

前庭神经鞘瘤的药物治疗前景*

钟 平^{1,2,3,4}

1. 复旦大学附属华山医院 神经外科(上海 200040); 2. 国家神经疾病医学中心(上海 200040);
3. 上海市脑功能重塑及神经再生重点实验室(上海 200040); 4. 复旦大学神经外科研究所(上海 200040)

【摘要】 前庭神经鞘瘤(vestibular schwannoma, VS)是中枢神经系统最常见的良性肿瘤之一。目前主要采用手术治疗、立体定向放射治疗及随访观察等,缺少可用于VS的药物治疗。虽然手术技术相对成熟,但并发症无法完全避免;且不同病例生长速度迥异,对放射治疗的敏感性也存在较大差异。随着分子生物学研究的不断深入,VS的生长机制研究大多聚焦于神经纤维蛋白2基因(neurofibromin 2, *NF2*)和merlin蛋白的相关上下游和受体蛋白酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTK)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)等相应靶点。已报道的研究提示有相当多的药物对VS细胞的增殖都有抑制作用。虽然大部分研究都还在体外细胞实验和/或动物实验阶段,少部分进入临床 I ~ II 期研究,尚不能导向临床治疗;但据此可以全面了解VS药物治疗的现状和前景,有助于后续研究的开展。

【关键词】 前庭神经鞘瘤 药物治疗 治疗靶点

Prospects of Drug Therapy of Vestibular Schwannoma ZHONG Ping^{1,2,3,4}. 1. Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. National Center for Neurological Disorders, Shanghai 200040, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Brain Function and Restoration and Neural Regeneration, Shanghai 200040, China; 4. Neurosurgical Institute, Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Vestibular schwannoma (VS) is one of the most common types of benign tumors of the central nervous system. At present, the prevailing treatment methods of VS include surgery, stereotactic radiotherapy, and follow-up observation, etc. However, there is still no drug therapy available for treating VS. Although the surgical technique is relatively mature, the complications cannot be completely avoided. Furthermore, both the growth rate of different cases and patients' sensitivity to radiotherapy vary greatly. With the constant progress made in molecular biology research, most of the studies on the growth mechanism of VS focus on the upstream and downstream of neurofibromin 2 (*NF2*) gene and merlin protein, and a number of corresponding targets, including receptor protein tyrosine kinase (RTK), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and platelet derived growth factor receptor (PDGFR). It has been reported in some studies that quite a few drugs could inhibit the proliferation of VS cells. Most of the studies are still in the stage of *in vitro* cell experiment and/or animal experiment. A small number of studies have entered phase I and phase II clinical trials, but have not led to any clinical treatment yet. This paper provides a comprehensive understanding of the current status and the prospects of drug therapies of VS, which is conducive to the development of subsequent research.

【Key words】 Vestibular schwannomas Drug therapy Therapeutic targets

前庭神经鞘瘤(vestibular schwannoma, VS),又名听神经瘤,是中枢神经系统最常见的良性肿瘤之一,约占颅内肿瘤的8%~11%,占颅内神经鞘瘤的90%以上,占桥脑小脑角肿瘤的75%~95%。年均发生率为 $1/10^5 \sim 1.3/10^5$, 40~60岁的患者占发病总数的57.2%^[1]。

VS虽然是良性肿瘤,但由于其位置深在,毗邻脑干、小脑,与三叉神经、面神经、耳蜗神经及后组颅神经等重

要结构关系密切。随着肿瘤的持续存在或不断生长及对周围结构的侵袭压迫,可产生不同程度的临床症状;但有时候症状出现的时间、严重程度并不与肿瘤大小相关,比如小型VS就可以有听力丧失,而大型VS反而听力完好等;且不同病例VS生长速度迥异;对放射治疗的敏感性也存在较大差异。由于好发年龄段为青壮年,VS已成为威胁主要工作人群的重要问题^[1-3]。

目前显微外科手术仍然是VS最主要的治疗手段,虽然手术技术已相对成熟,肿瘤多能完全切除,但手术难度

* 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No. 2019-I2M-5-008)和上海申康医院发展中心临床三年行动计划(No. SHDC2020CR1049B)资助

