

Раздел – клинические наблюдения

Малигнизация вестибулярной шванномы после лучевой терапии. Случай из практики и обзор литературы

Шиманский В.Н., Никитин П.В., Танышин С.В., Одаманов Д.А., Голанов А.В., Карнаухов В.В., Пошатаев В.К., Абдурахимов Ф.Д.

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
ул. 4 Тверская-Ямская, 16, Москва, Россия, 125047

Об авторах

1. Шиманский Вадим Николаевич, д.м.н. профессор, зав. отделением парастволовых опухолей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. e-mail: vshimansky@nsi.ru
2. Никитин Павел Валидимирович, ординатор отделения Патоморфологии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
e-mail: pnikitin@nsi.ru
3. Танышин Сергей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения парастволовых опухолей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. e-mail: stanyashin@nsi.ru
4. Одаманов Джемиль Ахметович, аспирант отделения парастволовых опухолей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. dodamanov@nsi.ru
5. Голанов Андрей Владимирович, д.м.н. профессор., член-корр. РАН, зав. отд. радиологии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
e-mail: agolanov@nsi.ru
6. Карнаухов Василий Витальевич, к.м.н., научный сотрудник отделения парастволовых опухолей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. e-mail: vkarnayhov@nsi.ru
7. Пошатаев Владимир Кириллович, к.м.н. научный сотрудник отделения парастволовых опухолей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: vposhataev@nsi.ru
8. Абдурахимов Фируз Давронович, аспирант отделения парастволовых опухолей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: firuzidavron@gmail.com.

Автор, ответственный за переписку с редакцией

Одаманов Джемил Ахметович,

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. 4
Тверская-Ямская, 16, Москва, Россия, 125047 e-mail: dodamanov@nsi.ru,

тел: +7-985-434-06-69

<https://orcid.org/0000-0002-3447-0241>

Резюме

Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (malignant peripheral nerve sheath tumor - MPNST) является редкой патологией. Авторами представлен случай из клинической практики злокачественной трансформации вестибулярной шванномой после лучевого лечения.

Ключевые слова: вестибулярная шваннома, злокачественная опухоль оболочек нерва, злокачественная трансформация

Malignantization of the vestibular schwannoma after radiation therapy. Case report and review of the literature

Malignantization of the vestibular schwannoma after radiation therapy. Case report and review of the literature

Shimansky V.N., Nikitin P.V., Tanayshin S.V., Odamanov D.A., Golanov A.V., Karnaukhov V.V., Poshataev V.K., Abdurahimov F.D.

Federal State Autonomous Institute “N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery” of Ministry of the Russian Federation,

4-ya Tverskaya-Yamskaya 16 st., Moscow, Russian Federation, 125047.

The contact person

Odamanov Dzhemil Ahmetovich, тел: +7-985-434-06-69

<https://orcid.org/0000-0002-3447-0241>

Summary

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a rare pathology. The authors presented a case of malignant transformation of the vestibular schwannoma after radiation treatment.

Keywords: vestibular schwannoma, MPNST, malignant transformation

Введение

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST) представляют собой редкую и гетерогенную группу новообразований, составляющих 5 – 10% всех мягкотканых сарком с частотой 1 случай на миллион человек в год [1, 2]. Большинство MPNST возникают в глубоких тканях в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, обычно включающих седалищный нерв, плечевое или крестцовое сплетение, тогда как интракраниально могут располагаться менее 5 % новообразований [1, 3, 4].

Первые сообщения о малигнизации вестибулярных невринол после лучевой терапии появились в конце 1990-х годов. Хотя злокачественная трансформация вестубулярной шванномы (ВШ) после стереотаксической радиохирургии встречается редко, все большее число пациентов, проходящих лучевое лечение, включается в группу риска [5, 6, 7]. В 1997 году в Мадриде на съезде Международного общества стереотаксической радиохирургии, исследователи Kurita и Shin сообщили о первом случае злокачественной трансформации ВШ после проведенной стереотаксической лучевой терапии [8]. В работах, посвященных радиационно-индуцированным опухолям, показано, что риск развития опухоли центральной нервной системы после фракционированной лучевой терапии составляет от 1% до 3% [9, 10, 11]. Частота радиоиндуцированных опухолей колеблется в диапазоне от 0 до 3 на 200000 пациентов [12].

В настоящее время обсуждаются как риски, так и предлагаемые механизмы злокачественного перерождения ВШ. В то же время дискуссионными являются критерии доказательства малигнизации ВШ. Cahan и Woodard [13] определили следующие пять критериев, по которым опухоли могут быть рассмотрены как радиационно-индуцированные. Данные критерии актуальны и по сей день:

- существует период между проведением излучения и возникновением опухоли;
- опухоль возникает в облученной области;
- опухоль гистологически отлична от оригинальной облученной опухоли;
- нейровизуализация должна демонстрировать отсутствие опухоли перед облучением;
- пациент не должен иметь генетическую предрасположенность к раку. Кроме того, по данным морфологического исследования, опухоль изначально должна быть доброкачественной, в последующем злокачественная трансформация также должна быть доказана гистологически [14].

В 2015 году Carlson провел анализ литературы по малигнизации ВШ, где выделил группу сообщений, в которых была продемонстрирована гистологическая доказанность малигнизации ВШ после комбинированного лечения (удаление + облучение + удаление). Автор сообщил о 11 статьях, в которых, по подсчетам, средний возраст больных составил 51 год, период между первой операцией и облучением – 19 месяцев. Средний период между РХ и диагностикой злокачественной опухоли составлял 72 месяца; средний период между первой операцией и диагностикой злокачественного перерождения ВШ был равен 86 месяцам. Медиана выживаемости от диагноза злокачественной опухоли была 4 месяца. В большинстве исследований был определен разумный период латентности между злокачественными новообразованиями и доброкачественными заболеваниями от 5 до 7 лет [15].

