



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE:

U.O.C. DI OTORINOLARINGOIATRIA DIRETTORE:
PROF. PIETRO NICOLAI

TESI DI LAUREA

**IL PROBLEMA DELLA MISURAZIONE DEL NEURINOMA
DELL'OTTAVO NERVO CRANICO:
CONFRONTO TRA TECNICA LINEARE E VOLUMETRICA.**

Relatore:
Prof.ssa E. Zanoletti

Laureando:
Camilla Triulzi

Correlatori:
Dott. D. Cazzador
Dott.ssa G. Tealdo

ANNO ACCADEMICO: 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO	4
ABSTRACT	6
PREMESSA E SCOPO DELLO STUDIO	8
INTRODUZIONE	10
1. ANATOMIA DEL DISTRETTO	10
1.1 OSSO TEMPORALE E PIRAMIDE DEL TEMPORALE	11
1.2 L'ANGOLO PONTOCEREBELLARE (APC)	20
1.3 SISTEMA ARTERIOSO DELL'APC	22
1.4 NERVI CRANICI DELL'APC	25
2. IL NEURINOMA DELL'VIII N.C.	33
2.1 DEFINIZIONE, FATTORI DI RISCHIO, EPIDEMIOLOGIA	33
2.2 ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI	36
2.3 LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO	37
2.4 PROFILO CLINICO	41
2.5 DIAGNOSTICA	48
2.6 STADIAZIONE	68
2.7 STRATEGIE TERAPEUTICHE	71
3. TECNICHE DI MISURAZIONE DEL NEURINOMA	95
MATERIALI E METODI	100
RISULTATI	103

DISCUSSIONE	111
CONCLUSIONI	116
BIBLIOGRAFIA	117

RIASSUNTO

Introduzione

La gestione terapeutica del neurinoma del nervo acustico (NA) è spesso dettata, oltre che da fattori inerenti il paziente, da fattori inerenti il tumore, in primo luogo le dimensioni della massa. In presenza di un piccolo neurinoma, qualora tra le opzioni terapeutiche a disposizione si scelga il protocollo di osservazione (wait and scan), il monitoraggio ha luogo mediante RM seriate finalizzate alla misurazione della neoplasia ed all'individuazione precoce di un'eventuale crescita, che è spesso il primo requisito per il passaggio al trattamento attivo. Il metodo di misurazione di riferimento nella pratica clinica è attualmente il lineare, del quale, tuttavia, stanno evidenziandosi i limiti e la minore affidabilità rispetto alle più recenti metodiche volumetriche.

Obiettivo

Lo scopo principale dello studio è stato quello di valutare retrospettivamente e confrontare il tasso di crescita del NA utilizzando la misurazione lineare (diametro tumorale massimo) e misurazione volumetrica (segmentazione volumetrica manuale). Scopo secondario è stato quello di stimare la concordanza fra le misurazioni eseguite da due osservatori diversi in modo indipendente (otorinolaringoiatra e radiologo).

Materiali e metodi

Sono stati analizzati 67 NA in 64 pazienti selezionati tra i 352 casi presi in carico dall'Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, dal 2012 al 2021. Una misurazione lineare e una misurazione volumetrica sono state eseguite per ogni paziente su sequenze RM T1 post-contrastografiche, ad opera di due osservatori indipendenti. Sono stati, in seguito, confrontati i tassi di crescita totali calcolati a partire dalle misurazioni lineari e dalle misurazioni volumetriche mediante il test del χ^2 . È stata, inoltre, stimata la concordanza fra le misurazioni eseguite dai due osservatori utilizzando il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC).

Risultati

Le misurazioni lineari hanno evidenziato una crescita tumorale nel 35.8% dei casi totali, nel 33.3% dei casi intrameatali e nel 37.5% dei casi extrameatali. Le misurazioni volumetriche hanno, invece, evidenziato una crescita nel 58.2% dei casi totali, nel 66.7% dei casi intrameatali e 52.5% dei casi extrameatali. È stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i tassi di crescita misurati con metodica lineare e con il metodo volumetrico (p-value= 0,003189). Infine, l'accordo fra le misurazioni eseguite dai due osservatori è risultato molto elevato per entrambe le metodiche nei tre sottogruppi (ICC > 0.90)

Conclusione

Le misurazioni volumetriche si sono rivelate anche nel nostro studio più precise delle lineari nel definire la crescita dei NA. I dati ottenuti con le due metodiche mostrano una forte correlazione. Le implicazioni dell'utilizzo della tecnica volumetrica nella pratica clinica, in particolare nella valutazione dell'appropriatezza della gestione conservativa o nell'individuare la necessità di passare ad un trattamento attivo nei piccoli-medi neurinomi, saranno da valutare con ulteriori studi.

ABSTRACT

Introduction

Treatment of vestibular schwannomas (VSs) depends on patient's clinical status and tumoral factors: VSs size is the most important tumoral aspect to consider. In case of small vestibular schwannomas (VSs) some claims for early surgery while others prefer observation. Serial imaging with MRI is essential if a wait-and-scan policy is chosen, as it can detect early changes in tumor size, leading to active treatment (surgery or radiotherapy). Although linear measurements are the most widely used to date, they show less reliability in growth rates if compared to the latest volumetric measurements.

Objective

On one hand, the aim of the present study was to retrospectively evaluate and compare the growth rate of VS using both linear measurement (maximum tumor diameter) and volumetric measurement (manual volumetric segmentation), on the other end to estimate the agreement between the measurements performed by two different observers independently (otolaryngologist and radiologist).

Materials and methods

67 VSs were analyzed among the 352 cases referred to the Otolaryngology Department of the Azienda Ospedaliera-Università di Padova from 2012 to 2021. For each patient, both a linear and a volumetric measurement on post-contrastographic T1 sequences were performed by two independent observers. Total VS growth rates were then compared by χ^2 test. The agreement between the measurements performed by the two observers was estimated using the intraclass correlation coefficient (ICC).

Results

Linear measurements showed tumor growth in 35.8% of all the VSs, in 33.3% of the intrameatal VSs and in 37.5% of extrameatal VSs. Volumetric measurements showed growth in 58.2% of total VSs, 66.7% of intrameatal VSs and 52.5% of extrameatal VSs.

A significant difference between the growth rates measured with linear vs volumetric method at different times of observation was found (p-value= 0,003189). Finally, the agreement between the measurements performed by the two observers was very high for both methods in the three subgroups (ICC > 0.90).

Conclusions

Volumetric measurements proved to be more accurate than the linear ones in defining the growth of VSs and the data obtained with the two methods show a strong correlation. The clinical implications of using volumetric measurement, especially in deciding whether to continue observation or to switch to active treatment in small-to-medium neurinomas, should be evaluated with further studies.

PREMESSA E SCOPO DELLO STUDIO

Il neurinoma dell'acustico (NA), o schwannoma vestibolare, è un tumore endocranico benigno derivante dalle cellule di Schwann del nervo vestibolococleare (VIII nervo cranico). Esso rappresenta l'5-10% dei tumori intracranici, il 25-33% delle neoplasie della fossa cranica posteriore ed è la neoplasia più frequentemente osservata nell'angolo ponto-cerebellare (APC), rappresentando l'75-86% delle masse riscontrate in tale sede¹.

Il trattamento dei pazienti con NA può avvenire attraverso differenti strategie terapeutiche. È, infatti, possibile adottare un approccio conservativo (mediante il metodo "wait and scan"), procedere con la radioterapia e la radiochirurgia o trattare la neoplasia chirurgicamente. La scelta dell'approccio preferibile è indirizzata dall'età del paziente, dalle caratteristiche del tumore (dimensioni, sede e crescita) e dalle manifestazioni cliniche (entità della perdita uditiva, presenza di altri sintomi associati, comorbidità e generale stato di salute).

In particolare, nei pazienti selezionati per l'approccio "wait and scan", in alternativa eventualmente al trattamento precoce chirurgico "Hearing preservation surgery" che, in casi selezionati, si prefigge lo scopo di rimuovere il tumore preservando l'udito, il monitoraggio delle dimensioni della massa e delle sue variazioni dimensionali sono imprescindibili per definire l'appropriatezza della gestione conservativa o per individuare la necessità di cambiare approccio, pianificando interventi di tipo radioterapico o chirurgico. L'apprezzamento del dato di crescita è spesso il requisito per il passaggio al trattamento attivo.