仍较大,特别是大型肿瘤易影响面、听神经及三叉神经等邻近神经的功能,并发症无法完全避免,严重干扰正常生活^[3-4]。另外常用的治疗方法还有立体定向放射治疗,如伽玛刀和射波刀等,但治疗效果也参差不齐,不尽人意。

近年来随着分子生物学研究方法的不断发展,基因组学、蛋白组学、RNA及细胞因子和代谢组学等层面研究的不断深入,学者们对VS的发生发展机制有了进一步的了解,为设计针对VS的治疗药物提供了必要的研究基础。目前国内外大量的相关研究都处于体外细胞实验或动物实验阶段,虽然也有多个临床试验在尝试药物治疗VS,但目前的研究报告均属临床 I ~ II 期,尚缺乏 III 期和大量长期随访高级别的临床证据,且多使用在其他肿瘤前期研究和治疗基础上开发的药物,基本上不是单独针对VS,故至今尚未有确定有效药物可用于治疗VS^[2,5-6]。比如早期就发现merlin蛋白在神经鞘瘤发生发展中有重要作用,功能性merlin蛋白的缺失确定与VS的发展有关,可以作为治疗的靶点,但是merlin的具体抑癌作用仍然难以捉摸,无法确定具体上下游通路。

目前的药物治疗靶点大多关注与merlin蛋白相关的受体蛋白酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTK)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)等^[5]。下面介绍较有希望的在研或临床试验有关药物,以了解VS的药物治疗前景。

1 蛋白质酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK) 抑制剂

PTK是关注最多的靶点。作为一种催化磷酸从ATP转移到蛋白质酪氨酸残基的激酶,PTK根据其结构可分为RTK和非受体蛋白酪氨酸激酶(nrPTK)。

RTK通常由细胞外结构域、跨膜区和细胞内激酶结构域组成。它们不仅是许多生长因子和细胞因子的细胞表面受体,还催化其靶蛋白酪氨酸残基的磷酸化。许多RTK已被证明与VS相关,例如 ErbB、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、原纤维原始细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[7]。对应这些靶点相应的药物有以下7种:

① 曲妥珠单抗(trastuzumab): 是一种人源化抗ErbB2单克隆抗体,在体外实验中可以显著减少VS细胞的

增殖和VS种植物的生长^[8];但没有临床试验结果。

② 拉帕替尼(lapatinib): 是一种有效且可逆的PTK抑制剂,它对EGFR/ErbB2的EGF活化具有双重抑制作用,在消除VS中EGF的生长效应方面可能有效,在VS模型中,拉帕替尼分子靶向治疗可以抑制ErbB2磷酸化和活性上调。一项 II 期研究表明,17例患者中有4例出现肿瘤体积减小,并可改善神经纤维瘤病2型患者的听力,但有轻微的毒性,治疗效果及安全性有待进一步研究^[9]。

③ 甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate): 是PDGFR家族的BCR-ABL融合激酶的抑制剂,现用于治疗慢性粒细胞性白血病。体外研究表明,甲磺酸伊马替尼抑制c-KIT、PDGFR- α 和PDGFR- β 及其下游信号通路的激活,导致细胞凋亡增加、细胞周期停滞和剂量依赖的细胞活力降低;在散发性和神经纤维瘤病2型相关VS中均具有抑制血管生成的作用;这种对肿瘤发生和血管生成效力的双重抑制使伊马替尼在VS的治疗中可以发挥作用。但是还未进入临床试验^[10-11]。

④ 尼罗替尼(nilotinib): 是第二代RTK抑制剂,其靶标特征与伊马替尼相似,但效力增加,毒性降低,通透性更大,更容易穿透血脑屏障。在VS体外实验中,尼罗替尼已被证明比伊马替尼更能有效抑制细胞增殖,表明其对多数VS具有治疗作用;尼罗替尼可以降低细胞活力,抑制增殖并增加细胞凋亡,但同样也没有临床试验报道^[12-13]。