Таким образом, данные литературных обзоров и описаний клинических случаев носят достаточно разрозненный характер, подчеркивая сложность и противоречивость

проблемы. Кроме того, в большинстве работ, посвященных данной тематике, недостаточно внимания уделяется анализу возможных причин, в том числе этиопатогенетического характера, лежащих в основе злокачественной трансформации невриноом. Именно поэтому, описание настоящего клинического случая видится нам важным продолжением крайне актуальной дискуссии о влиянии лучевых методов лечения на ткани доброкачественных опухолей, в частности, невриноом. На его примере мы попытались максимально глубоко раскрыть проблему малигнизации, в том числе с молекулярно-генетических и иммунологических позиций.

Описание клинического случая

Пациентка И. 55 лет, с 2009 года страдает нарушением слуха на правое ухо. В связи с присоединением общемозговой симптоматики и координаторных нарушений по самообращению прошла МРТ головного мозга, на которой была выявлена невринома слухового нерва справа размерами 38 × 34 × 34 мм (Рис 1). 07.11.2011 в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ была проведена операция: «Удаление большой невриномы слухового нерва справа с нейрофизиологическим мониторингом черепных нервов». В ходе операции было выявлено, что задняя нижняя мозжечковая артерия и ее ветви были плотно сращены с капсулой опухоли и лицевым нервом, поэтому часть капсулы в данном месте была оставлена. Отделение опухоли от ствола в каудальных ее отделах приводило к брадикардии вплоть до остановки сердца, поэтому от дальнейшего удаления опухоли здесь было решено отказаться. Таким образом, опухоль была удалена субтотально (Рис 2).

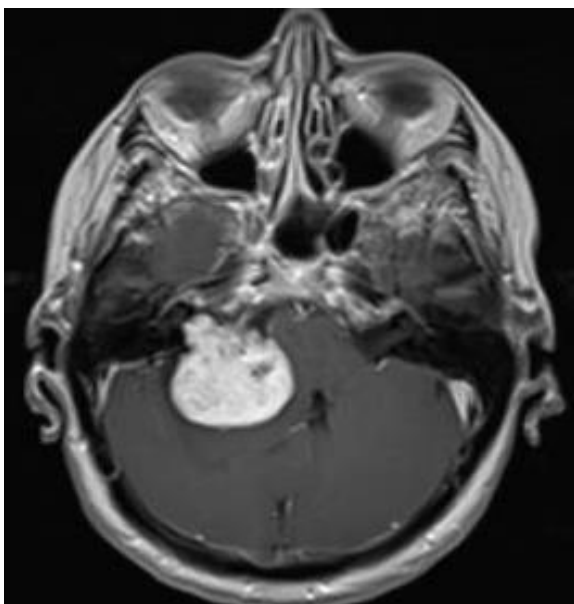


Рисунок 1. МРТ перед первой операцией.

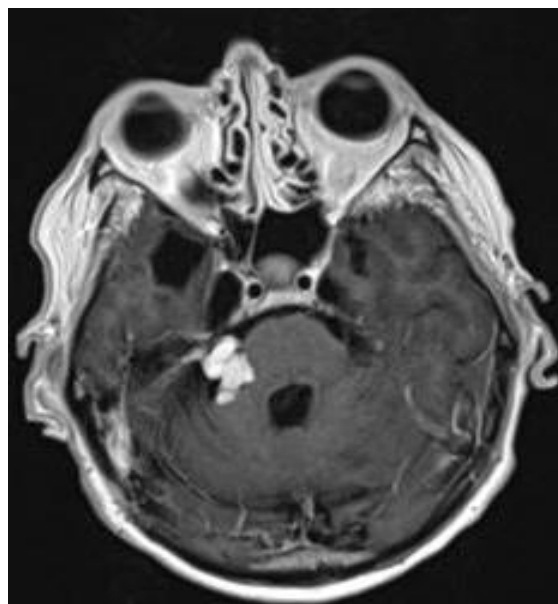


Рисунок 2. МРТ после операции, остаток опухоли.

Данные гистологического исследования показали наличие ткани доброкачественной опухоли (Рис. 3). Клетки имели полиморфное строение, преимущественно встречались веретеновидные, вытянутые клетки, средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой. Выявлялся умеренный ядерный полиморфизм, ядра имели веретеновидную, округлую и неправильную форму, средние размеры, было характерно небольшое повышение интенсивности окраски хроматина. В ткани обнаруживались архитектурные структуры в виде плотных пучков клеток с волнистым строением. Наблюдались так называемые «палисадные структуры», состоявшие из параллельно расположенных рядов ядер с их чередованием с бесклеточными зонами волокнистого строения, что характеризует гистиоархитектонический тип Антони А с тельцами Верокаи. Также выявлялись участки с ретикулярным строением, образованные рыхло расположенными клетками с лимфоцитоподобными ядрами, а также с оптически пустой цитоплазмой, что соответствует типу Антони Б. Наблюдался выраженный фиброз и гиалиноз стромы опухоли. Плотность клеточного слоя была повышена умеренно. При этом обращало на себя внимание значительное содержание клеток лимфоидного происхождения. В

частности, при проведении иммуногистохимического исследования было показано, что количество клеток Т-киллеров, несущих маркер CD8, составляло 13,35 % от всех клеток в образце, кроме того, содержание Т-лимфоцитов хелперов также было достаточно велико и составляло 8,32 % (Рис. 4, 5). Помимо этого, клетки макрофагального ряда, экспрессировавшие маркер CD68, составляли 10,21 % от всех клеток в популяции (Рис. 6), а CD20 позитивные В-лимфоциты – 2,78 %. При этом, маркер S-100 экспрессировали практически все клетки, имевшие шванномное происхождение (Рис. 7), индекс мечения (ИМ) пролиферативного маркера Ki-67 составлял 2,78 %.