Il metodo di misurazione del NA attualmente più adottato nella pratica clinica, data la sua semplicità e rapidità, è il metodo lineare, che stima le dimensioni tumorali approssimandole alla misura del massimo diametro (MLD) assiale rilevato alle immagini di risonanza magnetica (RM). Tale approccio presenta dei limiti intrinseci, quali la mancata considerazione della tridimensionalità del tumore^{2,3}. Per queste ragioni, in letteratura sono molti gli autori che evidenziano la scarsa affidabilità del metodo lineare e suggeriscono l'adozione di strategie di misurazione alternative di tipo volumetrico,

risultate più accurate delle metodiche bidimensionali, sebbene meno rapide e, di conseguenza, meno facilmente applicabili alla pratica clinica³.

La presente tesi si prefigge l'obiettivo di porre a confronto la tecnica tradizionale di misurazione lineare del NA con l'analisi volumetrica del tumore, conducendo uno studio retrospettivo su un gruppo di pazienti affetti da NA e posti in protocollo di osservazione. Scopo secondario è stato quello di stimare la concordanza fra le misurazioni eseguite da due osservatori diversi in modo indipendente (otorinolaringoiatra e radiologo).

INTRODUZIONE

1. ANATOMIA del DISTRETTO

La conoscenza delle caratteristiche anatomiche della sede di sviluppo del NA è essenziale alla comprensione della patologia e delle strategie terapeutiche adottabili per il suo trattamento.

Particolare rilevanza assume lo studio della parte petrosa dell'osso temporale, del condotto uditivo interno (CUI) (sede più frequente di sviluppo del NA) e dell'angolo pontocerebellare (APC), a livello del quale si osserva un'elevata complessità anatomica, data dai rapporti tra le strutture presenti, quali il nervo vestibolococleare, il nervo faciale e l'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA). Alla sovversione di tale complessità ed all'alterazione delle strutture dell'APC è imputabile l'insieme dei variabili quadri clinici osservabili in caso di crescita di una neoformazione in questa sede.

1.1 OSSO TEMPORALE E PIRAMIDE DEL TEMPORALE

L'orecchio consta di orecchio esterno, medio ed interno ed è contenuto, anche se non nella sua interezza, a livello dell'osso temporale⁴.

L'osso temporale è un osso pari e simmetrico, posto alla base del cranio, che concorre a costituire le fosse craniche media e posteriore, e la parete laterale del neurocranio. Deriva da cinque abbozzi embrionali e nel soggetto adulto è costituito da tre componenti: la componente squamosa, la componente petrosa e la componente timpanica⁵. Alcuni ricercatori, data la complessità della struttura anatomica dell'osso temporale, prevedono la sua suddivisione in quattro o cinque parti, considerando i processi mastoideo e stiloideo come componenti a sé stanti⁶.

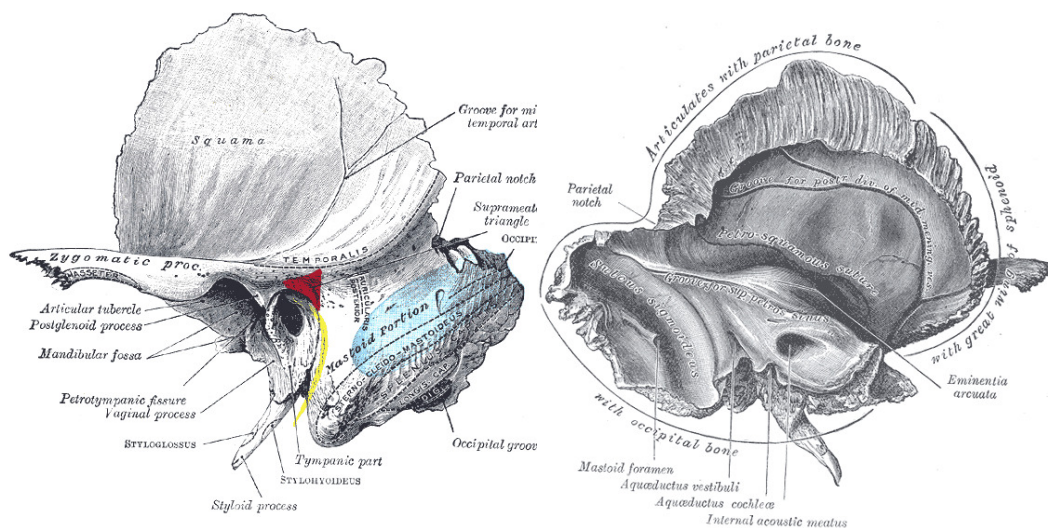


Figura 1.1-1 Visione della superficie esterna dell'osso temporale sinistro: antro timpanico in rosso, seno trasverso, nervo faciale in giallo, seno trasverso in azzurro. Visione della superficie interna. Grey's Anatomy Plates

La parte squamosa si caratterizza per la presenza della fossa mandibolare, associata all'articolazione temporo-mandibolare. La porzione petrosa ospita l'apparato uditivo e rappresenta quella di nostro principale interesse. La parte timpanica, le cui estremità sono in continuità con la parte squamosa, è una lamina curva a forma di anello sottile e incompleto che si pone sul versante esterno della parte petrosa e concorre alla formazione del meato acustico esterno, costituendone la parete anteriore, il pavimento e parte della parete posteriore. La membrana timpanica si inserisce a livello del solco timpanico

localizzato sulla sua superficie mediale. Ulteriori elementi di rilievo sono il processo mastoideo, trabecolare e irregolarmente pneumatico, e il processo stiloideo, sede di inserzione dei muscoli stiloidei. All'osso temporale sono, inoltre, associati il meato acustico esterno, visibile sulla sua superficie laterale, ed il meato acustico interno, visibile sulla superficie mediale, che si continua nel CUI in cui decorrono i nervi faciale e vestibolococleare.

In questa sede ci si occuperà approfonditamente della trattazione della struttura della parte petrosa, anche nota come rocca petrosa o piramide del temporale, direttamente interessata dalla crescita del NA.

La rocca petrosa è la parte dell'osso temporale che contribuisce a costituire le fosse craniche media e posteriore. Trattasi di una massa ossea di forma piramidale (da cui la definizione "piramide del temporale") incuneata tra l'osso sfenoide e l'occipitale a livello della base cranica. Essa accoglie gli organi dell'udito e dell'equilibrio e si presenta orientata spazialmente con inclinazione anteromediale (formando un angolo di 45° con il piano sagittale mediano) e verso l'alto. Data la sua struttura, sono riconoscibili una base, un apice, tre superfici (anteriore, posteriore e inferiore) e tre margini (superiore, posteriore e inferiore).

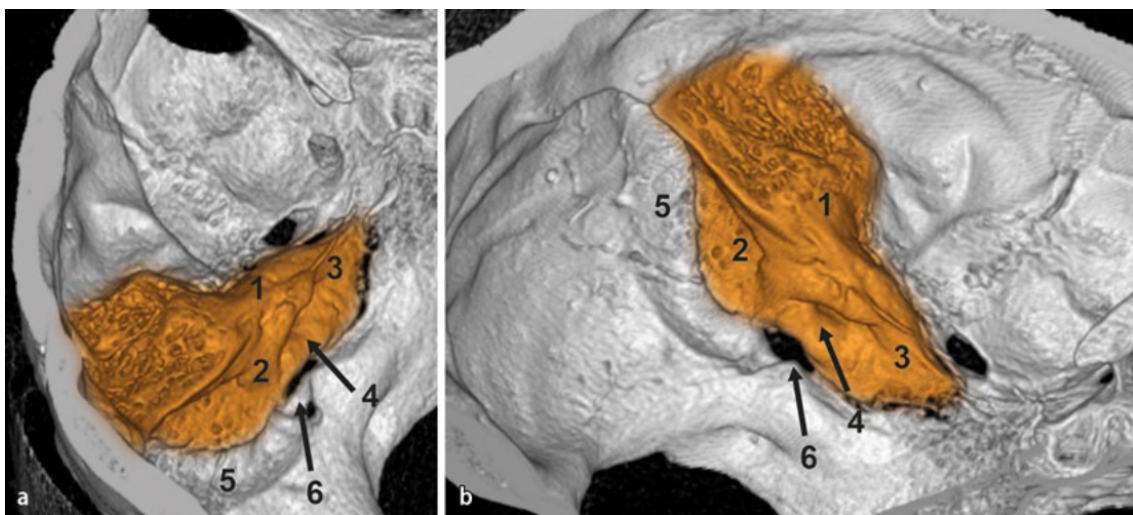


Figura 1.1-2 Visualizzazione in senso cranio-caudale della porzione petrosa del temporale a livello della base del cranio a) visione anteroposteriore, b) visione mediolaterale. Si individuano: 1. Superficie anteriore della piramide del temporale; 2) superficie posteriore; 3) apice; 4) meato acustico interno; 5) solco del seno sigmoideo; 6)forame giugulare. Yilmaz U. Anatomie des Felsenbeins [Anatomy of the petrous portion of the temporal bone]. Radiologe. 2014

