McClatchey AI, Giovannini M: Membrane organization and tumorigenesis: The NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev* 19:2265–2277, 2005
78. Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, Davis DL, Onofrio BM: Spinal cord astrocytoma: Pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 83: 590–595, 1995
79. Morrison H, Sperka T, Manent J, et al: Merlin/neurofibromatosis type 2 suppresses growth by inhibiting the activation of Ras and Rac. *Cancer Res* 67:520–527, 2007
80. Neurofibromatosis: Conference statement—National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 45:575–578, 1988
81. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Acoustic Neuroma, December 11–13, 1991: The Consensus Development Panel. *Arch Neurol* 51:201–207, 1994
82. Nunes F, MacCollin M: Neurofibromatosis 2 in the pediatric population. *J Child Neurol* 18: 718–724, 2003
83. Odat HA, Piccirillo E, Sequino G, Taibah A, Sanna M: Management strategy of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2. *Otol Neurotol* 32(7):1163–1170, 2011
84. Omeis I, Hillard VH, Braun A, Benzil DL, Murali R, Harter DH: Meningioangiomas associated with neuro fibromatosis: Report of 2 cases in a single family and review of the literature. *Surg Neurol* 65: 595–603, 2006
85. Overweg-Plandsoen WC, Brouwer-Mladin R, Merel P, de Vries L, Bijlsma EK: Neurofibromatosis type 2 in an adolescent boy with polyneuropathy and a mutation in the NF2 gene. *J Neurol* 243: 724–726, 1996
86. Otsuka G, Saito K, Nagatani T, Yoshida J: Age at symptom onset and longterm survival in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg* 99:480–483, 2003
87. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N: Neurofibromatosis 2 (NF2): Clinical characteristics of

- affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 52: 450–461, 1994
88. Patronas NJ, Courcousakis N, Bromley CM, Katzman GL, MacCollin M, Parry DM: Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neuro fibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology* 218: 434–442, 2001
 89. Pearson-Webb MA, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R: Eye findings in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis: Association with presenile lens opacities and cataracts but absence of Lisch nodules. *N Engl J Med* 315: 1553–1554, 1986
 90. Perry A, Giannini C, Raghavan R, et al: Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: A clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 60: 994–1003, 2001
 91. Pieper DR: The endoscopic approach to vestibular schwannomas and posterolateral skull base pathology. *Otolaryngol Clin North Am* 45(2):439-454, 2012
 92. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, et al: Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 361:358–367, 2009
 93. Ragge NK, Baser ME, Riccardi VM, Falk RE: The ocular presentation of neurofibromatosis 2. *Eye* 11: 12–18, 1997
 94. Rennie ATM, Side L, Kerr RSC, Anslow P, Pretorius P: Intramedullary tumours in patients with neurofibromatosis type 2: MRI features associated with a favourable prognosis. *Clin Radiol* 63: 193–200, 2008
 95. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al: Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 363: 515–521, 1993
 96. Rowe JG, Radatz MWR, 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* 74: 1288–1293, 2003
 97. Samii M, Gerganov V, Samii A: Microsurgery management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2: Indications and results. *Prog Neurol Surg* 21:169–175, 2008
 98. Samii M, Matthies C: Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery* 40:11–21, 1997
 99. Samii M, Matthies C, Tatagiba M: Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 40:696–706, 1997
 100. Schwartz MS, Otto SR, Shannon RV, Hitselberger WE, Brackmann DE: Auditory brainstem implants. *Neurotherapeutics* 5:128–136, 2008
