

听神经瘤的非手术治疗研究进展

徐茂翔¹ 姜雨萌¹ 姚青秀¹ 于栋祯¹

[摘要] 目前听神经瘤的治疗方式以手术治疗为主,考虑到手术带来的多种并发症风险和患者的主/客观条件,非手术治疗中的立体定位放射治疗逐渐成为听神经瘤治疗的一部分。研究表明,伽马刀治疗对较小的肿瘤治疗效果较突出,并可缓解因肿瘤占位带来的面神经及听神经疾病。赛博刀不仅对肿瘤的控制效果较好,而且患者的听功能保留率也较为理想。质子束疗法也逐渐应用于听神经瘤的治疗,但还需进一步研究。药物治疗(包括多种靶点抑制剂与抗血管生成药物)目前多聚焦于临床前研究。本文对多种放射治疗临床研究及药物治疗进展进行综述。

[关键词] 听神经瘤;放射治疗;药物治疗;听功能

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.12.017

[中图分类号] R739.43 **[文献标志码]** A

Research progress on non-surgical treatment of vestibular schwannomas

XU Maoxiang JIANG Yumeng YAO Qingxiu YU Dongzhen

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: YU Dongzhen, E-mail: 7250012023@shsmu.edu.cn

Summary At present, the main treatment for vestibular schwannomas is surgery. Considering the risk of multiple complications from surgery and the subjective and objective conditions of patients, a non-surgical treatment modality, namely stereotactic radiotherapy, has gradually been included in the treatment of vestibular schwannomas. Studies have shown that Gamma Knife therapy has a more prominent therapeutic effect on smaller tumors and can alleviate facial nerve disorders caused by space occupying of tumor mass. Cyberknife not only has a better effect on tumor control, but also has an ideal retention rate for patients' auditory function. Proton beam therapy has also been gradually applied to the treatment of vestibular schwannomas, but the effect of treatment remains to be further studied. Drug therapy includes a variety of target inhibitors and anti-angiogenic drugs. At present, drug treatment focuses more on preclinical research. This article reviews the clinical research of various radiotherapy and the progress of drug treatment.

Key words vestibular schwannomas; radiation therapy; drug therapy; auditory function

听神经瘤(vestibular schwannomas)是仅次于脑膜瘤和垂体腺瘤的第三大颅内非恶性肿瘤^[1],散发性听神经瘤与 2 型神经纤维瘤病(NF2)是听神经瘤的两种主要类型,这两种类型在许多方面存在差异,例如大多数听神经瘤病例是散发性且单侧发病,而在所有听神经瘤患者中有 4%~6%与 NF2 相关,NF2 是一种常染色体显性单基因疾病,由 22 号染色体上 NF2 基因的致病性突变引起^[2-3]。

在过去十年里,许多针对性治疗方法的出现使得与听神经瘤患者治疗相关的发病率和死亡率显著降低^[4],包括磁共振观察随访、手术治疗与非手术治疗,其中非手术治疗包括放射治疗及药物治疗。在临床实际诊疗过程中,治疗选择取决于患者的年龄、是否诊断为 NF2、健康状况、主要症状、肿

瘤大小、患者自我选择以及医生的偏好,目前手术外科治疗是直接移除病变区域肿瘤的最有效方法,但是由于听神经瘤生长模式在不同患者之间存在较大差异^[5],很多肿瘤较小或生长较缓慢的患者无需立即手术,而且手术也会带来一定程度的风险与术后并发症,如面神经功能受损、听功能减退、肿瘤残余等^[6-7],因此针对暂时无需承担手术风险或不适合手术的患者,非手术治疗的重要性日益突出。

1 放射治疗

1.1 立体定位放射外科治疗

1971 年,Leksell^[8]首次提出了采用立体定位放射外科治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)作为传统外科治疗的替代方案。由于 SRS 通过利用多个会聚光束向肿瘤施加高剂量、高精度的辐射,可以最大限度地减少辐射对三叉神经和面神经在内的肿瘤旁组织的损伤。SRS 技术通常包括钴 60

¹上海市第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200233)
通信作者:于栋祯,E-mail:7250012023@shsmu.edu.cn