La base è rivolta lateralmente, verso l'esterno e corrisponde alla sede del meato acustico esterno, che si forma per articolazione con la porzione timpanica. L'apice, tronco si incunea tra la grande ala dello sfenoide e la parte basilare dell'osso occipitale, delimitando il forame lacero posterolateralmente. E' caratterizzato dalla presenza dell'orifizio interno del canale carotideo, scavato all'interno della piramide del temporale e caratterizzato dal decorso dell'arteria carotide interna che, originatasi dall'arteria carotide comune all'altezza del margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe, decorre in alto e indietro sino all'orifizio inferiore del canale carotideo a livello della superficie inferiore del temporale, attraversa la piramide del temporale, penetrando nella cavità cranica mediante il foro presente all'apice della rocca petrosa.

La superficie anteriore contribuisce alla formazione della porzione posteriore del pavimento della fossa cranica media, si continua anteriormente con la grande ala dello sfenoide e superiormente con la superficie della squama. Dorsalmente rispetto all'apice è caratterizzata dall'impronta del trigemino, che accoglie il ganglio semilunare, e da una cresta posta a separare l'impronta trigeminale da una seconda cavità, sita più posteriormente, che ricopre parzialmente meato acustico interno e chiocciola. Tale cavità è delimitata posteriormente da un rilievo, detto eminenza arcuata, dato dalla presenza del canale semicircolare superiore. Lateralmente all'eminenza arcuata e medialmente alla fessura petrosquamosa si localizza il tegmen tympani, una sottile lamina ossea che funge da tetto per l'antro mastoideo e chiude in alto la cavità del timpano. Anteriormente si osservano i solchi per i nervi grande e piccolo petroso superficiale, che decorrono sulla superficie anteriore prima di penetrare all'interno della piramide, ciascuno attraverso un proprio specifico canale.

La superficie posteriore contribuisce alla formazione della parte anteriore della fossa cranica posteriore e si continua con la superficie interna della porzione mastoidea. Si caratterizza per la presenza in posizione quasi centrale dell'orifizio del meato acustico interno (che si continua con il CUI). Posteriormente è osservabile una piccola fessura che conduce all'acquedotto del vestibolo, spazio contenente il dotto endolinfatico. In prossimità della fessura, che mette in comunicazione la cavità cranica con il vestibolo, il dotto endolinfatico si amplia a formare il sacco endolinfatico. Preservare il sacco

endolinfatico è essenziale per la conservazione. Si nota inoltre la presenza della fossa subarcuata, localizzata superiormente.

La superficie inferiore è irregolare e contribuisce a formare la parte esterna della base cranica. Si caratterizza per la presenza in senso lateromediale di: foro stilomastoideo (apertura esterna del canale del facciale), processo stiloideo (che dà inserzione ai muscoli stiloidei) fossa giugulare, che accoglie il bulbo giugulare superiore, e, anteriormente ad essa, dell'ampio orifizio circolare del canale carotico. Sulla cresta che separa la protuberanza del canale carotico dalla fossa giugulare si osserva il solco per il decorso del nervo timpanico e l'apertura del canale timpanico. Il ganglio inferiore del glossofaringeo giace in una depressione posta inferiormente al meato acustico e di forma triangolare, al cui apice si ha l'orifizio per il dotto perilinfatico.

Il margine superiore è solcato dal seno petroso superiore che drena il sangue dal seno cavernoso (localizzato a lato del corpo dello sfenoide ed attraversato dalla carotide interna) e si getta nel segmento sigmoideo del seno trasverso; ai bordi del solco prende inserzione il tentorio del cervelletto. Il margine posteriore presenta un solco che forma, insieme all'osso occipitale, un canale per il seno petroso inferiore^{4,5}. Il seno petroso inferiore ha calibro maggiore rispetto al superiore, origina dall'estremità posteriore del seno cavernoso e si estende sino al forame giugulare per immettersi a livello della vena giugulare interna.

Il condotto uditivo interno (C.U.I.)

Il CUI è il canale della piramide del temporale che mette in comunicazione la fossa cranica posteriore e le strutture dell'orecchio interno. Ha orientamento obliquo, in avanti e lateralmente, formando con l'asse della rocca petrosa un angolo di 45°. L'accesso al condotto è dato dal meato acustico interno, localizzato a livello della parete posteriore della piramide del temporale.

Il suo contenuto è rappresentato dall'arteria del labirinto e dai nervi faciale e vestibolococleare, che in seguito all'emergenza dal tronco encefalico, si impegnano nel meato acustico interno. Il decorso di suddetti nervi verso il fondo del CUI si presenta spiraleggiante, a destra in senso antiorario ed a sinistra in senso orario, è caratterizzato da

variabilità delle relazioni anatomiche tra faciale e stato-acustico e dalla presenza di connessioni nervose che uniscono nervo faciale e nervi vestibolari superiore ed inferiore, e nervo vestibolare inferiore e nervo cocleare, rilevate da studi al SEM (Scanning Electron Microscopy). Non sono state riscontrate connessioni tra faciale e cocleare⁷. La conoscenza della topografia delle anastomosi è funzionale alla pianificazione chirurgica delle patologie del CUI, alla protezione della funzionalità di faciale e vestibulo-cocleare in corso di interventi di microchirurgia e alla comprensione della fisiopatologia di disturbi riferibili a suddetti nervi⁸.

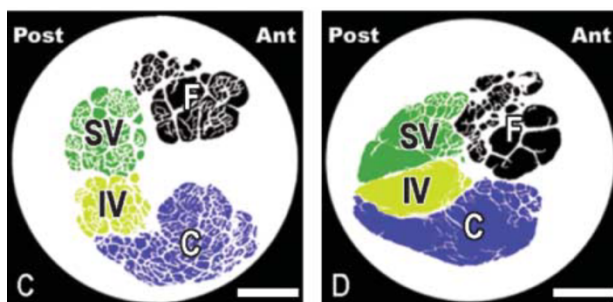


Figura 1.1-3

Schema della reciproca posizione dei nervi all'interno del CUI, in corrispondenza del fondo del condotto (riquadro C) e in prossimità del meato acustico interno (riquadro D). Si possono osservare il nervo faciale (F), i rami superiore (SV) e inferiore (IV) del n. vestibolare e il nervo cocleare. Si osservi come il faciale passi dal porsi superiormente al vestibolare superiore all'assumere una posizione più anteriore.

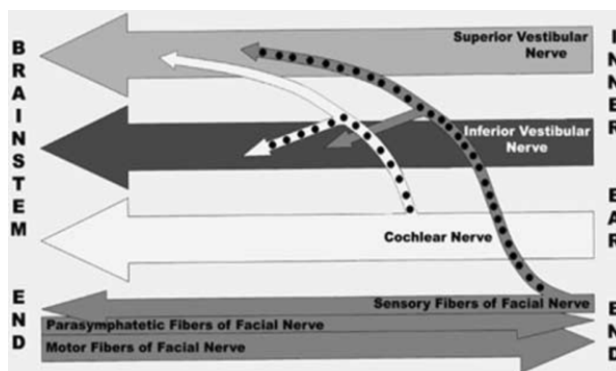


Illustrazione schematica che evidenzia la connessione delle fibre fra i nervi del CUI

Per quanto riguarda il neurinoma dell'acustico e le neoplasie dell'APC, il CUI rappresenta un importante repere chirurgico. Presenta stretti rapporti anatomici con i citati nervi cranici VII e VIII, con il labirinto, la coclea, e le strutture della fossa cranica media. La sua localizzazione nella rocca petrosa presenta elevata variabilità anatomica, da considerare in particolare negli approcci chirurgici al CUI⁹.