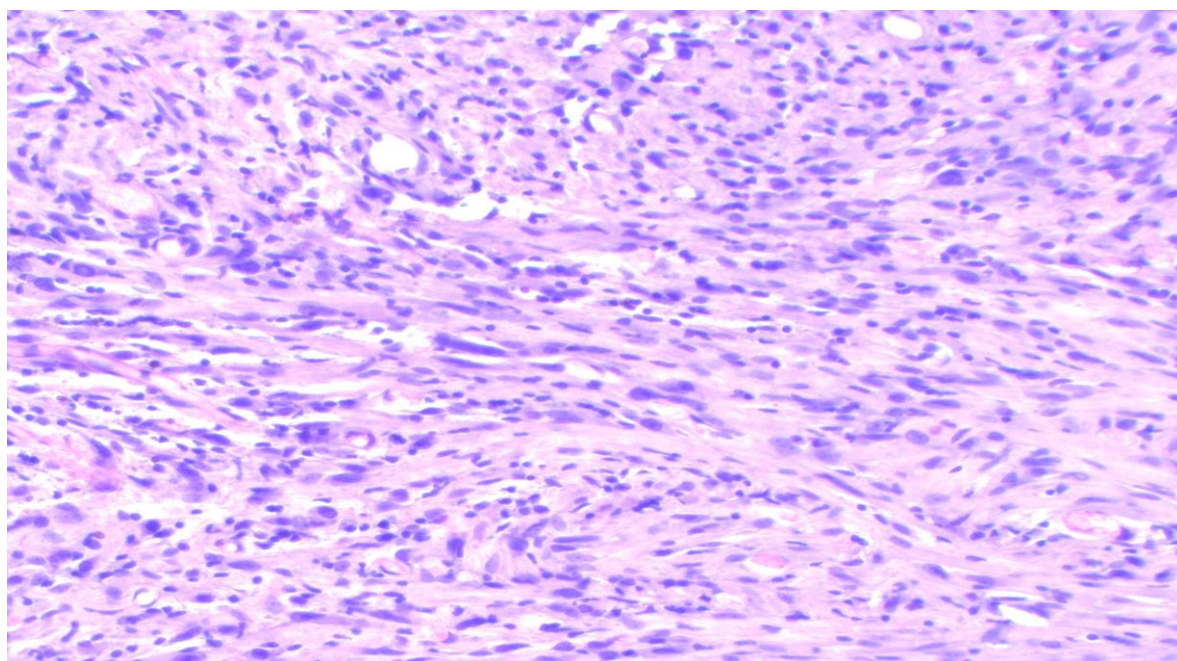


Рисунок 3. Ткань невриномы, полученная при первой операции, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. В препарате обнаруживается опухоль с веретеновидным строением и умеренным повышением плотности клеточного слоя. Обращает на себя внимание наличие значительной инфильтрации клетками лейкоцитарного ряда.

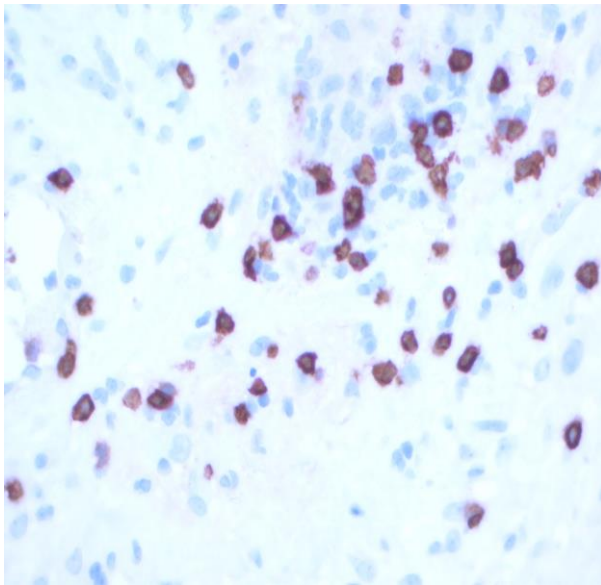


Рисунок 4а. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD8 клетками лейкоцитарных инфильтратов в ткани опухоли после первой операции, увеличение $\times 400$.

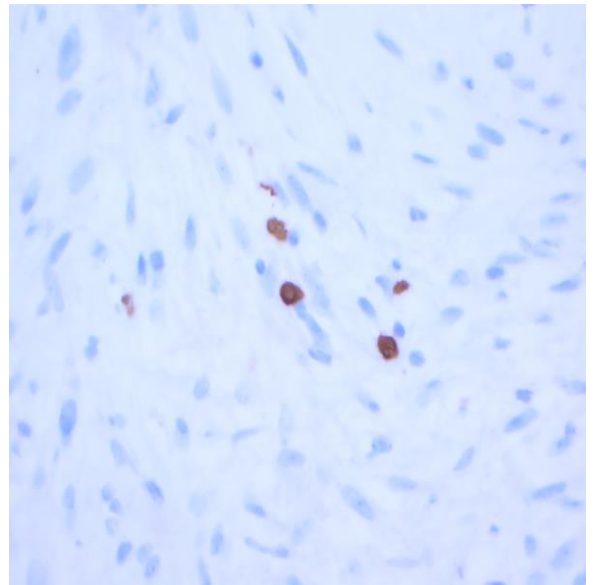


Рисунок 4б. Экспрессия маркера CD8 клетками в ткани опухоли после второй операции, увеличение $\times 400$. Наблюдается значительное снижение числа клеток, экспрессирующих данный маркер.

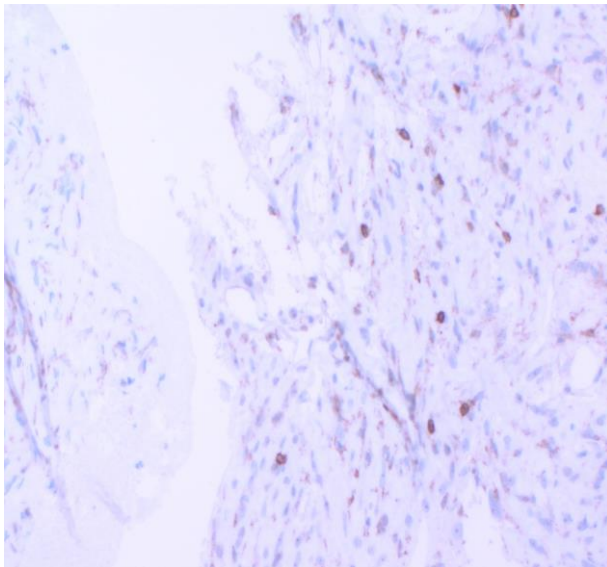


Рисунок 5а. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD4 клетками лейкоцитарных инфильтратов в ткани опухоли после первой операции, увеличение $\times 200$.