⑤ 帕纳替尼(ponatinib): 是PDGFR家族的BCR/ABL酪氨酸激酶的第三代抑制剂,被认为是一种泛BCR-ABL抑制剂。有报道帕纳替尼可以降低具有神经纤维蛋白2基因(neurofibromin 2, NF2)突变的原代VS细胞的细胞活力,并通过减少merlin缺陷型VS细胞中高度磷酸化的PDGFR α/β 来刺激其G_i细胞周期停滞,但缺乏临床试验结果^[14]。

⑥ 贝伐珠单抗(bevacizumab): 人源化的抗VEGF单克隆抗体,是VEGF的抑制剂。VEGFR家族主要包括VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1/KDR)和VEGFR-3(Flt-4),它们是生理或病理血管生成的重要调节因子。merlin缺失可导致抑制VEGF介导的血管生成的蛋白质信号3F(SEMA3F)的下调^[15],同时VEGF信号轴也参与了VS患者感音性听力损失^[16];研究表明,VEGF和VEGFR-1的浓度与VS的生长速率有关。其抑制剂贝伐珠单抗也是目前最多用于VS试验治疗的药物。

2009年, PLOTKIN采用贝伐珠单抗治疗神经纤维瘤病2型和进展性VS患者,结果有高达90%的患者肿瘤缩小,并且在超过一半的病例中具有持久的听力改善。随后的各项研究纷纷报道证实,贝伐珠单抗在听力改善和

肿瘤体积缩小方面对神经纤维瘤病2型的双侧听神经瘤患者有效^[16-17]。尽管贝伐珠单抗取得了令人充满希望的初期结果,但后续报道显示其治疗效果似乎不那么乐观。首先,它在NF2缺失相关的年轻VS患者中的疗效存在争议,虽然可以降低肿瘤生长速率并延缓听力损失,但是却降低了肿瘤对放射治疗的敏感性;其次在较小且生长缓慢的肿瘤中可能效果较差^[18];再者在VS治疗中贝伐珠单抗需要长期持续使用,不能停药,静脉给药方式和剂量累积引起的副作用是其主要缺点。全身静脉给药时有出血、高血压甚至肠穿孔的不良反。一项回顾性研究显示,在平均34.1个月的治疗中58%的患者出现高血压,62%的患者出现蛋白尿^[19]。因此需要新的治疗策略。

应用贝伐珠单抗治疗VS的新的尝试有:贝伐珠单抗的超选择性动脉内输注,增加肿瘤局部的药物浓度,期望在神经纤维瘤病2型患者中产生更好的治疗效果^[20];贝伐珠单抗低剂量方案,将剂量从每两周5 mg/kg减少到2.5 mg/kg,每两周或每三周一,可以有效减少高血压或蛋白尿的不良反,使长期接受贝伐珠单抗治疗的患者受益^[21]。

但是总体来看,贝伐珠单抗是否可以成为VS的一线治疗药物,其治疗效果还有待大样本的临床研究证实,目前国内贝伐珠单抗治疗II型神经纤维瘤病的有效性研究(ChiCTR1800016040)正在进行中,我们可以期待研究结果。

⑦ 克唑替尼(crizotinib):是RTK家族的c-MET和间变性淋巴瘤激酶抑制剂。c-MET(肝细胞生长因子HGF受体),是一种糖基化受体酪氨酸激酶,在细胞表面表达,在驱动肿瘤发生中起核心作用,c-MET的过度激活可能启动正常细胞向肿瘤细胞的转化,并进一步驱动亚序列事件,如侵袭和转移;并且与放疗、化疗和靶向治疗相关。克唑替尼可以增强神经纤维瘤病2型瘤细胞的辐射诱导DNA损伤,从而增强肿瘤的放射敏感性,有利于减少放疗剂量,保护患者的听力^[22]。克唑替尼治疗儿童和成人神经纤维瘤病2型和进行性VS的II期临床试验正在进行中(NCT04283669)。