的伽马刀(GammaKnife)和运用直线加速器技术的赛博刀(CyberKnife)^[9-11]。

1.1.1 伽马刀 一项随访了 10 年的早期研究显示,针对伽马刀使用高达 22 Gy 的辐射剂量,肿瘤控制率达到了 95%,然而该研究发现这种剂量有很高的颅内神经毒性发生率,有 33% 的患者治疗后存在三叉神经和面神经麻痹,因此,大多数的治疗剂量降低至 12~13 Gy,但肿瘤控制率也有所下降^[12]。伽马刀手术是公认的对 <2.5 cm 肿瘤的治疗方法,但是对于肿瘤较大的听神经瘤患者,即使肿瘤控制率低于中小型肿瘤,这种放射外科手术依然是一种成功的治疗方法^[13]。

伽马刀也为初次显微手术后肿瘤仍然存在或复发的患者提供了一种安全有效的治疗策略。有研究评估了初次显微手术切除后接受伽马刀治疗的听神经瘤患者的长期结果,所有患者中位肿瘤体积为 2.7 cm³,肿瘤边缘的中位放射剂量为 13 Gy,这种伽马刀治疗控制了 94% 患者的肿瘤生长,术后 3 年肿瘤无进展比例为 97%,5 年为 95%,10 年为 90%;在有面部功能障碍的患者中,19% 的患者在治疗后面部功能障碍有所改善;在三叉神经病变患者中,症状得到改善的比例为 20%^[14]。

针对 NF2,有研究报道伽马刀术后 5 年有 41% 的患者肿瘤消退,43% 肿瘤大小稳定,16% 肿瘤增大。NF2 患者双侧听神经瘤的总肿瘤控制率为 84%。伽马刀术后可用听力保留率为 31.9%^[15]。

1.1.2 赛博刀 在 20 世纪 90 年代,赛博刀由 John Adler 于 1994 年首次推出,这是一种机器人无框架放疗系统,能够实时获取患者的骨性解剖结构以进行图像引导,具有实时图像引导、无刚性固定的特点^[16]。赛博刀技术已被广泛用于治疗多种疾病,并被广泛证明是放射外科患者的一种有效和安全的治疗方法^[17],特别是该项技术已被证明在治疗散发性听神经瘤和 NF2 方面是有效的,可以较为满意地控制肿瘤生长、保存患者听力并保护患者面部和三叉神经功能^[18]。

有研究纳入以赛博刀技术作为主要治疗方式的 73 例患者,其中近 83% 的患者肿瘤控制较为稳定,约 17% 的患者肿瘤生长超过 2 mm。在病情较稳定的患者中,有 29% 的肿瘤直径缩小 ≥ 2 mm;74% 的肿瘤体积生长不到 20%,而 26% 的肿瘤体积增加了 20% 以上;53.5% 的患者在 3 年的随访中听力保持正常^[19]。

在听功能的保留方面,目前关于赛博刀的研究提示患者听力可得到较好的保留。一项回顾性研究纳入了 26 例诊断为听神经瘤并接受赛博刀放射外科治疗的患者,该研究的平均随访时间为 16.4 个月,治疗后患者平均听力保留率为 69.23%,治疗后的听力损失与患者年龄、治疗期间的辐射剂量

或肿瘤大小之间没有显著关系^[20]。但也有报道显示患者在赛博刀手术后早期的突发性聋患病率为 8.6%,这可能是由于耳蜗神经受到辐射损伤,并且认为当肿瘤 <1.45 cm 时可用听力状况来判断治疗方式,当听力状况较好时采用继续观察策略,当听力较差时选择放射外科治疗,而对于范围在 1.45~3.00 cm 的肿瘤,无论听力水平如何,都建议进行放射外科手术^[21]。

1.2 质子束治疗

Wilson(1946)首次提出了利用质子作为抗肿瘤疗法的概念,他认为质子独特的物理特性将有利于治疗体内深部的癌症。相较于传统的体外放射治疗,如今质子束治疗(proton beam therapy)正在成为一种改进的新型放疗技术。

在一项纳入了 221 例患者的研究中,136 例接受了放射剂量为 12 Gy 相对生物学剂量(RBE)的单次治疗,其余 85 例患者接受分次治疗,并且使用了两种放射剂量:54 Gy 和 50.4 Gy(RBE)。40% 的肿瘤在质子放疗后出现体积缩小,26% 的肿瘤体积增大,其中包括 11 例腔内肿瘤和 9 例手术后的肿瘤,5 年肿瘤局部控制率为 96%。有 42% 的患者在放射后出现了进行性的语言识别能力下降,还有一些患者出现轻度面瘫、头晕和三叉神经痛^[22]。