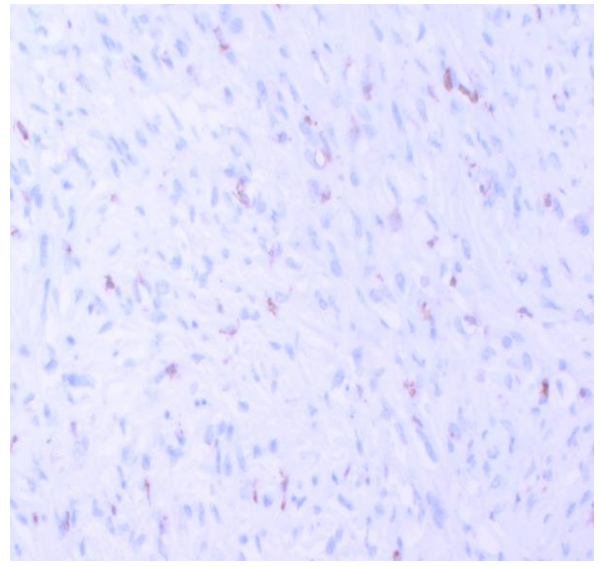


Рисунок 5б. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD4 клетками лейкоцитарных инфильтратов в ткани опухоли после второй операции, увеличение $\times 200$. Выявляется существенное уменьшения числа клеток, несущих маркер CD4.

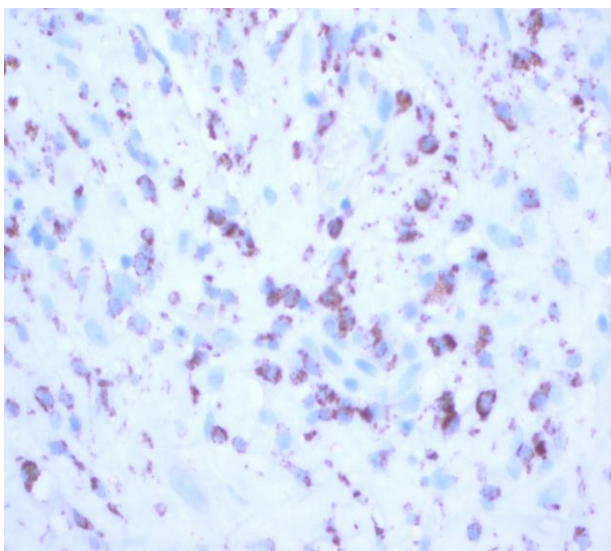


Рисунок 6а. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD68 клетками в ткани опухоли после первой операции, увеличение $\times 200$.

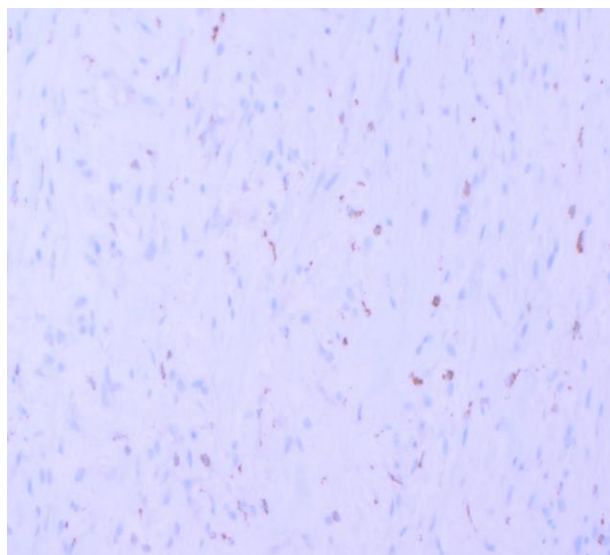


Рисунок 6б. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD68 клетками в ткани опухоли после второй операции, увеличение $\times 200$. Обнаруживается снижение числа клеток, экспрессирующих данный маркер.

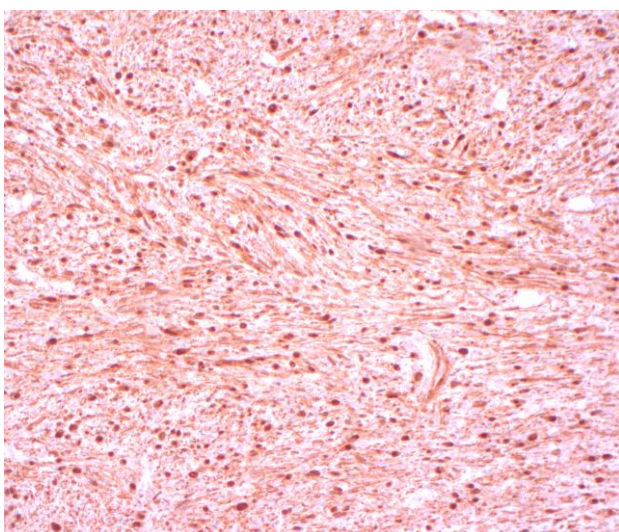


Рисунок 7а. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера S-100 клетками в ткани опухоли после первой операции, увеличение $\times 100$. Выявляется тотальная экспрессия маркера.

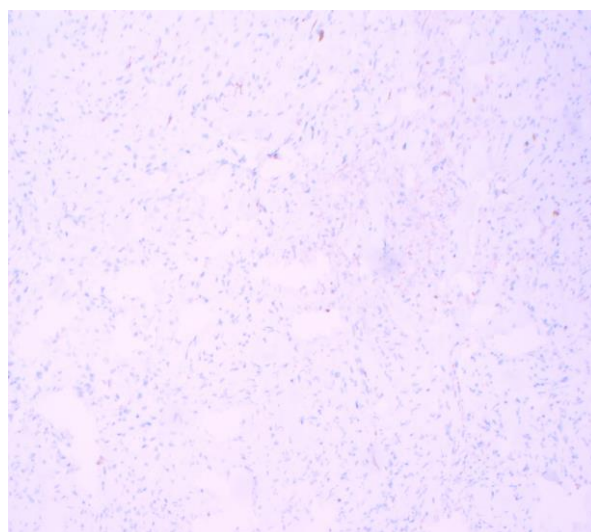


Рисунок 7б. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера S-100 клетками в ткани опухоли после второй операции, увеличение $\times 100$. Наблюдается отсутствие экспрессии маркера в представленном участке опухолевой ткани.