2 Akt信号转导的小分子抑制剂

PI3K/Akt途径在VS中表现为AKT的mRNA和蛋白质水平升高,以及VS组织中Akt磷酸化水平的升高。由于PI3K/Akt途径是许多生长刺激的汇合点,并通过其下游底物控制细胞过程和反(如细胞存活、细胞增殖、胰岛素反、应激反和分化),其激活可能与肿瘤发生高度相关。因此,PI3K/Akt通路是VS最有吸引力的治疗靶点,虽然目前都仅有体外实验结果,但Akt信号传导的小分子

抑制剂可能具有抑制良性VS和恶性神经鞘瘤生长的治疗潜力^[23]。

OSU-03012(AR-12)是一种磷酸肌醇依赖性激酶-1(PDK1)抑制剂,可诱导几类癌细胞的凋亡。OSU-03012是环氧合酶2(COX-2,也称为前列腺素G/H合酶2,PTGS2)抑制剂塞来昔布(CelebrexTM)的新型衍生物,但它没有COX-2抑制活性。通过VS细胞中Akt磷酸化的剂量依赖性减少,OSU-03012抑制VS细胞生长并促进细胞凋亡^[24]。

OSU-HDAC42(AR-42)是一种新型苯基丁酸衍生的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACIs),可以通过蛋白质磷酸酶-1介导的Akt脱磷酸化抑制PI3K和PDK1的下游Akt表达,在细胞和动物实验中显示出G₂细胞周期停滞和VS细胞凋亡诱导的作用。体外研究表明,AR-42在与Akt途径抑制相关的剂量下可以有效抑制原代VS细胞生长^[25-26]。

3 mTORC1 抑制剂

mTOR是PI3K/Akt途径的下游靶点,可以集成多个来自上游及本地细胞内环境的信号,并作为细胞内通信级联的枢纽。研究提示merlin对mTORC1进行负调节,在merlin缺陷的肿瘤中抑制激活的mTORC1途径可能是VS的有用靶向治疗^[27]。

雷帕霉素(rapamycin)也称为西罗莫司(sirosimus),是mTORC1抑制剂,用于治疗merlin蛋白缺乏性神经鞘瘤细胞系,研究发现雷帕霉素具有VS细胞抑制作用,可导致神经纤维瘤病2型患者的肿瘤体积缩小^[28]。

依维莫司(everolimus)是雷帕霉素的衍生物,不仅可以抑制mTORC1,还可以减少肿瘤血管生成。一项II期研究结果是依维莫司对进展性的神经纤维瘤病2型相关VS患者无效,但另一项研究表明,服用依维莫司可使55.6%的VS患者的中位年肿瘤生长率,从治疗前的67%降低到治疗期间的0.5%^[29]。依维莫司在VS治疗中的确切作用存在争议,有待进一步研究。

4 其他在研的的相关的治疗药物

研究发现包括趋化因子受体-4(CXCR4)抑制剂、炎症因子COX2抑制剂和NF-κB抑制剂以及不同位点抑制剂的联用等,都有抑制VS生长的作用。如VEGFA和c-MET抑制剂可以联合使用,可能会有更好效果^[30]。又有报道阿司匹林使用者与散发VS生长之间存在显著的负相关关系^[31];也有研究发现米非司酮可作用于炎症标志物的上游如NF-κB,体外实验中米非司酮以剂量依赖性方式抑制VS细胞的代谢和增殖活性,并且这种效应与NF2

基因是否突变无关。但这些都需进一步的研究证实^[32]。

此外,葫芦素D、戈雅森松酯及丹参酮ⅡA和Ailanthone等对VS细胞增殖也有抑制作用;通过纳米颗粒递送肿瘤坏死因子靶向siRNA可以降低VS-感音神经性听力损失相关蛋白浓度;OUERDANI等^[33]建立的基于早期肿瘤体积分动力学的VS生长模型,在单独或联合使用贝伐珠单抗和依维莫司治疗时,为神经纤维瘤病2型患者开辟了个体化治疗的可能;对NF2基因产物相互作用途径的研究为VS靶向药物的开发提供了药理学基础。