Al fondo del CUI troviamo un'area di osso spongioso detta tractus spiralis foraminosus, corrispondente al fondo del modiolo cocleare. Tale area di forma discoidale si presenta cribrosa e rappresenta la sede d'ingresso nell'orecchio interno dei nervi cocleare, faciale e vestibolari superiore ed inferiore. Si caratterizza per la presenza di due salienze ossee

perpendicolari, dette cresta trasversale e cresta verticale (non sempre menzionata dai modelli descrittivi la morfologia del fondo), definenti quadranti di differenti dimensioni,

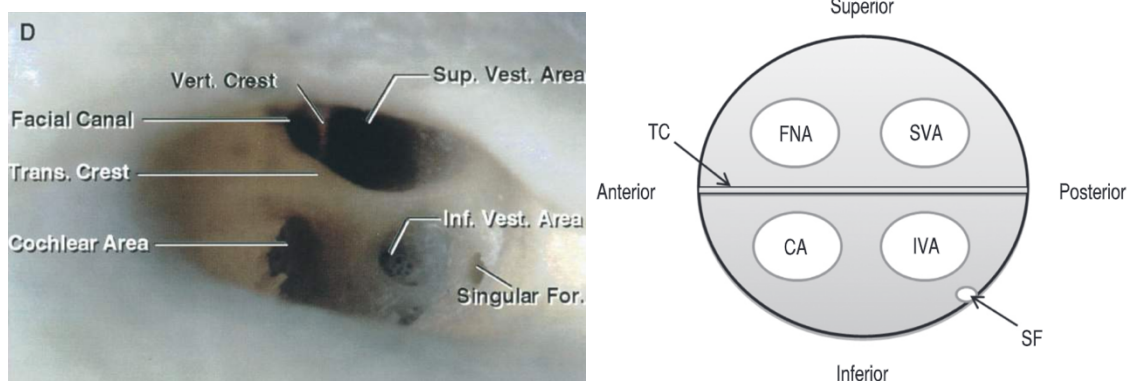


Figura 1.1-4 A sinistra, tractus spiralis foramino osservabile a livello di un preparato anatomico (Gadol Cohen, Neurosurgical Atlas, 2022); a destra rappresentazione una sua rappresentazione schematica. (orecchio destro).

detti facial nerve area (FNA), superior vestibular area (SVA), cochlear area (CA), inferior vestibular area (IVA) e singular foramen (SF), la cui disposizione spaziale è indagabile mediante micro-TC¹⁰.

Nuovo approccio compartimentale⁶

La appena illustrata descrizione tradizionale della piramide del temporale, parte dalla considerazione delle sue parti singolarmente e procede nella loro descrizione dettagliata mediante un approccio che si mostra limitato nel permettere la ricostruzione tridimensionale della struttura nel suo complesso. Per questo al fine di comprendere l'architettura della rocca e l'organizzazione del contenuto intrapetroso, risulta funzionale valutare la proposta recentemente avanzata dal gruppo di M. Tawfik-Helika, P. Mertens, G. Ribas et al. che prevede l'assunzione di un approccio compartimentale, secondo il quale la piramide del temporale si può considerare costituita da 4 compartimenti (mucoso, cutaneo, neurale e vascolare) in rapporto spaziale reciproco e con la

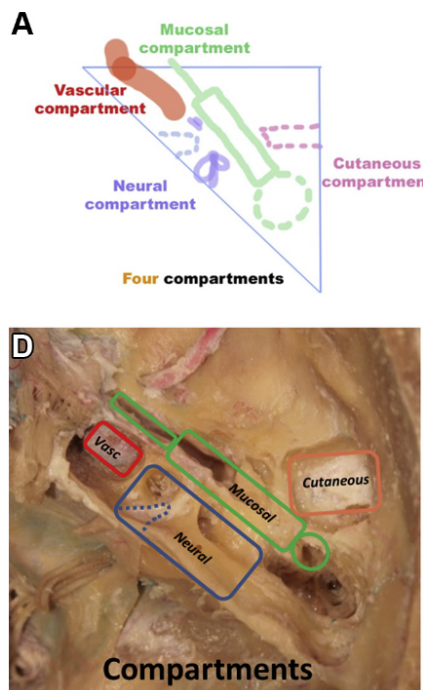


Figura 1.1-5 Applicazione del nuovo approccio compartimentale alla porzione petrosa dell'osso temporale di destra. Tawfik et al, (2019)

circostante struttura ossea, che ne rappresenterebbe il “contenitore osseo”. Il modello prevede l’osservazione della base cranica dall’alto, con individuazione dei compartimenti per sezione della superficie superiore della rocca e considerazione del compartimento mucosale quale asse di riferimento (il cosiddetto asse mucosale) attorno a cui si dispongono longitudinalmente e orizzontalmente le strutture di interesse. Il compartimento mucosale è definito dall’allineamento di tuba di Eustachio anteriormente, orecchio medio in posizione intermedia e antro mastoideo posteriormente. Risulta quindi essere costituito dalla successione di cavità “air filled” disposte anteromedialmente. Il compartimento cutaneo è formato dal condotto uditivo esterno, localizzato lateralmente alla linea mucosale, a livello dell’orecchio medio. Il compartimento neurale è costituito dalla capsula otica, mediale rispetto all’orecchio medio e contenente la coclea anteriormente e il vestibolo posteriormente. Coclea e vestibolo si pongono anteriormente e posteriormente al fondo del condotto uditivo interno e ricevono i nervi cocleare e vestibolare rispettivamente. Il compartimento vascolare è costituito dall’arteria carotide interna, che sbocca dal forame carotideo a livello della superficie inferiore della rocca petrosa, a seguito del decorso intrapetroso nel canale carotideo.

La disposizione dei compartimenti elencati avviene secondo due schemi definiti “X method” e “V method” che, rispettivamente, modellizzano la loro localizzazione secondo

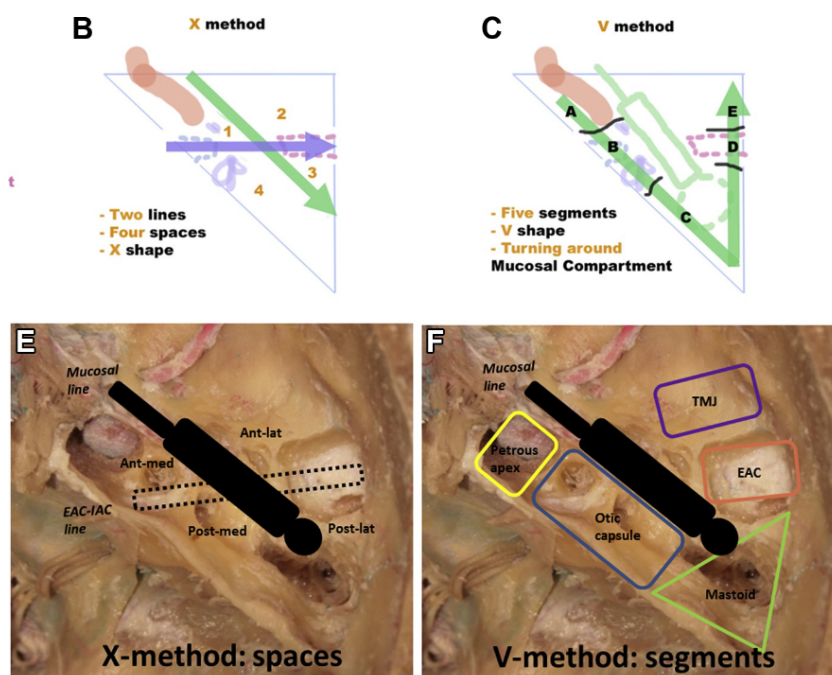


Figura 1.1-6
Rappresentazione degli schemi X method e V method (B e C) e la loro sovrapposizione degli su immagini di dissezione (E e F).
Tawfik et al (2019)

due linee (la linea mucosa e la linea EAC-IAC che la interseca) o secondo una linea singola a forma di V che circonda posteriormente il compartimento mucosale centrale.