На протяжении 6 лет состояние пациентки оставалось относительно стабильным, она проходила периодические плановые осмотры. В 2017 году МРТ показало наличие продолженного роста опухоли, в связи с чем пациентке с 19.07.2017 года по 21.07.2017 года была проведена стереотаксическая радиотерапия на роботизированном линейном

ускорителе CyberKnife, к очагу в правом мосто-мозжечковом углу за 3 фракции по 6 Гр подведено СОД 18 Гр по 90% изодозной кривой (Рис. 8). В неврологическом статусе отрицательной динамики отмечено не было. В мае 2018 года пациентка отметила резкое ухудшение состояния в виде выраженной шаткости походки, нарушения координации движений, данные симптомы быстро прогрессировали в течение 2 недель. При проведении МРТ головного мозга был отмечен бурный продолженный рост опухоли, ее размеры составляли 45 × 42 × 43 мм (Рис. 9). Была проведена операция: «Удаление новообразования черепных нервов с применением микрохирургической техники и нейрофизиологического мониторинга». На операции строма опухоли плотноэластичной консистенции, имела бледный цвет, была умеренно кровоснабжаема. Местами опухоль имела хрящевидную консистенцию. В структуре опухоли имелось несколько очагов свежих кровоизлияний. Сначала была удалена капсула в латеральных ее отделах, затем в задних и прилегающих к мозжечку отделах. После этого был мобилизован оральный полюс опухоли, который сдавливал, грубо деформировал и смещал корешок пятого нерва кпереди и вверх. На передне-нижней поверхности опухоли располагался распластаный лицевой нерв, электростимуляция которого давала положительный ответ на всем протяжении. После этого был мобилизован и удален каудальный полюс опухоли, от которого были отделены корешки каудальной группы нервов, задняя нижняя мозжечковая артерия вплоть до вертебральной артерии. Участок капсулы каудального полюса опухоли удалить полностью не представлялось возможным из-за выраженной спаянности его с прилежащим лицевым нервом и местом слияния задней мозжечковой артерии и вертебральной артерией. Затем было начато отделение капсулы опухоли от ствола головного мозга, где капсула опухоли также была плотно припаяна к мозгу. При отделении ее от мозга наступало травмирование последнего. Это помешало полностью отделить капсулу опухоли от ствола мозга, поэтому фрагменты капсулы опухоли, находящиеся на лицевом нерве в месте его выхода из ствола не удалялись. В последнюю

очередь была удалена опухоль в области расширенного внутреннего слухового прохода. Внутриканальная часть опухоли частично вылущена, лицевой нерв здесь (внутри канала и сразу же перед ним) располагался на передней поверхности капсулы опухоли. Он был истончен, но стимуляция его давала положительный ответ. Таким образом, были оставлена часть опухоли вдоль лицевого нерва и в месте слияния задней нижней мозжечковой артерией с позвоночной артерией, что соответствует субтотальному удалению (Рис. 10). В послеоперационном периоде у пациентки отмечалось замедленное пробуждение, развитие глубокого гемипареза слева. Была выполнена компьютерная томография головного мозга, показавшая нарастание гидроцефалии, наличие участков геморрагической имбибиции в стволе головного мозга. В связи с этим, был установлен наружный вентрикулярный дренаж в передний рог правого бокового желудочка. В дальнейшем в связи с бульбарными нарушениями пациентке была выполнена трахеостомия, а вентрикулярный дренаж переведен в вентрикулоперитонеальный шунт.