总体来看,目前的有关研究都还局限于某个基因位点、蛋白、RNA及细胞因子等层面的差异,还不能全面揭示VS肿瘤生长的本质。而且大部分研究都还在体外细胞实验和/或动物实验阶段,少部分进入临床I~II期研究,结果也并不理想。虽然大量的研究提示有相当多的药物对VS细胞的增殖都有抑制作用,但是尚不能导向临床治疗;究其原因在于VS发生发展机制的复杂性,另外目前肿瘤靶向治疗的重大缺陷是基本上需终身治疗,不能根治后停药,毒副作用较多,大多数会出现耐药等。因此还需要不断改进目前的研究方法或开辟蹊径,更多创新才能有所突破,真正实现VS的药物治疗。

* * *

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] HUANG X, XU J, ZHONG P. The clinical feature of intracranial vestibular Schwannomas--A retrospective review of 1009 vestibular schwannomas in single hospital. *Acta Neurochirurgica*, 2011, Suppl 53: 1833-1905.
- [2] ASTHAGIRI A R, PARRY D M, BUTMAN J A, *et al.* Neurofibromatosis type 2. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1974-1986.
- [3] HUANG X, XU J, XU M, *et al.* Functional outcome and complications after the microsurgical removal of giant vestibular schwannomas via the retrosigmoid approach: A retrospective review of 16-year experience in a single hospital. *BMC Neurol*, 2017, 17: 18[2022-04-17]. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0805-6>.
- [4] HUANG X, XU M, XU J, *et al.* Complications and management of large intracranial vestibular Schwannomas via the retrosigmoid approach. *World Neurosurg*, 2017, 99: 326-335.
- [5] LONG J F, ZHANG Y, HUANG X, *et al.* A review of drug therapy in vestibular Schwannoma. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 75-85.
- [6] ZHANG Y, LONG J F, REN J W, *et al.* Potential molecular biomarkers of vestibular Schwannoma growth: Progress and prospects. *Front Oncol*, 2021, 11: 731441[2022-04-17]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.731441>.
- [7] ROBINSON D R, WU Y M, LIN S F. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*, 2000, 19(49): 5548-5557.
- [8] CIARK J J, PROVENZANO M, DIGGELMANN H R, *et al.* The ErbB inhibitors trastuzumab and erlotinib inhibit growth of vestibular Schwannoma xenografts in nude mice: A preliminary study. *Otol Neurotol*, 2008, 29(6): 846-853.
- [9] KARAJANNIS M A, LEGAULT G, HAGIWARA M, *et al.* Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular Schwannomas. *Neuro Oncol*, 2012, 14(9): 1163-1170.
- [10] ALTUNA X, LOPEZ J P, YU M, *et al.* Potential role of imatinib mesylate (gleevec, STI-571) in the treatment of vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol*, 2011, 32(1): 163-170.
- [11] MUKHERJEE J, KAMNASARAN D, BALASUBRAMANIAM A, *et al.* Human Schwannomas express activated platelet-derived growth factor receptors and c-kit and are growth inhibited by gleevec (imatinib mesylate). *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5099-5107.
- [12] AMMOUN S, SCHMID M C, TRINER J, *et al.* Nilotinib alone or in combination with selumetinib is a drug candidate for neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol*, 2011, 13(7): 759-766.
- [13] SABHA N, AU K, AGNIHOTRI S, *et al.* Investigation of the *in vitro* therapeutic efficacy of nilotinib in immortalized human NF2-null vestibular schwannoma cells. *PLoS One*, 2012, 7(6): 10[2022-04-17]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039412>.
- [14] PETRILLI A M, GARCIA J, BOTT M, *et al.* Ponatinib promotes a G₁ cell-cycle arrest of merlin/NF2-deficient human Schwann cells. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31666-31681.
- [15] ACEVEDO L M, BARILLAS S, WEIS S M, *et al.* Semaphorin 3A suppresses VEGF-mediated angiogenesis yet acts as a vascular permeability factor. *Blood*, 2008, 111(5): 2674-2680.
- [16] PLOTKIN S R, STEMMER-RACHAMIMOV A O, BARKER F G, *et al.* Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *New Engl J Med*, 2009, 361(4): 358-367.
- [17] PLOTKIN S R, DUDA D G, MUZIKANSKY A, *et al.* Multicenter, prospective, phase II and biomarker study of high-dose bevacizumab as induction therapy in patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular Schwannoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35): 3446-3454.
- [18] GUGEL I, KLUWE L, ZIPFEL J, *et al.* Minimal effect of bevacizumab treatment on residual vestibular schwannomas after partial resection in young neurofibromatosis type 2 patients. *Cancers*, 2019, 11 (12): 1862[2022-04-17]. <https://doi.org/10.3390/cancers11121862>.
- [19] SLUSARZ K M, MERKER V L, MUZIKANSKY A, *et al.* Long-term toxicity of bevacizumab therapy in neurofibromatosis2 patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(6): 1197-1204.
- [20] RIINA H A, BURKHARDT J K, SANTILLAN A, *et al.* Short-term clinico-radiographic response to super-selective intra-arterial cerebral infusion of bevacizumab for the treatment of vestibular Schwannomas in neurofibromatosis type 2. *Interv Neuroradiol*, 2012, 18(2): 127-132.

