

Manejo actual y avances en el tratamiento de la Schwannomatosis Vestibular
Current management and advances in the treatment of Vestibular Schwannomatosis.

Hidalgo Acosta Javier Aquiles*, Intriago Zambrano Wagner Ariol**, Villavicencio Quevedo Israel Luis***,
Capuz Balladares Evelyn Lucero****, Moran Ayala Mónica Piedad*****

*Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

**Emergencia Hospital General Milagro del IESS, Milagro, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6115-7349>

***Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6926-5376>

****Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES, Quito, Ecuador, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0003-4760-4979>

*****Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0003-3283>

jahidalgoacosta@hotmail.com

Recibido: 28 de octubre del 2024

Revisado: 27 de marzo del 2025

Aceptado: 16 de agosto del 2025

Resumen.

Introducción: la schwannomatosis vestibular (SV), también conocida como neurinoma del acústico o NF2, es una mutación genética en el gen NF2 ubicado en el cromosoma 22, se caracteriza por pérdida de la función de una proteína supresora de tumores que tiene varios nombres entre ellos: Merlin, Neurofibromin 2 y schwannomin. Se clasifica como un síndrome de neoplasia múltiple hereditaria con una incidencia de 1:25 000 a 1:40 000. Objetivos: Determinar el manejo actual y avances en el tratamiento farmacológico de la Schwannomatosis vestibular. Métodos: se realizó una búsqueda sistemática con la declaración PRISMA 2020 de estudios o investigaciones sobre SV, como palabras de búsqueda se utilizaron los términos Schwannomatosis vestibular, Schwannoma vestibular, neurinoma del acústico, publicados en los últimos 5 años. Para la selección se utilizaron estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, se excluyeron estudios con datos faltantes, no disponibles. Resultados: la radiocirugía con bisturí de rayos gamma es un tratamiento que ayuda a estabilizar el crecimiento del tumor y mejora la capacidad auditiva. La radiocirugía estereotáctica para el schwannoma vestibular tiene alta tasa de control tumoral 90,7%, una excelente preservación del nervio facial y una baja incidencia de tinnitus y vértigo. Para la recidiva del tumor se puede utilizar manejo quirúrgico con una tasa de fracaso baja. Conclusiones: el tratamiento con anticuerpos monoclonales como el bevacizumab, es un avance en investigación, cuyo mecanismo de acción permite actuar como antiangiogénico que inhibe la vascularización de los tumores disminuyendo su desarrollo. El objetivo principal del tratamiento es detener el crecimiento del tumor con lo cual se puede obtener mejoría en los síntomas como la pérdida auditiva. La respuesta al tratamiento dependerá del tamaño del tumor, localización y sintomatología asociada. El abordaje quirúrgico consiste en microcirugía o cirugía estereotáctica con buenos resultados.

Palabras clave: Neurinoma, Schwannoma, Schwannomatosis, Células de Schwann, Neuroma Acústico.

Abstract

Introduction: vestibular schwannomatosis (SV), also known as acoustic neurinoma or NF2, is a genetic mutation in the NF2 gene located on chromosome 22, characterized by loss of function of a tumor suppressor protein that

has several names among them: Merlin, Neurofibromin 2 and schwannomin. It is classified as a hereditary multiple neoplasm syndrome with an incidence of 1:25,000 to 1:40,000. Objectives: to determine the current management and progress in pharmacological treatment of vestibular Schwannomatosis Methods: a systematic search was carried out with the PRISMA 2020 statement of studies or research on VS, as search words were used the terms Schwannomatosis vestibular, Schwannoma vestibular, acoustic neuroma, published in the last 5 years. For the selection, observational studies, randomized and non-randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses were used; studies with missing, unavailable data were excluded. Results: gamma-ray scalpel radiosurgery is a treatment that helps stabilize tumor growth and improves hearing. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma has a high tumor control rate of 90.7%, excellent preservation of the facial nerve and low incidence of tinnitus and vertigo. Surgical management with a low failure rate can be used for tumor recurrence. Conclusions: treatment with monoclonal antibodies such as bevacizumab is a breakthrough in research, whose mechanism of action allows acting as an antiangiogenic that inhibits the vascularization of tumors by slowing their development. The main goal of treatment is to stop the growth of the tumor, which can improve symptoms such as hearing loss. Response to treatment will depend on tumor size, location and associated symptomatology. The surgical approach consists of microsurgery or stereotactic surgery with good results.

Keywords: Neurinoma, Schwannoma, Schwannomatosis, Schwann Cells, Acoustic Neuroma.