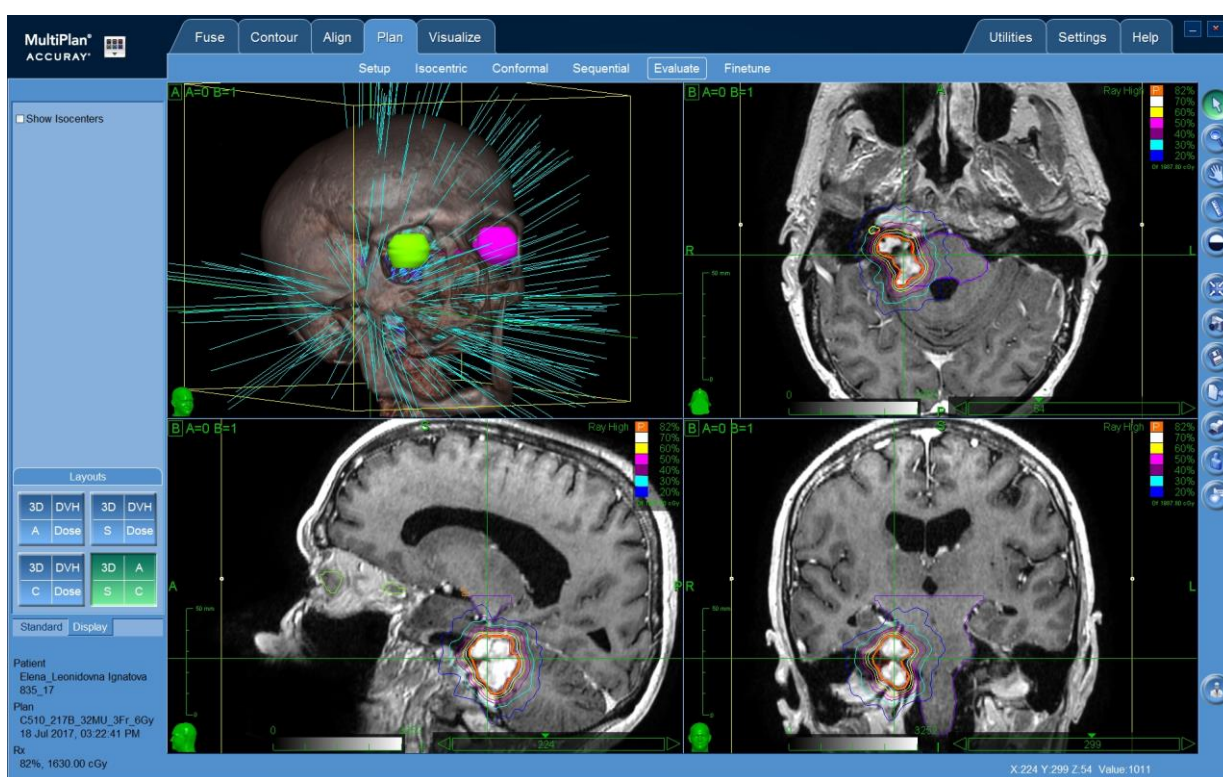


Рисунок 8. План стереотаксического лучевого лечения.

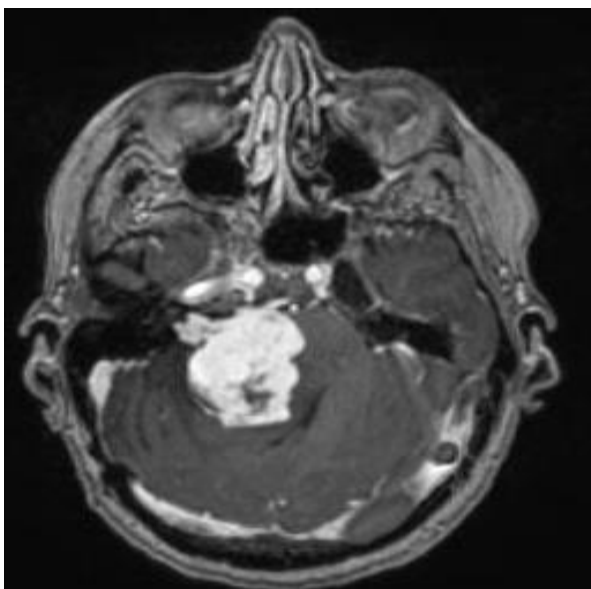


Рисунок 9. МРТ перед второй операцией.

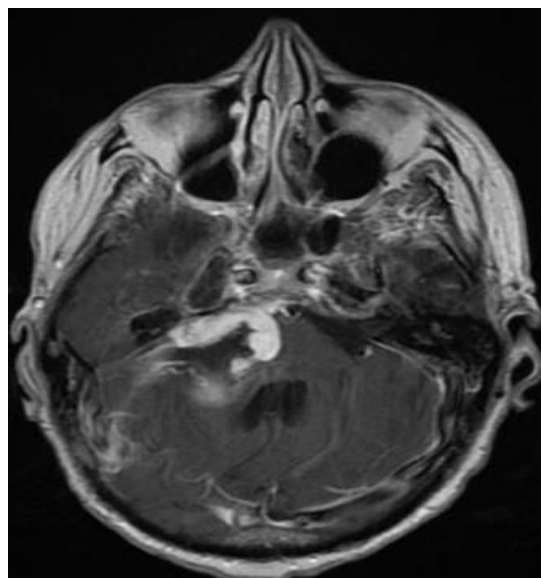


Рисунок 10. МРТ после второй операции, картина субтотального удаления.

При проведении гистологического исследования операционного материала были выявлены фрагменты веретеновидноклеточной опухоли с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, обилием соединительной ткани, очагами фиброза (Рис. 11). Наблюдались нередкие фигуры митозов в ткани. Обнаруживались очаги некротических изменений. Проводился дифференциальный диагноз между злокачественной опухолью периферического нерва (MPNST) Low grade и невриномой с терапевтически индуцированными изменениями. В клетках опухоли выявлена очаговая слабо выраженная экспрессия S100, всего лишь 23 % клеток шванномного происхождения экспрессировали данный маркер. При этом ИМ Ki-67 был повышен до 16%. Эти данные свидетельствовали в пользу малигнизации невриномы и появления MPNST Low grade в данном клиническом случае.

Состав и характер воспалительного инфильтрата также претерпел существенные изменения. Так, количество Т-киллеров, экспрессирующих на своей поверхности маркер CD8, снизилось по сравнению с материалом от предыдущей операции более, чем в два раза и составило 6,57 % от общего числа клеток (Рис. 4). Снижение содержания в опухолевой ткани Т-хелперов, несущих маркер CD4, было не столь значительным, тем не

менее, также существенным – 5,27 % против 8,32 % в первичной опухоли (Рис. 5). Клетки макрофагального ряда с экспрессией маркера CD68, сократились в численности чуть менее чем в два раза – до 5,62 % (Рис. 6). Количество В-лимфоцитов также упало до 1% по сравнению с 2,3% в первичной опухоли.