In entrambi i casi, i modelli così delineati permettono la semplificazione e favoriscono la comprensione dell'architettura intrapetrosa. Si osservi come, in tale descrizione, l'orecchio medio si ponga sempre in posizione centrale a livello della rocca petrosa, in corrispondenza dell'intersezione tra asse mucosale e linea EAC-IAC.

Data l'organizzazione dei compartimenti appena descritta, significativo è il decorso del nervo faciale. Il VII n.c. è considerato parte del compartimento neurale. I suoi segmenti e rami contraggono rapporti con le pareti dell'orecchio medio e non superano mai l'asse mucosale. I segmenti meatali e labirintini si fanno progressivamente ascendenti, diventando più superficiali a livello della parete mediale dell'orecchio medio, a livello della quale si localizza il ganglio genicolato. La comprensione del decorso del nervo e dei rapporti con le altre strutture della piramide del temporale risulta utile ai fini della preservazione della sua funzione negli interventi condotti a livello del NA, in quanto i riferimenti indirizzano il chirurgo nel corso dell'operazione. In tal senso è essenziale il nervo grande petroso superficiale, il cui decorso pressoché parallelo alla linea mucosa può agevolmente orientare il chirurgo in merito all'asse di riferimento della rocca petrosa.

L'orecchio interno

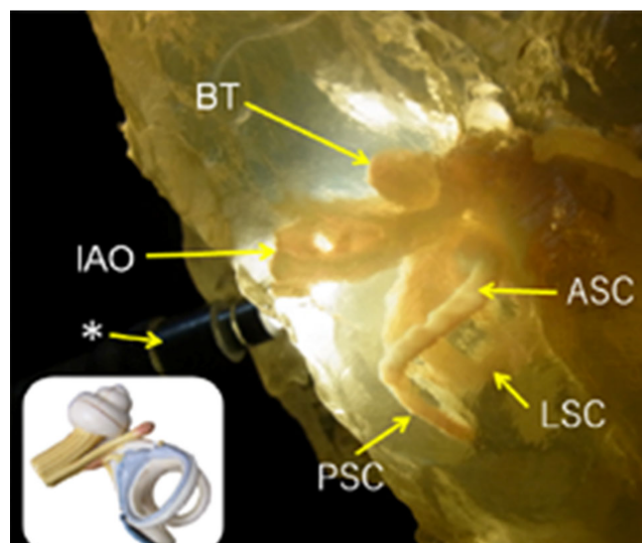


Figura 1.1-7 Transparent model of temporal bone and vestibulocochlear organ made by 3D printing. Suzuki et al

La piramide del temporale ospita le strutture dell'orecchio medio e interno. L'orecchio medio corrisponde alla cavità timpanica, una cavità localizzata nella porzione laterale della rocca petrosa ed al cui interno si trova la catena ossiculare, costituita da incudine, martello e staffa, che permette la trasmissione delle vibrazioni sonore dalla membrana timpanica alla finestra ovale. Quest'ultima rappresenta il punto di continuità tra orecchio medio e orecchio interno.

L'orecchio interno consta di due parti: il labirinto osseo, che definisce le cavità in cui si localizza la seconda porzione, il labirinto membranoso. La parte centrale del labirinto osseo è costituita da una cavità ovoidale, in cui si aprono i canali semicircolari ossei e l'acquedotto del vestibolo: I canali semicircolari, rappresentanti i due terzi di una circonferenza si aprono sul vestibolo con cinque orifizi, orientati nei tre piani dello spazio, costituiscono un sistema adatto alla rilevazione di accelerazioni angolari prodotte dalla rotazione della testa. La coclea è costituita, invece, da un canale osseo, spiraleggiante e avvolto attorno ad una struttura di forma conica detta modiolo, internamente suddiviso in 3 parti: scala vestibolare, scala media e scala timpanica⁴. La sua funzione è duplice: trasmettere le vibrazioni generate dalle onde sonore all'Organo del Corti e successivamente inoltrare l'informazione uditiva a livello centrale.

1.2 L'ANGOLO PONTOCEREBELLARE (APC)

Il termine “angolo ponto-cerebellare” (APC) fu introdotto nel 1902 da Hennenberg e Koch per indicare indistintamente con l’espressione “tumore dell’angolo ponto cerebellare”, tutte le neoplasie riscontrate nella regione così definita. Soltanto nel 1917, Cushing, studiata la diversa origine delle neoformazioni, introdusse il termine “tumore acustico” per indicare specificamente il NA, permettendone la distinzione dalle altre neoplasie della regione e ponendo l’accento sull’origine della lesione anziché sulla sua sede¹¹.

L’angolo ponto-cerebellare è definibile come una porzione della fossa cranica posteriore che in condizioni fisiologiche si configura come uno spazio più virtuale che reale. In presenza di quadri patologici di tipo espansivo, è invece osservabile un incremento delle sue dimensioni, a cui può associarsi l’insorgenza di quadri clinici di varia entità (da sfumati a progressivamente più gravi), derivanti dall’effetto compressivo sulle strutture presenti. Una neoformazione espansiva dell’APC determina, infatti, la sovversione dei delicati rapporti anatomotopografici del distretto, con l’alterazione funzionale dei nervi, dei vasi, del tronco encefalico, del cervelletto o del sistema circolatorio del liquor.

Topograficamente, l’APC è un’area triangolare delimitata:

- superiormente dai peduncoli cerebellari medi e in parte dal cervelletto;
- inferiormente dal corpo restiforme del bulbo (’origine del peduncolo cerebellare inferiore);
- postero-medialmente dal cervelletto (superficie antero-ventrale e parte del flocculo) e dal tronco cerebrale (ponte di Varolio);
- antero-lateralmente dalla dura madre che ricopre la faccia posteriore della rocca petrosa e in parte dal cervelletto (tonsilla e flocculo)^{5,12}.

Nell’APC, all’interno di una guaina mielinica comune, si osserva il decorso dei nervi faciale, intermedio e statoacustico, che, dopo l’emergenza a livello delle fossette retroolivare e sovraolivare del tronco, si dirigono antero-lateralmente per impegnarsi nel CUI. È presente, inoltre, il decorso dell’arteria cerebellare antero-inferiore (AICA), della postero inferiore (PICA), dell’uditiva interna e della vena petrosa.

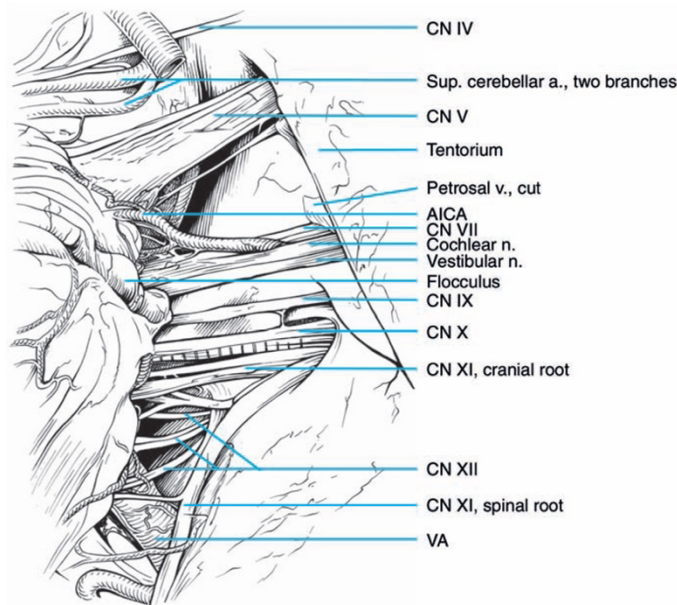
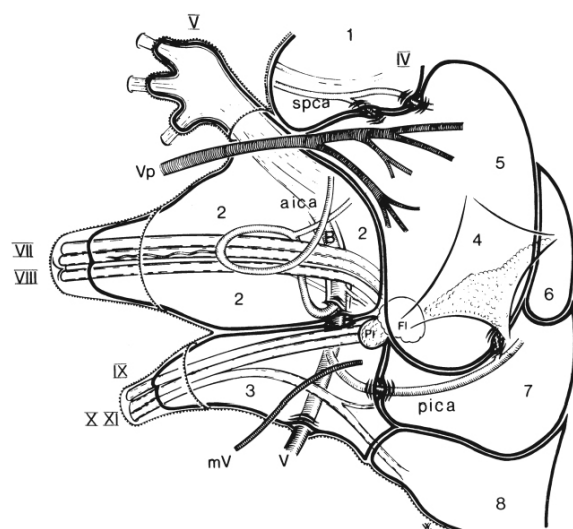