Introducción.

La schwannomatosis vestibular (SV), también conocida como neurinoma del acústico, es una mutación genética en el gen NF2 ubicado en el cromosoma 22, se caracteriza por pérdida de la función de una proteína supresora de tumores que tiene varios nombres entre ellos: Merlin, Neurofibromin 2 y schwannomin (1, 2). Se clasifica como un síndrome de neoplasia múltiple hereditaria con una incidencia de 1:25 000 a 1:40 000 (3). Es un tumor benigno de las células de Schwann que se presenta como proceso expansivo del ángulo ponto cerebeloso, su origen es genético en el 95% de los casos y se puede detectar en pacientes con diagnóstico de disfunción vestibular que se someten a estudios de resonancia nuclear magnética con una variación entre 1% y 4,7% (4).

Antes conocida como neurofibromatosis tipo 2, actualmente se sabe que, es un síndrome de predisposición tumoral caracterizado por: schwannomas vestibulares, schwannomas no vestibulares, meningiomas y ependimomas (5).

Clínicamente se caracteriza por pérdida de la audición, disgeusia, tinnitus, disfunción audiovestibular, parálisis facial y se diagnostica por hallazgos (criterios de Manchester) encontrados en la resonancia nuclear magnética, la cual es el estándar de oro (6-9).

Criterios de Manchester para diagnóstico (10):

Es diagnóstico de la enfermedad, si posee cualquiera de los siguientes criterios:

1. Schwannomas vestibulares bilaterales detectados en resonancia nuclear magnética de cerebro.
2. Antecedentes familiares y schwannoma vestibular unilateral.
3. Antecedentes familiares o schwannoma vestibular unilateral, acompañado de dos de las siguientes características clínicas: meningioma, catarata, glioma, neurofibroma, schwannoma, calcificación cerebral. Si schwannoma vestibular unilateral es ≥ 2 schwannomas.
4. Meningioma múltiple y dos de los siguientes estados clínicos: schwannomas vestibulares unilaterales, catarata, glioma, neurofibroma, schwannoma, calcificación cerebral.
5. Variante patógena constitucional del gen NF2 en sangre o idéntica en dos tumores

Los tratamientos actuales del Schwannoma vestibular incluyen cirugía, radiación y observación (11).

El tratamiento de pacientes con SV con déficit auditivo y neurológico se mide por la disminución del tamaño del volumen del tumor (12). El abordaje quirúrgico dependerá de la anatomía del tumor, su invasión a estructuras vecinas; cuando es retrosigmoido, transtemporal, retrolabérntico o

translaberíntico (13). Por ejemplo, cuando el tumor del ángulo pontocerebeloso es >3 cm y causa pérdida auditiva con parálisis facial periférica, el tratamiento es con microcirugía y abordaje translaberíntico (14). En tumores gigantes mayores de 5 cm con invasión a estructuras vecinas como el hueso temporal, la microcirugía puede ser acompañada mediante uso de radiocirugía con bisturí de rayos gamma (15), en casos de tumores recidivantes, el manejo incluye abordaje retrosigmoido con resección total macroscópica (16). Dentro de las complicaciones de la cirugía de neurinoma acústico se encuentran: parálisis facial periférica, pérdida auditiva, hidrocefalia, fuga de líquido cefalorraquídeo, stroke y meningitis (17).

Un estudio de secuenciación del ADN en pacientes con SV, para detectar el tipo de mutación presente en la enfermedad reveló que, el 45,2% presentan variante de mutación en la línea germinal NF2 y 37,7% presentaron mutación en mosaico, esto es importante porque, el mosaicismo se produce durante la etapa de cigoto, por esto existe la posibilidad de nuevas mutaciones que evaden el patrón hereditario y que se asocian a otros factores (18).

Objetivo

Determinar el manejo actual y avances en el tratamiento farmacológico de la Schwannomatosis vestibular

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos con la declaración PRISMA 2020 sobre tratamiento farmacológico actual de la SV, para los cual se generó una pregunta de investigación ¿Cuáles son los avances en el manejo actual de la Schwannomatosis vestibular? como palabras de búsqueda se utilizaron los términos Schwannomatosis vestibular, Schwannoma vestibular, neurinoma del acústico, en los idiomas inglés y español, publicados en los últimos 5 años. Para la selección se utilizaron estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Criterios de elegibilidad

Se elaboraron criterios de inclusión y exclusión sobre el tema de investigación, los artículos que cumplieron con la inclusión fueron seleccionados para su posterior análisis, publicados en los últimos 5 años.