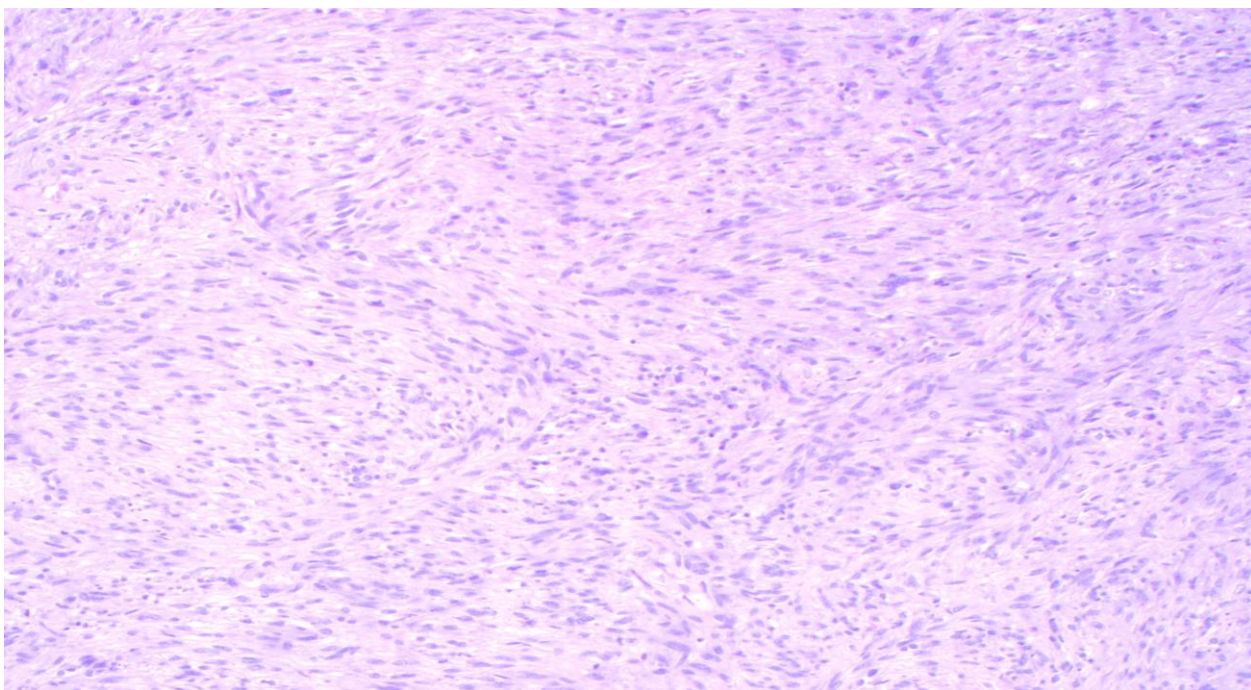


Рисунок 11. Образец злокачественной опухоли периферического нерва, Low grade, полученный во время второй операции. Число клеток лейкоцитарных инфильтратов в ткани снижено.

Обсуждение

Риск озлокачествления ВШ после лучевой терапии широко обсуждается. По подсчетам Sefetis, риск малигнизации ВШ у пациентов старше 20 лет составляет 1,32 – 2,08 на 100000 пациентов не включая пациентов с нейрофиброматозом (НФ). Этот риск увеличивается после лучевой терапии до 25,1 / 100000 и 15,6 / 100000 [16]. В отличие от автора публикации [16], Nicollі считает лучевую терапию безопасным и эффективным лечением с низким риском малигнизации для большинства пациентов, за исключением молодых пациентов, пациентов с генетическими заболеваниями и пациентов с большими

опухолями. Это утверждение автор доказывает, приводя данные анализа результатов лечения 5000 пациентов с ВШ после лучевой терапии, где не было зарегистрировано не одного случая малигнизации опухоли в период наблюдения от 0 до 18 лет [17]. Кроме того, есть утверждения, о том, что большинство злокачественных трансформаций ВШ происходят *de novo* и не индуцированы облучением [5]. В литературе встречается достаточно много сообщений о случаях малигнизации ВШ, однако нет гистопатологических доказательств исходной доброкачественности опухоли [8, 18]. В целом, лучевое лечение, по данным авторов, увеличивает риск озлокачествления неврино у пациентов, не страдающих нейрофиброматозом II типа (НФ2), приблизительно в 10 раз [16].

Малигнизация неврино показана на всех уровнях – макроскопическом, микроскопическом и молекулярном. Классическим проявлением процесса озлокачествления является частичная или полная потеря опухолевыми клетками экспрессии маркера S-100 [19]. В вышеприведенном клиническом наблюдении потеря экспрессии очевидна: тотальная экспрессия в образце опухоли после первой операции, сменилась очаговой экспрессией в препарате опухоли от второй операции (количество клеток с экспрессией маркера S-100 составило 23 %). Другим важным показателем малигнизации выступает пролиферативная активность опухоли. Наиболее часто для определения клеток, готовящихся вступить в митоз, применяют маркер Ki-67, подсчитывая его индекс мечения. В большинстве злокачественных опухолей периферических нервов (ЗОПН) наблюдаются высокие значения данного показателя, как правило, около 15 – 20% [20]. В представленном клиническом наблюдении пролиферативный потенциал опухолевых клеток был относительно невысоким, что нашло свое отражение и в показателе ИМ Ki-67 – он составил 2,78 %. При определении пролиферативной активности в опухоли, удаленной во время второй операции,

выяснилось, что ИМ Ki-67 составляет уже 16%. Таким образом, увеличение пролиферативного потенциала опухоли очевидно.

Крайне интересным представляется наличие достаточно массивного лейкоцитарного компонента. Преобладающей популяцией иммунных клеток в ткани опухоли являлись Т-лимфоциты киллеры, значительным было содержание Т-лимфоцитов хелперов и макрофагов, в то время как В-лимфоциты встречались существенно реже. В то же время, в образце малигнизированной опухоли содержание лейкоцитарных элементов всех подтипов было существенно меньше. Таким образом, по-видимому, компоненты иммунной системы играют немаловажную роль в процессах канцерогенеза у данной пациентки. При этом возникает важный вопрос о механизмах влияния иммунологических факторов и их непосредственной патогенетической значимости.

В данном случае может существовать несколько вариантов ответа. Столь интенсивное участие иммунной системы в развитии опухоли наиболее вероятно может быть связано с молекулярно-биологическими особенностями опухолевых клеток, определяющими её антигенный состав и проницаемость для факторов иммунной системы. В этом случае, с одной стороны, опухоль может изначально нести в себе молекулярные свойства, приводящие в конечном итоге к её малигнизации. При этом клетки иммунной системы выступали лишь индикатором наличия подобных неблагоприятных свойств в первичной опухоли. Однако подобная концепция имеет существенные недостатки. Главными из них являются продолжительность течения заболевания и возможная связь малигнизации с фактом лучевой терапии. От момента первой операции до выявления рецидива прошло более шести лет, во время которых признаки малигнизации опухоли отсутствовали, при этом бурный рост начался после применения лучевого лечения.