Figura 1.2-1 Visione postero laterale dell'Angolo Ponto Cerebellare. Microanatomy of cerebellopontine angle, neupsky.com

Per quanto riguarda lo spazio subaracnoideo, l'APC è occupato in prevalenza dalla cisterna cerebello-pontina superiore, con i nn V, VII e VIII, l'AICA e un tratto della basilare proveniente dalla cisterna pre-pontina. Lateralmente la cisterna si estende fino all'ingresso del canale uditivo interno ed all'esterno raggiunge il cavo di Meckel, posteriormente viene coperta dal lobo semilunare superiore e quadrangolare posteriore dell'emisfero cerebellare anteriore. Si osserva, inoltre, caudalmente la presenza della cisterna cerebello pontina inferiore, che accoglie le radici dei nervi IX-XII, più rostralmente, la giunzione tra ambiente cistern e cisterna quadrigemina

Figura 1.2-2 Cisterne dell'angolo pontocerebellare (da Yasargil et al, modificato) 1. Giunzione tra l'ambiente e la cisterna quadrigemina; 2. Cisterna cerebello-pontina superiore; 3. Cisterna cerebello-midollare laterale (cerebello-pontina inferiore); 4. Posizione del IV ventricolo con i plessi corioidei; 5. Cisterna cerebellare superiore; 6. Cisterna vermiana superiore; 7. Cisterna magna; 8. Spazio cervicale subaracnoideo.



1.3 SISTEMA ARTERIOSO DELL'APC

1.3.1. ARTERIA CEREBELLARE ANTERO-INFERIORE (AICA)

Nell'angolo pontocerebellare, in prossimità del pacchetto arterioso dello stato-acustico-faciale, decorre l'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA). L'arteria origina dalla parete laterale dell'arteria basilare, a livello del terzo inferiore, di norma come ramo singolo (72%) o, meno frequentemente, con due (26%) o tre (2%) rami arteriosi 12,13.

Si dirige postero-lateralmente, decorrendo intorno all'APC ed entrando in rapporto con il ponte e il forame di Luschka, ponendosi a contatto con il pacchetto stato-acustico-faciale (ovvero con i nervi abducente, faciale e stato-acustico), raggiungendo il peduncolo cerebellare medio, decorrendo lungo la fessura cerebello-pontina, per distribuirsi infine alla faccia inferiore/superficie petrosa degli emisferi cerebellari. Nel suo percorso circonda, quindi, il ponte (inviando rami ai nervi prima che impegnino il meato acustico interno) e, in prossimità del pacchetto acustico-faciale, si biforca dando origine a un ramo caudale e ad un ramo rostrale, preposte alla vascolarizzazione differenti aree cerebellari.

L'AICA viene convenzionalmente suddivisa in quattro segmenti, in relazione ai rapporti anatomici con le strutture contigue. In senso prossimo distale si riconoscono:

- segmento pontino anteriore
- segmento pontino laterale
- segmento peduncolo flocculare
- segmento corticale

Il segmento pontino laterale che decorre in prossimità del meato acustico interno è ulteriormente suddivisibile in sotto-segmenti detti “nerve related”, per via dello stretto rapporto con il pacchetto stato-acustico-faciale. Ciascuno dei sotto-segmenti può presentarsi singolo o doppio, con un'importante variabilità anatomica interindividuale¹³, dipendente dalla modalità di rapporti stabiliti da AICA con il fascio nervoso, ovvero con faciale-intermedio e vestibolococleare.

Nello specifico, si riconoscono le seguenti quattro parti¹⁴:

- premeatale: dall'origine a livello della basilare al bordo anteriore del meato acustico interno;
- meatale: tratto in prossimità del meato acustico interno; nel 56% dei casi l'arteria forma un loop a convessità laterale che può lambire (61%) od impegnarsi nel CUI (10%); la maggioranza dei loops meatali decorre su un piano orizzontale sopra o sotto i nervi, su un piano obliquo o verticale qualora il loop attraversi il pacchetto faciale-stato-acustico;
- loop subarcuato: in alcuni APC, il loop forma una seconda curva, dirigendosi verso la fossa subarcuata (una piccola depressione superolaterale al meato);
- postmeatale: distalmente ai nervi, decorre medialmente vascolarizzando il cervelletto ed il tronco encefalico; nell'80% dei casi è un tratto singolo, nel 20% è doppio per divisione del segmento meatale in due segmenti postmeatali.

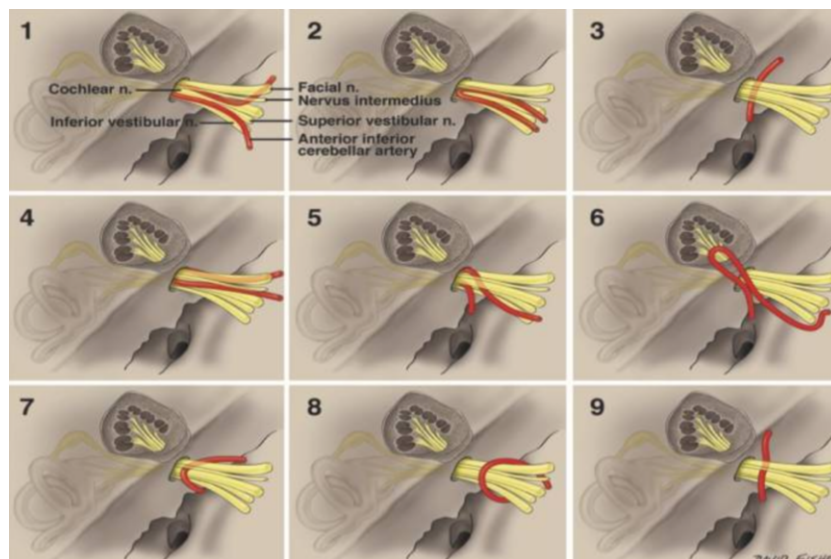


Figura 1.3-1 Le possibili configurazioni del segmento pontino-laterale dell'AICA a livello del meato acustico interno. (Iwanaga et al., 2017)

Lungo il suo decorso AICA emette rami collaterali. Dal segmento pontino anteriore originano rami per il plesso corioideo del forame di Luschka e rami ricorrenti per il nervo abducente. Dalla parte pontino laterale, ovvero la porzione nerve related, prendono origine:

- arteria labirintica (o uditiva interna): entra nel CUI insieme al nervo faciale ed al vestibolococleare, invia rami ai nervi, all'osso e alla dura, termina dando origine

alle arterie vestibolare, cocleare e cocleovestibolare; in alcuni casi origina direttamente dalla basilare (17%);

- arterie ricorrenti perforanti: decorrono verso il meato, fanno un loop nel meato, assumono decorso ricorrente portandosi a vascolarizzare la porzione extrameatale dei nervi faciale e cocleovestibolare, e tronco encefalico;
- arteria subarcuata: origina dal loop subarcuato, entra nel canale subarcuato per irrorare la rocca petrosa adiacente ai canali semicircolari ; talvolta origina dal CUI;
- arteria subarcuata-cerebellare; presenta origine in genere prossimale al loop meatale, passa inferiormente ai nervi del CUI e a livello della fossa subarcuata dà origine all'arteria subarcuata e si dirige al cervelletto.

La stretta relazione tra AICA e il pacchetto stato-acustico-faciale è rilevante per quanto concerne il conflitto neurovascolare e la sintomatologia associata, caratterizzata dal definirsi di quadri clinici emiatassia cerebellare, acufeni, ipoacusia¹³, vertigine centrale o periferica, nistagmo, alterazioni motorie o sensitive facciali e altri sintomi riconducibili a compressione a livello pontocerebellare.

1.3.2 ARTERIA CEREBELLARE POSTERO-INFERIORE (PICA)

L'arteria cerebellare inferiore posteriore (PICA) origina dall'arteria vertebrale all'altezza dell'estremo inferiore dell'oliva bulbare; risale tortuosamente sulla superficie laterale del midollo allungato, passando tra le radici dei nn. IX, X, XI fino a raggiungere il margine inferiore del ponte, incrociando a tale livello il peduncolo cerebellare inferiore, dividendosi infine in un ramo laterale (che si distribuisce all'emisfero cerebellare anastomizzandosi con i rami cerebellari della basilare) e un ramo mediale (che decorre tra l'emisfero cerebellare e la superficie ventrale del verme, irrorando in particolare quest'ultimo).