Criterios de inclusión

Ensayos clínicos sobre tratamiento con radiocirugía en Schwannomatosis vestibular

Ensayos clínicos sobre tratamiento quirúrgico en la SV

Ensayos clínicos que evalúen el tratamiento farmacológico para la SV

Criterios de exclusión

Ensayos clínicos con más de 5 años de publicación

Estudios con resultados no disponibles

Estudios clínicos que no aborden el tema de investigación sobre tratamiento actual

Fuentes de información

Se recopilaron los datos obtenidos de bases de datos como Embase, Latindex y CENTRAL para evidencia sobre el manejo actual de la SV. fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez 17/09/2025.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda fue aleatoria, estratificada, manual, mediante los términos de búsqueda y operadores booleanos; manejo quirúrgico y no quirúrgico de la Schwannomatosis vestibular.

Proceso de selección de los estudios

Se seleccionaron estudios clínicos aleatorizados que cumplieron con la inclusión tal como se expresa en el diagrama de flujo para obtener la mejor evidencia según PICO.

Proceso de extracción de los datos

Los artículos fueron obtenidos en pdf. mediante el DOI, en la páginas web de las bases de datos y revistas consultadas.

Lista de los datos

Los desenlaces para los que se buscaron los datos comprendieron respuesta o reducción tumoral, mejora de la audición, respuesta a medicamentos, respuesta a la neurocirugía con radiofrecuencia, reacción adversa medicamentosa.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales

Se disminuyó el sesgo, al obtener de forma aleatoria los artículos sin direccionar la búsqueda, tomando en consideración los artículos que cumplieron con la inclusión. Hubo sesgo dependiente de la muestra y la limitación de realizar ensayos clínicos en enfermedades raras o poco frecuentes que dificultan la comparación a gran escala del tratamiento con el placebo.

Medidas del efecto

Para valorar el efecto se utilizó la significancia estadística mediante el valor de P, Odds Ratio (OR), intervalo de confianza (IC), riesgo relativo (RR), beneficios y desventajas del tratamiento de la SV.

Método de síntesis

Los artículos seleccionados fueron analizados mediante análisis descriptivo. Los resultados fueron sintetizados en conjunto por todos los autores en una tabla Excel.

Evaluación del sesgo en la publicación

El sesgo fue dependiente de la falta de aleatorización de los estudios y muestras representativas y la heterogeneidad estadística de las métricas evaluadas.

Evaluación de la certeza de la evidencia

Se obtuvieron artículos de alta calidad proveniente de estudios no aleatorizados con un nivel de evidencia moderada según la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Resultados

Selección de los estudios

Se seleccionaron 8 estudios aleatorizados y estudios observacionales no aleatorizados de alta

calidad metodológica, los cuales se describen en la tabla 1 y 2 con su efecto sobre la intervención realizada tratamiento actual de la SV y sus resultados sobre la enfermedad.

Características de los estudios

Según los resultados, se encontraron estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, sus características se describen en la tabla 1 y 2, mediante análisis descriptivo.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Por tratarse una enfermedad rara existen pocos estudios aleatorizados a gran escala, por lo que, el sesgo fue dependiente de la falta de aleatorización de algunos estudios.

Resultados de los estudios individuales

Respecto al tratamiento, un estudio aleatorizado que evaluó el manejo del schwannoma vestibular con radiocirugía de inicio versus un enfoque de espera y exploración, demostró que, la radiocirugía inicial presenta una reducción significativamente mayor del tumor a los 4 años, con las siguientes características: schwannoma vestibular unilateral, diagnóstico reciente (<6 meses) y un diámetro tumoral máximo de menos de 2 cm en el ángulo pontocerebeloso medido mediante resonancia magnética (19). Se puede emplear el uso de radioterapia en el tratamiento primario para tumores pequeños. El tratamiento médico comprende medicamentos como el bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal antiangiogénico que inhibe la vascularización de los tumores y se administra intravenoso a dosis de 5 mg/kg cada 3 semanas (20). La radiocirugía estereotáctica se realiza cuando existe recidiva, esta cirugía se asocia a un número de complicaciones del 9% en el posoperatorio, además cada aumento de 1 mm del diámetro del tumor pontocerebeloso se asoció con un 13% de necesidad de resección total o subtotal (21).

Tabla 1. Tratamiento quirúrgico y de mantenimiento actual de la SV, ventajas y desventajas (19-21).