В связи с этим, наиболее вероятной выглядит иная патогенетическая концепция. Вероятно, молекулярно-биологические свойства опухоли могли действительно иметь достаточно недоброкачественный характер, что нашло свое отражение в антигенном

статусе опухоли и повлекло за собой возникновение иммунологической реакции. Однако, вероятно, что факторы иммунной системы в данном случае были не просто индикаторами злокачественного потенциала, но участвовали в осуществлении защитного механизма, предотвращавшего до момента облучения пациентки реализацию заложенного в опухоли потенциала малигнизации. Возможно, облучение в данном случае послужило фактором, вызвавшим значительное подавление активности интратуморальных факторов иммунной системы, что послужило критическим событием, приведшим к растормаживанию пролиферативной активности опухоли. Подобные выводы согласуются с данными некоторых исследований. Было показано, что инфильтрация опухолевой ткани клетками, несущими маркер CD8 (Т-киллеры) значительно чаще встречается именно в ЗОПН, что доказывает важность Т-клеточного звена иммунитета в механизмах антионкогенного ответа организма при MPNST [21].

Заключение

Приведенные данные демонстрируют, что даже при длительном латентном периоде после лучевой терапии, ВШ может подвергаться малигнизации. В связи с этим требуется настороженность и необходимость регулярных МР-исследований на протяжении всей жизни после лучевого лечения. Кроме того, за молодыми пациентами необходимо вести тщательное наблюдение, а сами пациенты должны быть информированы о риске злокачественного перерождения ВШ после лучевого лечения [22].

Список литературы

1. *Al-Mefty O., Kersh J.E., Routh A., Smith R.R.* The longterm side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg.* 1990. V. 73. P. 502-512.
2. *Bailet J.W., Abemayor E., Andrews J.C., et al.* Malignant nerve sheath tumors of the head and neck: a combined experience from two university hospitals. *Laryngoscope.* 1991. V. 101. P. 1044-1049.

3. *Baser M.E., Evans D.G., Jackler R.K., et al.* Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer*. 2000. V. 82: 998.
4. *Cahan W.G., Woodard H.Q., et al.* Sarcoma Arising in Irradiated Bone; Report of 11 Cases. *Cancer*. 1948. V. 1. No. 1. P. 3-29.
5. *Carlson M.L., Jacob J.T., Habermann E.B., et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors of the eighth cranial nerve arising without prior irradiation. *J Neurosurg*. 2016. V. 125. No. 5. P. 1120-1129.
6. *Comey C.H., McLaughlin M.R., Jho H.D., et al.* Death from a malignant cerebellopontine angle triton tumor despite stereotactic radiosurgery. Case report. *J Neurosurg*. 1998. V. 89. No. 4. P. 653-658.
7. *Guccion J.G., Enzinger F.M.* Malignant Schwannoma associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1979. V. 383. No. 1. P. 43-57.
8. *Hanabusa K., Morikawa A., Murata T., Taki W.* Acoustic neuroma with malignant transformation. Case report. *J Neurosurg*. 2001. V. 95. No. 3. P. 518-521.
9. *Kubo O., Chernov M., Izawa M., et al.* Malignant progression of benign brain tumors after gamma knife radiosurgery: is it really caused by irradiation? *Minim Invasive Neurosurg*. 2005. V. 48. No. 6. P.334-339.
10. *L'heureux-Lebeau B., Saliba I.* Updates on the diagnosis and treatment of intracranial nerve malignant peripheral nerve sheath tumors. *Onco Targets Ther*. 2013. V. 6. P. 459-470.
11. *Maducdoc M.M., Ghavami Y., Linskey M.E., Djalilian H.R.* Evaluation of Reported Malignant Transformation of Vestibular Schwannoma: De Novo and After Stereotactic Radiosurgery or Surgery. *Otol Neurotol*. 2015. V. 36. No. 8. P. 1301-1308.
12. *Muracciole X., Cowen D., Régis J.* Radiosurgery and brain radioinduced carcinogenesis: update. *Neurochirurgie*. 2004 V. 50. No. 2-3. Pt. 2. P. 414-420.

13. *Nicolli E.A., Ruckenstein M.* What is the risk of malignant transformation of vestibular schwannoma following radiosurgery? *Laryngoscope*. 2015. V. 125. No. 8. P. 1761-1762.
14. *Pekmezci M., Reuss D.E., Hirbe A.C., et al.* Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas. *Mod Pathol*. 2015. V. 28. No. 2. P. 187-200.
15. *Rodriguez F.J., Folpe A.L., Giannini C., Perry A.* Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol*. 2012. V. 123. P. 295-319.
16. *Ron E., Modan B., Boice J.D. Jr., et al.* Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*. 1988. V. 319. P. 1033-1039.
17. *Scheithauer B.W., Erdogan S., Rodriguez F.J., et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors of cranial nerves and intracranial contents: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009. V. 33. P. 325-338.
18. *Seferis C., Torrens M., Paraskevopoulou C., Psichidis G.* Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg*. 2014. V. 121. (Suppl). P. 160-166.
19. *Shurell E., Singh A.S., Crompton J.G., et al.* Characterizing the immune microenvironment of malignant peripheral nerve sheath tumor by PD-L1 expression and presence of CD8+ tumor infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2016 V. 7. No. 39. P. 64300-64308.
20. *Simmermacher S., Vordermark D., Kegel T., Strauss C.* Malignization of a vestibular schwannoma 13 years after radiation therapy. *HNO*. 2017. V. 65. Suppl. 2. P.153-157.
21. *Tsang R.W., Laperriere N.J., Simpson W.J., et al.* Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma: a report of four patients and estimation of risk. *Cancer*. 1993. V. 72. P. 2227- 2233.

22. *Van Rompaey K., Michotte A., Ampe B., et al.* Malignant transformation of vestibular schwannoma after radiosurgery. *Surg Neurol.* 2009. V.71: 145.
23. *Yuan Z., Xu L., Zhao Z., et al.* Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 159 cases from 1999 to 2016. *Oncotarget.* 2017. V. 8. No. 62. P. 104785-104795.