1.4 NERVI CRANICI DELL'APC

I nervi coinvolti dallo sviluppo del NA sono principalmente il nervo vestibolo-cocleare e il nervo faciale. Altri nervi localizzati nell'APC potenzialmente interessati da danno a seguito dello sviluppo della neoplasia e dell'effetto compressivo derivante dalla sua crescita sono i n.c. trigemino, abducente, glossofaringeo, vago e accessorio, compromessi dallo sviluppo della massa.



Figura 1.4-1 Visione ventrale del tronco encefalico con la sede di emergenza dei nervi cranici

1.4.1 NERVO VESTIBOLOCOLEARE, VIII n.c.

Il nervo vestibolococleare (anche detto stato-acustico o semplicemente acustico) è un nervo esclusivamente sensitivo, costituito da fibre sensitive somatiche speciali. Consta di due componenti, il nervo cocleare e il nervo vestibolare, preposti rispettivamente ad inoltrare a livello centrale le informazioni uditive e le informazioni relative a posizione e movimenti della testa nello spazio. I due contingenti di fibre che lo costituiscono, seppur differenti tra loro, sono deputati alla trasmissione dei segnali dall'orecchio interno all'encefalo.

L'origine apparente ha luogo dal solco bulbo-pontino, posteriormente al nervo faciale e davanti al peduncolo cerebellare inferiore. Le fibre del nervo vestibolare originano da

cellule bipolari del ganglio vestibolare (di Scarpa), posto nella parte laterale del meato acustico interno. Le fibre costituenti il contingente cocleare nascono anch'esse da cellule bipolari del ganglio spirale (di Corti), localizzato nel modiolo della chiocciola. Dal soma dei neuroni originano due assoni, uno centrifugo, diretto all'orecchio interno, e uno centripeto, che si dirige verso l'encefalo. Riunendosi, i due nervi costituiscono il nervo statoacustico. Gli assoni centripeti del nervo cocleare si riuniscono lungo il modiolo, formando il nervo cocleare che si impegnerà nel CUI, per unirsi e giustapporsi al nervo vestibolare a formare il nervo vestibolococleare, attraversante poi l'APC dirigendosi indietro, medialmente e in basso; a tale livello il nervo cocleare giacerà posterolateralmente al nervo vestibolare. Nel CUI decorre insieme al VII n.c. sd alla vena cerebellare superiore laterale.

Le fibre del nervo vestibolare penetrano nel nevrasso a livello della parte più laterale del solco bulbopontino e successivamente danno origine a rami ascendenti e discendenti, in parte terminanti nei nuclei vestibolari, in parte continuanti il proprio decorso nel peduncolo cerebellare inferiore fino al cervelletto. Le fibre del nervo cocleare, entrate nel tronco encefalico lateralmente rispetto al vestibolare, terminano in corrispondenza dei nuclei cocleare posteriore o dorsale, e cocleare anteriore o ventrale¹⁵. Il nucleo cocleare dorsale proietta, attraverso la stria acustica dorsale, al collicolo inferiore controlaterale, il ventrale proietta attraverso il corpo trapezoide o la stria acustica intermedia ai centri di trasmissione del complesso olivare superiore, o ai nuclei del lemnisco laterale, o al collicolo inferiore⁴.

Clinica del danno del nervo vestibolococleare¹⁶

La presenza di danno a livello del nervo cocleare può derivare dalla compromissione dell'apparato recettoriale, con sviluppo di sordità endococleare o, dalla compromissione del nervo stesso o della via centrale, con sviluppo di sordità retrococleare. Per investigare la sordità si adottano audiometria vocale, audiometria tonale, audiometria a potenziali evocati (AEP). La sordità retrococleare è tipica dello schwannoma vestibolare, che ne rappresenta la causa predominante.

Un danno al n.c. VIII comporta vertigine, disturbi dell'equilibrio e nistagmo. L'esame clinico del paziente individua segni neurologici quali deviazioni posturali, sintomi

cerebellari o coinvolgimento di altri nervi cranici. Può essere combinato con l'otoscopia, indagine finalizzata alla valutazione del nistagmo spontaneo o provocato (studio attuato con l'utilizzo del video-nistagmoscopio). Ogni nistagmo spontaneo è patologico, il nistagmo orizzontale che si riduce con lo sguardo fisso riflette danno periferico, il nistagmo verticale aumenta con lo sguardo fisso e riflette danno centrale.

1.4.2 IL NERVO FACIALE (VII n.c.)

Il nervo faciale, ovvero il VII nervo cranico, è un nervo misto formato da due componenti: il nervo faciale propriamente detto ed il nervo intermedio di Wrisberg. Esso assume un'importanza centrale nella trattazione degli schwannomi vestibolari per la vicinanza anatomica con l'VIII n.c. presentata a livello dell'APC. La preservazione dell'integrità e della funzione del faciale rappresenta una delle principali sfide degli interventi di exeresi dello schwannoma vestibolare.

Le fibre che costituiscono il VII n.c. possono essere classificate in:

- fibre motrici somatiche branchiali: originano dal nucleo motore del faciale e innervano principalmente i muscoli mimici;
- fibre motrici viscerali: originano dal nucleo salivatorio superiore, si interrompono nei gangli sfenopalatino e sottomandibolare da cui si dipartono fibre postgangliari distribuite alla ghiandola lacrimale, alla sottoandibolare e sottolinguale;
- fibre sensitive somatiche generali esteroceettive: originano da neuroni pseudounipolari contenuti nel ganglio genicolato, situato nel ginocchio del canale del faciale, si portano ad innervare la cute della conca del padiglione auricolare;
- fibre sensitive viscerali generali: dal ganglio genicolato, raccolgono la sensibilità della mucosa dell'orecchio medio e della volta della faringe;
- fibre sensitive viscerali speciali: dal ganglio genicolato, raccolgono la sensibilità gustativa dei due terzi anteriori della lingua, e raggiungono il nucleo gustativo con prolungamenti centripeti penetrati nel tronco.

La componente p.d. del faciale è un nervo motore somatico che origina dal nucleo motore localizzato nel ponte e innerva i muscoli mimici del collo e del volto. La metà superiore

del nucleo innerva la metà inferiore della faccia, l'inferiore la metà superiore. Un danno a tale componente del nervo faciale comporta deficit paresici dell'emivolto omolaterale.

Il nervo intermedio di Wrisberg è un nervo misto, dato da una componente motrice viscerale e da componenti sensitive viscerali speciali e somatiche generali esteroceettive. Consta delle fibre afferenti che raccolgono la sensibilità tattile e gustativa dalla cavità orale e la sensibilità somatica dalla cute dell'orecchio esterno (compresa la membrana timpanica) e che originano nel ganglio genicolato per scaricare sul nucleo del tratto solitario. Le fibre efferenti portano stimoli secretori alle ghiandole sottolinguale, sottomandibolare e lacrimale, alle ghiandole della mucosa nasale e del velo del palato; originano dal nucleo salivatorio superiore del ponte e terminano nei gangli parasimpatici localizzati in prossimità delle ghiandole.