Autor	Población	Intervención	Resultados	Desventajas	Nivel de evidencia
-------	-----------	--------------	------------	-------------	--------------------

Dhayalan et al., 2023	100 pacientes con diagnóstico <6 meses de schwannoma vestibular unilateral con diámetro tumoral < 2 cm en el ángulo pontocerebeloso, asignados aleatoriamente a radiocirugía inicial (n = 50) o protocolo de espera y exploración con documentación del crecimiento tumoral (n = 50).	Radiocirugía inicial frente a un enfoque de espera y exploración para schwannomas vestibulares de tamaño pequeño o mediano	Reducción significativa del volumen tumoral en los pacientes tratados con radiocirugía inicial, p = 0,002.	Deserción en el grupo radiocirugía (n:2), pérdida de audición, tinnitus, mareos, problemas de equilibrio, fatiga, cefalea, dolor facial, cambios en el gusto	ECA
Plotkin et al., 2023	Tratamiento de mantenimiento basado en bevacizumab para niños y adultos con diagnóstico de SV relacionada con NF2 y schwannoma vestibular progresivo en 20 pacientes tratados	Terapia mantenimiento con bevacizumab 5 mg/kg cada 3 semanas durante 18 meses, luego de la terapia de inducción	Altas tasas de audición y estabilidad tumoral durante 18 meses, los pacientes pediátricos presentaron enfermedad progresiva 50% y fue significativamente más común que en los oídos de los pacientes adultos (p < 0,001)	15% deserción del tratamiento por eventos adversos	Estudio prospectivo multicéntrico
Marinelli et al., 2024	Intervención radioquirúrgica después del fracaso de la radiocirugía estereotáctica en 96 pacientes con tumor del ángulo pontocerebeloso (APC) de 14,5 mm	Momento óptimo de la microcirugía de rescate	9 % de los pacientes presentó complicaciones en posoperatorio con microcirugía de rescate (OR: 1,09; IC del 95 %: 1,02-1,15; p = 0,009), aumento de 1 mm en el tumor del APC en el momento de la radiocirugía primaria, se asoció con un aumento del 13 % en la probabilidad de resección (odds ratio [OR]: 1,13; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,05-1,21; p = 0,001)	Fracaso de la cirugía estereotáctica primaria (SRS) o la radioterapia estereotáctica fraccionada	Estudio observacional

Elaboración propia

Descripción: en la tabla 1, se describen los principales tratamientos incluidos la radiocirugía en primera instancia para tumores de APC comparada a tratamiento de observación del crecimiento tumoral y el papel de la microcirugía de rescate.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de las nuevas líneas de tratamiento, resumen de ensayos clínicos en fase 1 y 2 con Bevacizumab (Bev), everolimus, Brigatinib para el tratamiento de tumores progresivos, múltiples, con trastornos auditivos (5, 12, 22-24).

Autor	Intervención	Resultados	Desventajas
Tamura et al., 2024	Bevacizumab, vacuna por vía subcutánea en ensayo clínico fase I, II, 17 pacientes con SV	El medicamento demostró seguridad y eficacia para el tratamiento de la gran mayoría de schwannomas progresivos, a diferentes dosis disminuye el crecimiento de tumores	Respuesta parcial y falta de eficacia (n:4) del Bev 23,5 % de los pacientes (n:17)
Tamura et al., 2019	Vacuna (VEGF) anticuerpo antifactor de crecimiento endotelial vascular Bevacizumab, 7 pacientes	En Schwannomas progresivos produce la reducción del volumen tumoral de $\geq 20\%$ en los pacientes, La audición mejora en 2/5 pacientes evaluables (40%)	Cuatro ciclos de Bev. 3 años antes de la primera vacunación, el crecimiento del tumor no se reguló, hemorragia cerebral, neutropenia, anemia, hipertensión arterial
Plotkin et al., 2019	Bevacizumab intravenoso durante 6 meses a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas, seguido de 18 meses a dosis de 5 mg/kg cada 3 semanas, 22 participantes	Pérdida auditiva progresiva, 41% obtuvo buena respuesta auditiva, 32% presentó respuesta radiológica ($P = 0,05$)	Eventos adversos leves a moderados hipertensión, fatiga, cefalea y menstruación irregular
Plotkin et al., 2024	Brigatinib vía oral 180 mg día en NF2 con tumores progresivos para el tratamiento de la SV relacionada con NF2 con tumores progresivos 40 pacientes	Mejoría de la audición se produjo en el 35% (IC del 95%, 20 a 53), respuesta radiológica en el 23% de los casos (IC 95 %, 16 a 30)	Interrupción del tratamiento por progresión radiográfica de los tumores