在听力保留方面,目前有研究表明采用分段质子束疗法对听力保留无明显效果,该研究纳入 20 例患者进行前瞻性临床试验,随访 4 年内的肿瘤局部控制率达到 100%,1 年内的可用听力保留率为 53%,分段质子束治疗后的 1 年内中位纯音听阈和中位言语识别能力均发生恶化($P < 0.01$)。语言识别能力在 6 个月后趋于稳定,而纯音听阈在治疗后持续恶化长达 1 年^[23],提示听功能的保留与质子束治疗方式无关,而与放射剂量有关。

对于新发现、肿瘤较小的听神经瘤患者来说,治疗方式的选择要慎重,因为该类患者的听力通常有较好的水平,如何维持现有的可用听力成为治疗选择上的重点。有研究认为手术治疗对这些肿瘤较小的患者有比较好的肿瘤控制率,然而听力的保留率与术前听功能水平与术后即刻的听功能水平密切相关,术前与术后即刻听功能符合美国耳鼻咽喉头颈外科学会(AAO-HNS)听力分级 A 或 B 级的患者在术后 5 年内的听力维持概率可达 81%,且 A 级听力水平是保留听功能最显著的因素^[24-25]。还有研究认为确诊听神经瘤后选择观察还是放射治疗也是值得考虑的方面,该研究纳入的患者放疗前听力均为 Gardner-Robertson 标准 I 级,不同的是确诊 2 年内进行放疗的患者听力保留率高于 2 年后才放疗的患者^[26],除了术前听力水平、放射剂量强度会影响放疗后听功能的维持,年龄也是很重要的因素之一,研究认为 40 岁以上的

患者选择放疗对听功能的保留具有积极影响,而年轻患者选择手术治疗术后听功能的保留率更高^[27-28]。在一项针对听神经瘤患者长达 12 年的随访过程中发现,对于中小型的肿瘤,如果肿瘤未出现每年 2 mm 的生长进度,则应首先考虑观察保守处理,因为即便在第 12 年的随访期,处于观察的患者仍有 83% 可测得听力水平,并且在保守观察到手术或放疗的患者中大部分是因为肿瘤的生长而不是听功能的损伤^[29]。因此在治疗方式的选择上,对于肿瘤较小、身体状况良好、听功能较完好的年轻患者,应保持密切的影像学随访,严格观察肿瘤的进展,若肿瘤发生进展则应首先考虑手术切除肿瘤以尽可能地保存残余听力,对肿瘤较小、身体状况不佳的老年患者,也应密切观察肿瘤的体积进展,必要时首选放射治疗。

2 药物治疗

药物是治疗听神经瘤的方法之一,但缺少任何系统性治疗的证据,因此在听神经瘤的治疗选择上,目前优先考虑手术切除和放射治疗。然而,考虑到手术治疗可能带来的并发症以及放射治疗与继发性恶性肿瘤之间的关系仍不完全清楚^[30],针对听神经瘤全身性药物治疗的研究也取得了一定进展。

2.1 受体酪氨酸激酶抑制剂

受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)是一种普遍存在的细胞表面受体,通过将细胞内外环境和跨膜相互作用信号转导至多个细胞内信号通路而发挥作用^[31],RTK 的异常激活与多种肿瘤的发生、进展密切相关^[32-33]。RTK 家族包括血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等,其中 PDGF 受体(PDGFR)和 EGFR 以及它们的下游信号传导受到 merlin 调节,因此这是 merlin 可以保持细胞增殖正常化的机制之一^[34],而散发性听神经瘤或 NF2 都有可能存在 merlin 蛋白失活,因此导致受体酪氨酸激酶和下游信号传导的异常激活,从而促进了肿瘤生长。

2.1.1 ErbB 家族蛋白抑制剂 ErbB 受体酪氨酸激酶家族,包括 EGFR、ErbB2/HER2、ErbB3 和 ErbB4,这些受体在雪旺细胞的分化和增殖中发挥重要作用^[35]。有研究评估了 EGFR/ErbB2 激酶抑制剂雷帕替尼在体外人神经鞘瘤模型中的靶点抑制和治疗效果,发现雷帕替尼通过靶向治疗 EGFR/ErbB2 进而抑制 ErbB2 磷酸化和生存素上调,以及激活下游 ERK1/2 和 AKT 信号,从而抑制细胞增殖^[36]。