- [21] KARAJANNIS M A, HAGIWARA M, SCHREYER M, *et al.* Sustained imaging response and hearing preservation with low-dose bevacizumab in sporadic vestibular Schwannoma. *Neuro Oncol*, 2019, 21(6): 822–824.
- [22] TROUTMAN S, MOLEIRINHO S, KOTA S, *et al.* Crizotinib inhibits NF2-associated Schwannoma through inhibition of focal adhesion kinase 1. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54515–54525.
- [23] WELLING D B, LASAK J M, AKHMAMETYEVA E, *et al.* cDNA microarray analysis of vestibular Schwannomas. *Otol Neurotol*, 2002, 23(5): 736–748.
- [24] LEE T X, PACKER M D, HUANG J, *et al.* Growth inhibitory and anti-tumour activities of OSU-03012, a novel PDK-1 inhibitor, on vestibular schwannoma and malignant Schwannoma cells. *Eur J Cancer*, 2009, 45(9): 1709–1720.
- [25] BUSH M L, OBLINGER J, BRENDEL V, *et al.* AR42, a novel histone deacetylase inhibitor, as a potential therapy for vestibular Schwannomas and meningiomas. *Neuro Oncol*, 2011, 13(9): 983–999.
- [26] JACOB A, OBLINGER J, BUSH M L, *et al.* Preclinical validation of AR42, a novel histone deacetylase inhibitor, as treatment for vestibular Schwannomas. *Laryngoscope*, 2012, 122(1): 174–189.
- [27] JAMES M F, STIVISON E, BEAUCHAMP R, *et al.* Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(5): 649–659.
- [28] GIOVANNINI M, BONNE N X, VITTE J, *et al.* mTORC1 inhibition delays growth of neurofibromatosis type 2 schwannoma. *Neuro Oncol*, 2014, 16(4): 493–504.
- [29] KARAJANNIS M A, LEGAULT G, HAGIWARA M, *et al.* Phase II study of everolimus in children and adults with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular Schwannomas. *Neuro Oncol*, 2014, 16(2): 292–297.
- [30] SONAM D, DANIEL R, STANKOVIC K M. Interplay between VEGF-A and cMET signaling in human vestibular schwannomas and Schwann cells. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 170–175.
- [31] KANDATHIL C K, DILWALI S, WU C, *et al.* Aspirin intake correlates with halted growth of sporadic vestibular Schwannoma *in vivo*. *Otol Neurotol*, 2014, 35(2): 353–357.
- [32] SAGERS J E, BROWN A S, VASILIJIC S, *et al.* Publisher correction: Computational repositioning and preclinical validation of mifepristone for human vestibular Schwannoma. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 17449[2022-04-17]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36016-9>.
- [33] OUERDANI A, GOUTAGNY S, KALAMARIDES M, *et al.* Mechanism-based modeling of the clinical effects of bevacizumab and everolimus on vestibular Schwannomas of patients with neurofibromatosis type 2. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(6): 1263–1273.

(2022-05-09收稿, 2022-07-09修回)

编辑 吕熙