Nghiemphu et al., 2024	12 pacientes inscritos a tratamiento con everolimus 3-10 mg/día vía oral SV progresivo con $\geq 20\%$ de aumento volumétrico en la resonancia magnética en los 12 meses anteriores	Luego de 12 meses de tratamiento, el volumen medio fue de 2,6 cm ³ y la tasa de crecimiento anual media disminuyó a 29,4%/año, la capacidad auditiva mejoró para 7 de 8 participantes	Deterioro auditivo durante el período de tratamiento, disminuyendo a 0% después de la retirada del fármaco, neumonía, hipertrigliceridemia, cefalea, úlceras bucales
------------------------	---	--	--

Elaboración propia

Descripción: Ensayos clínicos en fase I y 2 con Bev para el tratamiento intravenoso o como vacuna subcutánea en pacientes con SV, representan líneas actuales de investigación. A pesar de tener buenos resultados en pacientes sobre el crecimiento progresivo del tumor o mejoras en la pérdida auditiva el tratamiento con Bev no está exento de efectos adversos lo que hace necesario más investigaciones aleatorizadas en poblaciones específicas y una mayor comparación con otros tratamientos, dejando abierta la posibilidad de desarrollar una vacuna efectiva a largo plazo.

Resultados de la síntesis

Se encontraron diversos estudios sobre vacunación Bevacizumab y como terapia de mantenimiento para el tratamiento de la SV, así como la microcirugía de rescate y la cirugía de entrada para tumor del ángulo pontocerebeloso <2 cm en relación con esperar crecimiento con estudios de imágenes, lo que representa una posibilidad para el tratamiento efectiva con significancia estadística en 4 de los 8 estudios clínicos (P:0,0199). La neurocirugía con radiofrecuencia es el tratamiento primario de elección para tumores de crecimiento rápido con lesión neurológica como pérdida auditiva. Otros medicamentos como el Brigatinib que inhibe la multiplicación celular y otros como el Everolimus que inhiben el sistema inmunológico, han demostrado su eficacia en estudios clínicos de fase 2, mejorando la audición y reduciendo el tamaño del tumor.

Sesgos en la publicación

Por tratarse de una enfermedad rara se utilizaron estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, lo que podría generar sesgo por la heterogeneidad estadística.

Discusión

Los resultados demuestran que, existen varias líneas de tratamiento en investigación lo cual, genera la posibilidad de un tratamiento temprano en pacientes con afectación neurológica o crecimiento agresivo del tumor, con la posibilidad de una vacuna como un avance reciente para la enfermedad.

Las limitaciones de la evidencia dependen de la dificultad de realizar estudios a gran escala debido a que se trata de una enfermedad rara dificulta la realización de ensayos clínicos aleatorizados.

Inmediatamente durante la resección o después de la cirugía se puede realizar una implantación coclear para mejorar la audición, lo cual resultó estadísticamente significativo (25, 26).

Un metaanálisis de 35 ensayos clínicos encontró que la radiocirugía con bisturí de rayos gamma es un tratamiento que, ayuda a estabilizar el crecimiento del tumor y mejora la capacidad auditiva (27, 28).

La radiocirugía estereotáctica para el schwannoma vestibular tiene alta tasa de control tumoral 90,7%, una excelente preservación del nervio facial y una baja incidencia de tinnitus y vértigo (29). Para la recidiva del tumor se puede utilizar manejo quirúrgico con una tasa de fracaso baja (30).

Un metaanálisis realizó un análisis comparativo en el control del tumor, obteniendo 96% de mejores resultados en cuanto a crecimiento de tumor para microcirugía y 65% en las series de radiocirugía estereotáctica (31).

Existe buena respuesta, con mejora en la audición y retardo el crecimiento del tumor, no obstante, un metaanálisis de 71 estudios reveló que, el crecimiento del SV se produce en el 33% de los pacientes bajo observación es decir los que tienen manejo expectante (32).

La vacunación, el manejo farmacológico de mantenimiento son avances, la utilidad de los inhibidores de la proliferación celular o los supresores del sistema inmunológico se constituyen en tratamientos novedosos y beneficiosos para los pacientes con SV.

Conclusiones

El tratamiento con anticuerpos monoclonales como el bevacizumab, es un avance en investigación, cuyo mecanismo de acción permite actuar como antiangiogénico que inhibe la vascularización de los tumores disminuyendo su desarrollo. El objetivo principal del tratamiento es detener el crecimiento del tumor con lo cual se puede obtener mejoría en los síntomas como la pérdida auditiva. La respuesta al tratamiento dependerá del tamaño del tumor, localización y sintomatología asociada. El abordaje quirúrgico consiste en microcirugía o cirugía estereotáctica con buenos resultados.