在动物实验方面,ErbB2 抑制剂之一的曲妥珠单抗对移植了神经鞘瘤的裸鼠治疗 12 周,在治疗期间监测裸鼠肿瘤生长情况,与对照相比曲妥珠单抗显著降低了听神经瘤细胞的增殖($P < 0.01$),生理盐水对照组肿瘤在 12 周的治疗期间表现出一定程度的生长,因此可以推测曲妥珠单抗可以显著降低异种移植神经鞘瘤的生长($P < 0.05$)^[37]。

2.1.2 PDGFR 家族蛋白抑制剂 PDGF/PDGFR 通路在正常细胞生长、发育和肿瘤发生中的作用以及其治疗靶点已被广泛认可^[38],因 PDGF 配体可以结合两种酪氨酸激酶受体:PDGFR- α 和 PDGFR- β ^[39],从而发挥促进肿瘤细胞生长的作用。尼罗替尼是一种第二代酪氨酸激酶抑制剂,常用于新诊断的慢性髓性白血病的一线治疗^[40],一项关于尼罗替尼在永生人前庭神经鞘瘤细胞中的体外治疗研究发现,尼罗替尼可以使人神经鞘瘤细胞系 HEI-193 表现出活力降低、增殖性下降和不依赖贴壁生长的特点,并增加了细胞凋亡比例。尼罗替尼的这些抗肿瘤作用与抑制 PDGFR- α 和 PDGFR- β 的激活以及主要的下游信号通路相关,因此可以推测尼罗替尼对听神经瘤有较大的治疗潜力。与单独使用尼罗替尼相比,有研究发现低浓度的尼罗替尼联合 MEK1/2 抑制剂司美替尼(AZD6244)对肿瘤生长的抑制效果更强^[41]。索拉非尼也是一种 PDGF 受体抑制剂,能够促进细胞凋亡、减少血管生成和抑制肿瘤细胞增殖,目前在晚期肝细胞癌中是一种有效的一线疗法^[42],一项 0 期临床试验确认了索拉非尼对 NF2 同样具有疗效^[43]。

2.2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)通过改变参与细胞生长、分化和凋亡的组蛋白和非组蛋白的乙酰化,参与血液和实体恶性肿瘤的发生、发展^[44-45]。因此,HDAC 抑制剂已被开发为抗肿瘤药物,并已证明对多种恶性肿瘤有效^[46-47]。AR42 是一种新型 HDAC 抑制剂,有研究使用 AR42 处理人类听神经瘤和脑膜瘤细胞的原代培养细胞,并且对神经鞘瘤异种植物进行疗效研究,研究结果发现 AR42 可以抑制原发性人类听神经瘤和 *Nf2* 缺陷小鼠神经鞘瘤细胞的生长,其原理在于 AR42 可以诱导细胞周期停滞在 G2 期,从而使神经鞘瘤和脑膜瘤细胞凋亡,此外,AR42 还降低了神经鞘瘤和脑膜瘤细胞中的 Akt 磷酸化,从而降低 Akt 信号活化^[48]。

2.3 mTORC1 抑制剂

PI3K/mTOR 信号传导的失调经常发生在多种癌症中^[49]。mTOR 激酶是复合物 mTORC1 和 mTORC2 的核心,它们支持正常细胞和肿瘤细胞的生长和增殖^[50]。mTORC1 通过多种机制调节信使 RNA 的翻译和细胞大小的变化,PI3K/

mTOR 通路的重要性使得 PI3K、AKT 和 mTOR 抑制剂作为抗癌药物迅速发展^[51]。

雷帕霉素是一种 mTORC1 的特异性抑制剂。由于 mTORC1 的激活是 NF2 相关肿瘤异常生长和增殖的基础,并可能通过负反馈机制抑制这些肿瘤的生长,因此有许多研究认为雷帕霉素对 NF2 有治疗作用^[52]。一项研究针对体外神经鞘瘤细胞模型以及异体移植 Nf2(-/-)雪旺细胞的小鼠模型,发现用雷帕霉素治疗可以减少与 NF2 相关的雪旺细胞肿瘤发生的严重程度,并且没有明显的副作用^[53]。