 101. Siddiqui AA, Shah AA: Complete surgical excision of intramedullary schwannoma at the craniovertebral junction in neurofibromatosis type-2. *Br J Neurosurg* 18: 193–196, 2004
 102. Slattery WH, Brackmann DE, Hitselberger W: Hearing preservation in neurofibromatosis type 2. *Am J Otol* 19: 638–643, 1998
 103. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Oppenheimer M: Vestibular schwannoma growth rates in neurofibromatosis type 2 natural history consortium subjects. *Otol Neurotol* 25:811–817, 2004
 104. Slattery WH, Hoa M, Bonne N, Friedman RA, Schwartz MS, Fisher LM, Brackmann DE: Middle fossa decompression for hearing preservation: A review of institutional results and indications. *Otol Neurotol* 32:1017–1024, 2011
 105. Smith MJ, Kulkarni A, Rustad C, Bowers NL, Wallace AJ, Holder SE, Heiberg A, Ramsden RT, Evans DG: Vestibular schwannomas occur in schwannomatosis and should not be considered an exclusion criterion for clinical diagnosis. *Am J Med Genet A* 158A(1):215-219, 2012
 106. Sobel RA, Wang Y: Vestibular (acoustic) schwannomas: Histological features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:106-113, 1993
 107. Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM, Ludolph AC, Hanemann CO: Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 125: 996–1004, 2002
 108. Subbiah V, Slopis J, Hong DS, et al: Treatment of patients with advanced neurofibromatosis type 2 with novel molecularly targeted therapies: From bench to bedside. *J Clin Oncol* 30(5):e64-8, 2012
 109. Thomsen J, Tos M, Møller H, Charabi S: The choice of approach in surgery for acoustic neuromas (vestibular schwannomas). *Tokai J Exp Clin Med* 19:93–101, 1994
 110. Tran Ba Huy P, Kania R, Frachet B, Poncet C, Legac MS: Auditory rehabilitation with cochlear implantation in patients with neurofibromatosis type 2. *Acta Otolaryngol* 129:971–975, 2009
 111. Tysome JR, Macfarlane R, Durie-Gair J, Donnelly N, Mannion R, Knight R, Harris F, Vanat ZH, Tam YC, Burton K, Hensiek A, Raymond FL, Moffat DA, Axon PR: Surgical management of vestibular schwannomas and hearing rehabilitation in neurofibromatosis type 2. *Otol Neurotol* 33(3):466-472, 2012
 112. Vincenti V, Pasanisi E, Guida M, Di Trapani G, Sanna M: Hearing rehabilitation in neurofibromatosis type 2 patients: Cochlear versus auditory brainstem implantation. *Audiol Neurootol* 13:273–280, 2008
 113. Wentworth S, Pinn M, Bourland JD, Deguzman AF, Ekstrand K, Ellis TL, Glazier SS, McMullen KP, Munley M, Stieber VW, Tatter SB, Shaw EG: Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:208–213, 2009
 114. Wiestler OD, Von Siebenthal K, Schmitt HP, Feiden W, Kleihues P: Distribution and immunoreactivity of cerebral micro-hamartomas in bilateral acoustic neurofibromatosis (neurofibromatosis 2). *Acta Neuropathol* 79: 137–143, 1989
 115. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lämmle M, Perry A: Neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue patterns. *AJNR* 28:1633–1638, 2007
 116. Wishart JH: Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J* 18:393-397, 1822
 117. Wong HK, Lahdenranta J, Kamoun WS, et al: Antivascular endothelial growth factor therapies as a novel therapeutic approach to treating neurofibromatosis-related tumors. *Cancer Res* 70:3483–3493, 2010
 118. Wong HK, Shimizu A, Kirkpatrick ND, et al: Merlin/NF2 regulates angiogenesis in schwannomas through a Rac1/semaphorin 3F-dependent mechanism. *Neoplasia* 14:84–94, 2012
 119. Yi C, Troutman S, Fera D, et al: A tight junction-associated Merlin-angiomotin complex mediates Merlin's regulation of mitogenic signaling and tumor suppressive functions. *Cancer Cell* 19:527–540, 2011
 120. Zhou L, Ercolano E, Ammoun S, et al: Merlin-deficient human tumors show loss of contact inhibition and activation of Wnt/beta-catenin signaling linked to the PDGFR/Src and Rac/PAK pathways. *Neoplasia* 13:1101– 1112, 2011