Otra información

Registro y protocolo

La revisión sistemática no ha sido registrada o enviada a otra revista para su publicación o consideración.

Financiación

Sin fuentes de apoyo financiero o patrocinadores externos en la investigación, se realizó con fondos propios de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Disponibilidad de datos

Todos los datos están disponibles con el DOI, página web de las bases de datos y revistas consultadas o con el autor de correspondencia.

Aspectos éticos de la investigación.

Todos los participantes como autores contribuyeron en la investigación de forma libre para proponer, ejecutar o presentar los resultados de la investigación y fueron supervisados por un revisor externo que no consta entre los autores del artículo. Los recursos fueron elegidos de forma aleatoria según la declaración PRISMA 2020, sin dirigir la investigación y los datos fueron analizados en conjunto para evitar manipulación, garantizando su disponibilidad y reproducibilidad, cumpliendo con los aspectos éticos de una revisión sistemática.

Referencias.

- 1.- Ricagni Leandro, Rivero Milexis, Pereda Pablo, Quarneti Aldo. Primera radiocirugía de schwannoma vestibular en el sistema público uruguayo, Hospital Regional de Tacuarembó. Centro Oncológico del Norte. Rdo. Urug. Medicina. Internacional [Internet]. 2021 [consultado el 12 de octubre del 2024]; 6(3): 101-107. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000300101&lng=es. Publicación electrónica 01-dic-2021. <https://doi.org/10.26445/06.03.10>.
- 2.- Hiruta R, Saito K, Bakhit M, Fujii M. Current progress in genomics and targeted therapies for neurofibromatosis type 2. Fukushima J Med Sci. 2023 Aug 10;69(2):95-103. doi: 10.5387/fms.2023-05.
- 3.- Yuan R, Wang B, Wang Y, Liu P. Gene Therapy for Neurofibromatosis Type 2-Related Schwannomatosis: Recent Progress, Challenges, and Future Directions. Oncol Ther. 2024 Jun;12(2):257-276. doi: 10.1007/s40487-024-00279-2.
- 4.- Hentschel M, Scholte M, Steens S, Kunst H, Rovers M. The diagnostic accuracy of non-imaging screening protocols for vestibular schwannoma in patients with asymmetrical hearing loss and/or unilateral audiovestibular dysfunction: a diagnostic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2017 Aug;42(4):815-823. doi: 10.1111/coa.12788.