依维莫司作为一种雷帕霉素类似物,是一种口服 mTOR 激酶抑制剂。目前经常用于晚期肾细胞癌和晚期胰腺神经内分泌肿瘤的治疗^[39-40]。依维莫司通过抑制 mTORC1,减少了细胞增殖、细胞生长、血管生成和葡萄糖摄取,抑制缺氧诱导因子 1 生成,并降低了动物模型中 VEGF 的表达^[41]。虽然临床前研究认为依维莫司通过抑制 mTORC1 信号传导可减少脑膜瘤和听神经瘤的生长,但是一些临床研究认为依维莫司对 NF2 的治疗效果有限,尤其当患者病情处于进展期时^[42-43]。

2.4 抗 VEGF 药物

听神经瘤与其他肿瘤类似,会促进血管生成来维持其生长,诸多研究报道 VEGF 在神经鞘瘤中的表达^[54]。靶向 VEGF 本身或阻断 VEGF 受体在治疗各种癌症方面取得了成功,抗血管生成疗法只是在最近才被用于治疗良性肿瘤,这些肿瘤一般被认为对标准的细胞毒化疗有抵抗力^[55]。贝伐单抗是一种特异性针对 VEGF 的人源化免疫球蛋白 G1 单克隆阻断抗体,一项临床研究结果显示贝伐单抗治疗对较为严重的 NF2 和散发性听神经瘤患者均有一定程度的治疗效果,并且可以改善患者的听功能^[56]。

3 展望

听神经瘤作为一种常见的良性肿瘤,目前广泛接受的治疗方案包括长期观察、手术、放疗以及处于研究中的药物治疗,应针对不同肿瘤特征的患者选择不同的治疗方法。非手术治疗中放疗与药物靶向治疗对散发性听神经瘤和 NF2 均有效,然而除了手术直接切除肿瘤对听神经瘤的治疗效果较为明确,放疗与药物治疗对听神经瘤的治疗效果仍存在一定局限性,因此非手术治疗技术的进一步研究开发不但有助于听神经瘤患者肿瘤控制率的提高,而且可减少不必要的手术治疗带来的并发症,患者听神经功能保留率有望得到进一步提高,另一方面可以进一步丰富不同类型听神经瘤的治疗方式,有利于对听神经瘤患者开展个性化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010—2014[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(suppl_5): v1-v88.
- [2] Evans DG. Neurofibromatosis type 2[J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 132: 87-96.
- [3] Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, et al. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(1): 29-39.
- [4] 朱雅静, 单春光. Merlin 蛋白及其信号通路在肿瘤中的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(9): 757-762.
- [5] Sethi M, Borsetto D, Bance M, et al. Determinants of Vestibular Schwannoma Growth[J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42(5): 746-754.
- [6] Reznitsky M, Petersen M, West N, et al. The natural history of vestibular schwannoma growth-prospective 40-year data from an unselected national cohort[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(5): 827-836.
- [7] 吴皓. 中国耳鼻咽喉头颈外科罕见病诊治现状[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(9): 793-798.
- [8] Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours[J]. *Acta Chir Scand*, 1971, 137(8): 763-765.
- [9] Dutta D, Balaji Subramanian S, Murli V, et al. Dosimetric comparison of Linac-based (BrainLAB®) and robotic radiosurgery (CyberKnife®) stereotactic system plans for acoustic schwannoma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(3): 637-642.
- [10] Wu CC, Guo WY, Chung WY, et al. Magnetic resonance imaging characteristics and the prediction of outcome of vestibular schwannomas following Gamma Knife radiosurgery[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(6): 1384-1391.
- [11] Benghiat H, Heyes G, Nightingale P, et al. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: a UK series[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(6): 309-315.
- [12] Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4): 985-997.
- [13] Milligan BD, Pollock BE, Foote RL, et al. Long-term tumor control and cranial nerve outcomes following γ knife surgery for larger-volume vestibular schwannomas[J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(3): 598-604.
- [14] Huang MJ, Kano H, Mousavi SH, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(5): 1506-1513.
- [15] Sun S, Liu A. Long-term follow-up studies of Gamma Knife surgery for patients with neurofibromatosis Type 2[J]. *J Neurosurg*, 2014, 121 Suppl: 143-149.
- [16] Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery

- [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 69(1-4 Pt 2): 124-128.
- [17] Dewas S, Dewas-Vautravers C, Servent V, et al. Results and special considerations when treating elderly patients with CyberKnife®: a review of 345 cases[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 79(3): 308-314.
- [18] Mahboubi H, Maducdoc MM, Yau AY, et al. Vestibular Schwannoma Excision in Sporadic versus Neurofibromatosis Type 2 Populations[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153(5): 822-831.
- [19] Vivas EX, Wegner R, Conley G, et al. Treatment outcomes in patients treated with CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma[J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(1): 162-170.
- [20] Çakır O, Berkiten G, Tutar B, et al. Effects of CyberKnife therapy for vestibular schwannoma on hearing: a retrospective study[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(9): 796-801.
- [21] Wu CH, Chen CM, Cheng PW, et al. Acute sensorineural hearing loss in patients with vestibular schwannoma early after cyberknife radiosurgery[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 399: 30-35.
- [22] Koetsier KS, Hensen EF, Niemierko A, et al. Outcome and Toxicity of Proton Therapy for Vestibular Schwannoma: A Cohort Study [J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42(10): 1560-1571.
- [23] Saraf A, Pike LRG, Franck KH, et al. Fractionated Proton Radiation Therapy and Hearing Preservation for Vestibular Schwannoma: Preliminary Analysis of a Prospective Phase 2 Clinical Trial[J]. *Neurosurgery*, 2022, 90(5): 506-514.
- [24] Tawfik KO, Alexander TH, Saliba J, et al. The Effect of Tumor Size on Likelihood of Hearing Preservation After Retrosigmoid Vestibular Schwannoma Resection[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(10): e1333-e1339.
- [25] Dowling EM, Patel NS, Lohse CM, et al. Durability of Hearing Preservation Following Microsurgical Resection of Vestibular Schwannoma [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(10): 1363-1372.
- [26] Akpinar B, Mousavi SH, McDowell MM, et al. Early Radiosurgery Improves Hearing Preservation in Vestibular Schwannoma Patients With Normal Hearing at the Time of Diagnosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(2): 729-734.
- [27] A R P, Yeole U, Arimappamagan A, et al. Effect of Gamma Knife Radiosurgery on Vestibular Schwannoma with Serviceable Hearing: A Single-Center Indian Study[J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: e114-e123.
- [28] Han MS, Jung S, Lim SH, et al. What Clinicians Should Consider to Determine a More Beneficial Treatment Strategy for Small to Medium Sized Vestibular Schwannoma With Serviceable Hearing: A Single Surgeon's Long-term Outcome of Microsurgery and Gamma Knife Radiosurgery [J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(8): 1122-1130.
- [29] Jia H, Sterkers O, Pavillon-Maisonier C, et al. Management and Outcomes of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Longitudinal Study Over 12 Years [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(3): E970-E976.
- [30] Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates[J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(3): 460-8; discussion 468-470.
- [31] Hedger G, Sansom MS, Koldsø H. The juxtamembrane regions of human receptor tyrosine kinases exhibit conserved interaction sites with anionic lipids [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9198.
- [32] Sabbah M, Najem A, Krayem M, et al. RTK Inhibitors in Melanoma: From Bench to Bedside [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7).
- [33] Wang B, Tang Q, Xu L, et al. A comparative study of RTK gene status between primary tumors, lymph-node metastases, and Krukenberg tumors [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(1): 42-50.
- [34] Mota M, Shevde LA. Merlin regulates signaling events at the nexus of development and cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 63.
- [35] Bush ML, Burns SS, Oblinger J, et al. Treatment of vestibular schwannoma cells with ErbB inhibitors [J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(2): 244-257.
- [36] Ammoun S, Cunliffe CH, Allen JC, et al. ErbB/HER receptor activation and preclinical efficacy of lapatinib in vestibular schwannoma [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8): 834-843.
- [37] Clark JJ, Provenzano M, Diggelmann HR, et al. The ErbB inhibitors trastuzumab and erlotinib inhibit growth of vestibular schwannoma xenografts in nude mice: a preliminary study [J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(6): 846-853.
- [38] Ishii Y, Hamashima T, Yamamoto S, et al. Pathogenetic significance and possibility as a therapeutic target of platelet derived growth factor [J]. *Pathol Int*, 2017, 67(5): 235-246.
- [39] Li T, Guo T, Liu H, et al. Platelet derived growth factor BB mediates pancreatic cancer malignancy via regulation of the Hippo/Yes associated protein signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 83-94.
- [40] Sacha T, Saglio G. Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9): 953-965.
- [41] Ammoun S, Schmid MC, Triner J, et al. Nilotinib alone or in combination with selumetinib is a drug candidate for neurofibromatosis type 2 [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(7): 759-766.
- [42] Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theo-