- 5.- Plotkin SR, Yohay KH, Nghiemphu PL, Dinh CT, Babovic-Vuksanovic D, Merker VL, Bakker A, Fell G, Trippa L, Blakeley JO; INTUITT-NF2 Consortium. Brigatinib in NF2-Related Schwannomatosis with Progressive Tumors. *N Engl J Med*. 2024 Jun 27;390(24):2284-2294. doi: 10.1056/NEJMoa2400985.
- 6.- Bangash AH, Khalid A, Chaurasia B. Postoperative dysgeusia following microsurgical resection for acoustic neuroma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 Sep 4;47(1):536. doi: 10.1007/s10143-024-02788-0.
- 7.- Javed A, Okoh M, Mughal Z, Javed F, Gupta K. Incidence of Vestibular Schwannoma in Patients with Unilateral Tinnitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otol Neurotol*. 2023 Oct 1;44(9):841-847. doi: 10.1097/MAO.0000000000003987.
- 8.- Yakkala VK, Mammi M, Lamba N, Kandikatla R, Paliwal B, Elshibiny H, Corrales CE, Smith TR, Mekary RA. Audiovestibular symptoms and facial nerve function comparing microsurgery versus SRS for vestibular schwannomas: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Dec;164(12):3221-3233. doi: 10.1007/s00701-022-05338-z.
- 9.- Pontillo V, Foscolo V, Salonna F, Barbara F, Bozzi MT, Messina R, Signorelli F, Quaranta NAA. Hearing preservation surgery for vestibular schwannoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2024 May;44(Suppl. 1):S86-S93. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-44-2024-N2900.
- 10.- Evans DG, Hartley CL, Smith PT, King AT, Bowers NL, Tobi S, Wallace AJ, Perry M, Anup R, Lloyd SKW, Rutherford SA, Hammerbeck-Ward C, Pathmanaban ON, Stapleton E, Freeman SR, Kellett M, Halliday D, Parry A, Gair JJ, Axon P, Laitt R, Thomas O, Afridi SK, Obholzer R; English Specialist NF research group; Duff C, Stivaros SM, Vassallo G, Harkness EF, Smith MJ. Incidence of mosaicism in 1055 de novo NF2 cases: much higher than previous estimates with high utility of next-generation sequencing. *Genet Med*. 2020 Jan;22(1):53-59. doi: 10.1038/s41436-019-0598-7.
- 11.- Cumpston EC, Rhodes SD, Yates CW. Advances in Targeted Therapy for Neurofibromatosis Type 2 (NF2)-Associated Vestibular Schwannomas. *Curr Oncol Rep*. 2023 May;25(5):531-537. doi: 10.1007/s11912-023-01388-3.
- 12.- Nghiemphu PL, Vitte J, Dombi E, Nguyen T, Wagle N, Ishiyama A, Sepahdari AR, Cachia D, Widemann BC, Brackmann DE, Doherty JK, Kalamarides M, Giovannini M. Imaging as an early biomarker to predict sensitivity to everolimus for progressive NF2-related vestibular schwannoma. *J Neurooncol*. 2024 Apr;167(2):339-348. doi: 10.1007/s11060-024-04596-4.
- 13.- Weiss NM, Großmann W, Schraven SP, Oberhoffner T, Mlynski R. Neuromonitoring of the cochlear nerve during vestibular schwannoma resection and simultaneous cochlear implantation. *HNO*. 2021 Aug;69(Suppl 2):82-87. English. doi: 10.1007/s00106-021-00997-3.
- 14.- Chiang KW, Hsu SPC, Yang TF, Wang MC. Impact of extent of internal acoustic meatus tumor removal using translabyrinthine approach for acoustic neuroma surgery. *PLoS One*. 2021 Aug 5;16(8):e0253338. doi: 10.1371/journal.pone.0253338.
- 15.- Lyu F, Gan J, Wang H, Zhao H, Wang L, Zhang F. Case Report: Extensive Temporal Bone Invasion in a Giant Vestibular Schwannoma. *Front Surg*. 2022 May 25;9:759163. doi: 10.3389/fsurg.2022.759163.
- 16.- de Melo Junior JO, Benalia VHC, Landeiro JA. Surgical salvage for recurrent vestibular schwannoma after primary stereotactic radiosurgery. *Surg Neurol Int*. 2023 Dec 8;14:419. doi: 10.25259/SNI_875_2023.
- 17.- Paolucci T, Cardarola A, Colonnelli P, Ferracuti G, Gonnella R, Murgia M, Santilli V, Paoloni M, Bernetti A, Agostini F, Mangone M. Give me a kiss! An integrative rehabilitative training program with motor imagery and mirror therapy for recovery of facial palsy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020 Feb;56(1):58-67. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05757-5.
- 18.- Teranishi Y, Miyawaki S, Hongo H, Dofuku S, Okano A, Takayanagi S, Ota T, Yoshimura J, Qu W, Mitsui J, Nakatomi H, Morishita S, Tsuji S, Saito N. Targeted deep sequencing of DNA from multiple tissue types improves the diagnostic rate and reveals a highly diverse phenotype of mosaic neurofibromatosis type 2. *J Med Genet*. 2021 Oct;58(10):701-711. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106973.
- 19.- Dhayalan D, Tveiten ØV, Finnkirk M, Storstein A, Hufthammer KO, Goplen FK, Lund-Johansen M; V-REX Trial investigators. Upfront Radiosurgery vs a Wait-and-Scan Approach for Small- or Medium-Sized Vestibular Schwannoma: The V-REX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 1;330(5):421-431. doi: 10.1001/jama.2023.12222.
- 20.- Plotkin SR, Allen J, Dhall G, Campian JL, Clapp DW, Fisher MJ, Jain RK, Tonsgard J, Ullrich NJ, Thomas C, Edwards LJ, Korf B, Packer