- retical basis and therapeutic aspects[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 87.
- [43] Ammoun S, Evans DG, Hilton DA, et al. Phase 0 trial investigating the intratumoural concentration and activity of sorafenib in neurofibromatosis type 2[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(10): 1184-1187.
- [44] Li Y, Seto E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(10).
- [45] 孟文霞, 王宝山. 喉鳞状细胞癌的表现遗传调控研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(22): 1758-1762.
- [46] Zucchetti B, Shimada AK, Katz A, et al. The role of histone deacetylase inhibitors in metastatic breast cancer[J]. *Breast*, 2019, 43: 130-134.
- [47] Spartalis E, Kotrotsios K, Chrysikos D, et al. Histone Deacetylase Inhibitors and Papillary Thyroid Cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(18): 2199-2208.
- [48] Bush ML, Oblinger J, Brendel V, et al. AR42, a novel histone deacetylase inhibitor, as a potential therapy for vestibular schwannomas and meningiomas[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(9): 983-999.
- [49] Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 127-150.
- [50] Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 310-322.
- [51] Lee BJ, Boyer JA, Burnett GL, et al. Selective inhibitors of mTORC1 activate 4EBP1 and suppress tumor growth[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(10): 1065-1074.
- [52] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [53] Giovannini M, Bonne NX, Vitte J, et al. mTORC1 inhibition delays growth of neurofibromatosis type 2 schwannoma[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(4): 493-504.
- [54] Koutsimpelas D, Stripf T, Heinrich UR, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in sporadic vestibular schwannomas correlates to growth characteristics[J]. *Otol Neurotol*, 2007, 28(8): 1094-1099.
- [55] Wong HK, Lahdenranta J, Kamoun WS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies as a novel therapeutic approach to treating neurofibromatosis-related tumors[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3483-3493.
- [56] Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(4): 358-367.

(收稿日期: 2022-03-09)

(上接第 970 页)

- [52] Kishore Pebbili G, Shabnam S, Pushpavathi M, et al. Diagnostic Accuracy of Acoustic Voice Quality Index Version 02.03 in Discriminating across the Perceptual Degrees of Dysphonia Severity in Kannada Language[J]. *J Voice*, 2021, 35(1): 159. e11-159. e18.
- [53] 李曙光, 牛燕燕, 祝小莉, 等. 嗓音质量指数在汉语普通话人群中的适用性初测[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2021, 29(6): 450-454, 439.
- [54] 牟少敏, 时爱菊. 模式识别与机器学习技术[M]. 北京: 冶金工业出版社, 2019: 17-21.
- [55] Vashkevich M, Rushkevich Y. Classification of ALS patients based on acoustic analysis of sustained vowel phonations[J]. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2021, 65.
- [56] Mahajan P, Baths V. Acoustic and Language Based Deep Learning Approaches for Alzheimer's Dementia Detection From Spontaneous Speech[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 623607.
- [57] Madruga M, Campos-Rroca Y, Perez CJ. Multicondition Training for Noise-Robust Detection of Benign Vocal Fold Lesions From Recorded Speech[J]. *Ieee Access*, 2021, 9: 1707-1722.
- [58] Ben Aicha A. Contribution of Data Augmentation for the Preventive Detection of Vocal Fold Precancerous Lesions[M]//RUDAS I J, JANOS C, TORO C, et al. Knowledge-Based and Intelligent Information & Engineering Systems, 2019: 212-220.
- [59] Kashyap B, Pathirana PN, Horne M, et al. Quantitative Assessment of Speech in Cerebellar Ataxia Using Magnitude and Phase Based Cepstrum[J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(4): 1322-1336.
- [60] 宋琦, 李晓明. 嗓音分析与内镜技术结合人工智能在咽喉病变诊疗中的应用和发展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(8): 647-650.

(收稿日期: 2022-03-12)