- R, Karajannis MA, Blakeley JO. Multicenter, prospective, phase II study of maintenance bevacizumab for children and adults with NF2-related schwannomatosis and progressive vestibular schwannoma. *Neuro Oncol.* 2023 Aug 3;25(8):1498-1506. doi: 10.1093/neuonc/noad066.
- 21.- Marinelli JP, Herberg HA, Moore LS, Yancey KL, Kay-Rivest E, Casale GG, Durham A, Khandalavala KR, Lund-Johansen M, Kosaraju N, Lohse CM, Patel NS, Gurgel RK, Babu SC, Golfinos JG, Roland JT, Hunter JB, Kutz JW, Santa Maria PL, Link MJ, Tveiten ØV, Carlson ML. Optimal Timing of Primary Radiosurgical Treatment of Growing Vestibular Schwannoma: Insights From Salvage Microsurgery Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 May;172(5):1717-1724. doi: 10.1002/ohn.1161.
- 22.- Tamura R, Yamanobe Y, Fujioka M, Morimoto Y, Fukumura M, Nakaya M, Oishi Y, Sato M, Ueda R, Fujiwara H, Hikichi T, Noji S, Oishi N, Ozawa H, Ogawa K, Kawakami Y, Ohira T, Yoshida K, Toda M. Phase I/II Study of a Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Vaccine in Patients With NF2-Related Schwannomatosis. *J Clin Oncol.* 2024 Jul 20;42(21):2578-2587. doi: 10.1200/JCO.23.02376.
- 23.- Tamura R, Fujioka M, Morimoto Y, Ohara K, Kosugi K, Oishi Y, Sato M, Ueda R, Fujiwara H, Hikichi T, Noji S, Oishi N, Ogawa K, Kawakami Y, Ohira T, Yoshida K, Toda M. A VEGF receptor vaccine demonstrates preliminary efficacy in neurofibromatosis type 2. *Nat Commun.* 2019 Dec 17;10(1):5758. doi: 10.1038/s41467-019-13640-1.
- 24.- Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, Allen J, Blakeley J, Rosser T, Campian JL, Clapp DW, Fisher MJ, Tonsgard J, Ullrich N, Thomas C, Cutter G, Korf B, Packer R, Karajannis MA. 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 Dec 10;37(35):3446-3454. doi: 10.1200/JCO.19.01367.
- 25.- Conway RM, Tu NC, Sioshansi PC, Porps SL, Schutt CA, Hong RS, Jacob JT, Babu SC. Early Outcomes of Simultaneous Translabrynthine Resection and Cochlear Implantation. *Laryngoscope.* 2021 Jul;131(7):E2312-E2317. doi: 10.1002/lary.29436.
- 26.- Gadenstaetter AJ, Auinger AB, Gerlitz M, Riss D, Dahm V, Yildiz E, Roessler K, Matula C, Arnoldner C. Functional Outcome After Simultaneous Vestibular Schwannoma Resection and Cochlear Implantation With Intraoperative Cochlear Nerve Monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Jun;168(6):1502-1510. doi: 10.1002/ohn.233.
- 27.- Thai NLB, Mai NY, Vuong NL, Tin NM, Karam D, Refaey MA, Shahin KM, Soliman AL, Al Khudari R, Thuan TM, Sabbah GM, El-Qushayri AE, Karimzadeh S, Hirayama K, Huy NT. Treatment for vestibular schwannoma: Systematic review and single arm meta-analysis. *Am J Otolaryngol.* 2022 Mar-Apr;43(2):103337. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103337.
- 28.- Balossier A, Tuleasca C, Delsanti C, Troude L, Thomassin JM, Roche PH, Régis J. Long-Term Hearing Outcome After Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery.* 2023 Jun 1;92(6):1130-1141. doi: 10.1227/neu.0000000000002354.
- 29.- Szymoniuk M, Kochański M, Wilk K, Miazga D, Kanonik O, Dryla A, Kamieniak P. Stereotactic radiosurgery for Koos grade IV vestibular schwannoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2024 Feb 23;166(1):101. doi: 10.1007/s00701-024-05995-2.
- 30.- Fabbris C, Gazzini L, Paltrinieri D, Marchioni D. Exclusive surgical treatment for vestibular schwannoma regrowth or recurrence: A meta-analysis of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jun;193:105769. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105769.
- 31.- Balossier A, Sahgal A, Kotecha R, Fariselli L, Gorgulho A, Levivier M, Ma L, Paddick I, Pollock BE, Sheehan JP, Suh JH, Yomo S, Zhang Z, Regis J. Management of sporadic intracranial vestibular schwannomas: A critical review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines. *Neuro Oncol.* 2024 Mar 4;26(3):429-443. doi: 10.1093/neuonc/noad253.
- 32.- Neves Cavada M, Fook-Ho Lee M, Jufas NE, Harvey RJ, Patel NP. Intracranial Vestibular Schwannoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutics Outcomes. *Otol Neurotol.* 2021 Mar 1;42(3):351-362. doi: 10.1097/MAO.0000000000002979.