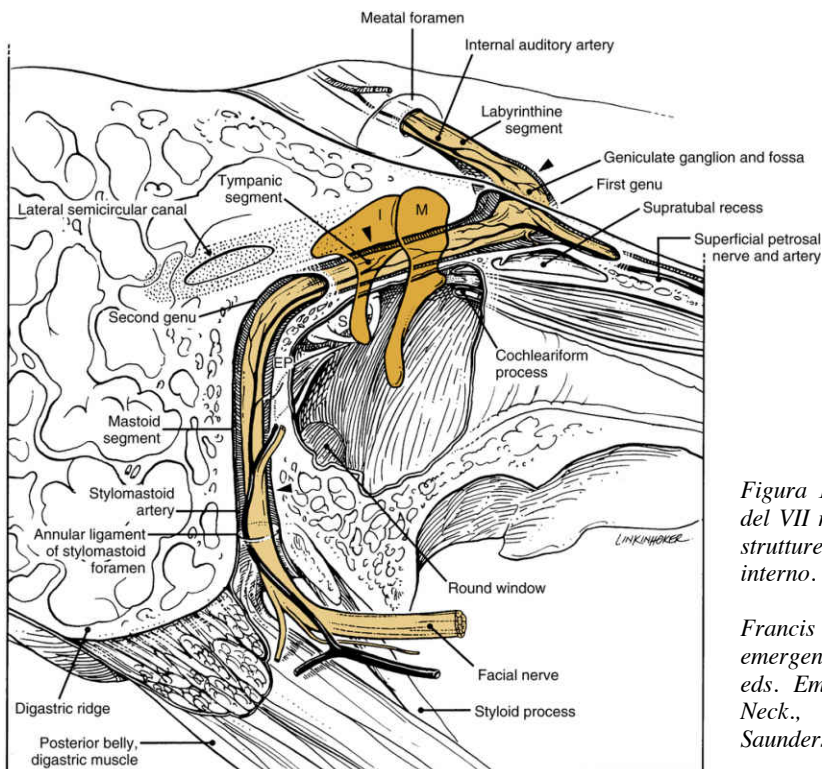


Figura 1.4-2 Decorso intratemporale del VII n.c. e rapporti stabiliti con le strutture dell'orecchio medio ed interno.

Francis HW. Facial nerve emergencies. In Eisele D, McQuone S, eds. Emergencies of the Head and Neck., 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015,

Il decorso del VII n.c. si articola nei tratti endocranico e intratemporale, ai quali si porrà attenzione ai fini della comprensione dei rapporti con l'VIII n.c., e nel tratto extratemporale, successivo alla sua fuoriuscita dal forame stilomastoideo. Le due componenti del faciale emergono separatamente a livello della fossetta retro-olivare, l'intermedio lateralmente al faciale p.d. Dopo essersi uniti a formare il VII n.c, decorrono

rostralmente e lateralmente, attraversando l'APC, avvolti in una guaina mielinica comune al vestibolococleare, incrociando il seno petroso inferiore, passando in prossimità dei peduncoli cerebrali medi e del flocculo del cervelletto, e impegnando infine il meato acustico interno. A livello del CUI il nervo faciale si porrà anteriormente e superiormente allo statoacustico e alle sue ramificazioni e manterrà la caratteristica forma tubolare per tutto il proprio decorso. L'VIII n.c. occuperà invece la porzione posteriore e inferiore del canale, presentando una variazione della sua sezione, da tubolare inizialmente a incavata a doccia sul versante superiore nella porzione intermedia del CUI, così da accogliere il faciale. L'VIII n.c. si dividerà in seguito, nella porzione più laterale del condotto (a ca 3-4 mm dal fondo) nei nervi cocleare e vestibolare, che si biforcherà successivamente nei nervi vestibolare superiore e vestibolare inferiore. Il decorso dei nervi è accompagnato dalle vene e dalle arterie uditive interne.

Giunto al termine del CUI, a livello dello iato posto nella zona anterosuperiore del fondo, il VII n.c. entra nel canale del faciale e si dirige antero-lateralmente proseguendo per circa 4mm, mantenendo la direzione presentata all'interno del CUI (perpendicolare all'asse della piramide) e passando tra chiocciola e vestibolo. In seguito, percorre il secondo tratto del canale del faciale (parallelo all'asse della piramide), compie una brusca curva, il cosiddetto ginocchio, e si dirige postero-lateralmente per circa 10mm; dopodiché curva delicatamente, diventa verticale e dopo altri 10mm, raggiunge il forame stilomastoideo dell'osso temporale, diventando extracranico. Dopo avere emesso i rami collaterali intrapetrosi, esce dal forame stilomastoideo, decorre in avanti, attraversa la parotide, incrocia il processo stiloideo, la vena retromandibolare e l'arteria carotide esterna e, subito al di dietro del collo mandibolare, si divide nei rami terminali, che divergono per sfioccarsi in rami secondari che si anastomizzano generando il plesso parotideo, da cui si distaccano i rami che emergono dalla parotide per distribuirsi ai muscoli mimici.

È osservabile una certa variabilità dei rapporti intratemporali descritti, in particolare a livello della porzione mediale del CUI (suddivisibile in una porzione mediale, intermedia e laterale). Si osserva inoltre che, percorrendo il CUI, i nervi faciale e statoacustico siano interessati da una rotazione relativa, a destra in senso antiorario e a sinistra in senso orario.

Studi condotti al SEM (Scanning Electron Microscopy) hanno messo in evidenza la presenza di connessioni nervose tra il nervo faciale e i nervi vestibolare superiore e inferiore, e tra il nervo vestibolare inferiore ed il nervo cocleare. Non sono state descritte anastomosi tra i nervi cocleare e faciale.

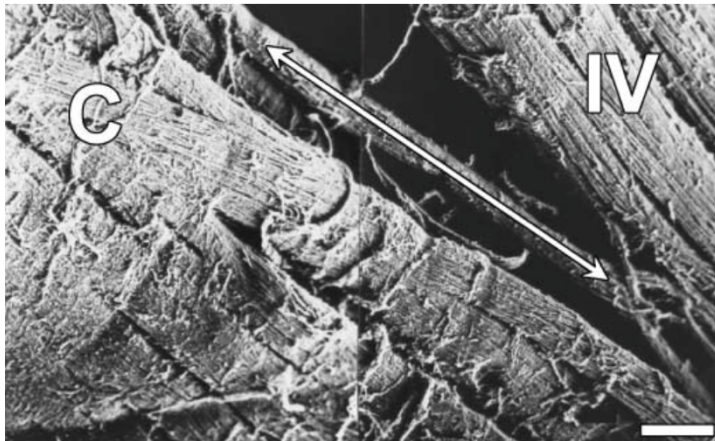


Figura 1.4-3 Schema relativo alle connessioni tra i nervi VII e VIII nel CUI.

Ne consegue che nervo faciale e nervo statoacustico non rappresentino due entità a sé stanti ma interconnesse. Tali connessioni permettono di comprendere evidenze cliniche non altrimenti spiegabili, quali l'inattesa alterazione della funzione del nervo vestibolare in caso di paralisi del facciale o la persistenza di tinnito in seguito all'intervento di neurotomia cocleare selettiva per il trattamento dei casi di tinnito intrattabile.

1.4.3 ALTRI NERVI DELL'APC

Il nervo trigemino (V nervo cranico) è un nervo misto somatico, prevalentemente sensitivo. Costituito da fibre efferenti motrici somatiche branchiali, che originano dal nucleo motore del trigemino (nucleo masticatore) e si distribuiscono ai muscoli masticatori. Le fibre afferenti somatiche generali propriocettive, originano da neuroni pseudounipolari contenuti nel nucleo mesencefalico del trigemino e terminano nel nucleo spinale del trigemino. Le fibre sensitive somatiche generali esteroceettive originano dai neuroni pseudounipolari contenuti nel ganglio di Gasser in corrispondenza dell'apice del temporale. Raccolgono la sensibilità esteroceettiva della faccia e delle cavità orale e nasale, inviano prolungamenti centripeti nel ponte terminando nei nuclei sensitivi del trigemino. Le radici emergono dalla faccia ventrale del ponte, al confine con la superficie laterale

del peduncolo cerebellare medio, e si riuniscono in due radici: la radix major, costituita da fibre sensitive somatiche generali esteroceettive, originate dai neuroni pseudounipolari del ganglio di gasser, e raggiunge la superficie postero mediale concava del ganglio stesso; e la radix minor, costituita dalle fibre motrici somatiche branchiali e dalle sensitive somatiche generali propriocettive. Lesioni o sofferenza trigeminale si caratterizzano per formicolii, parestesie o nevralgie.

Il nervo abducente (il VI nervo cranico) è un nervo motore somatico preposto all'innervazione del muscolo retto laterale del bulbo oculare. Le fibre efferenti motrici somatiche originate dal nucleo dell'abducente emergono dal tronco ventralmente a livello del solco bulbo pontino e penetrano in un canale arciforme, attraversano il plesso venoso basilare e del seno cavernoso. Per raggiungere infine la cavità orbitaria attraverso la fessura orbitaria superiore. Essendo il muscolo responsabile del movimento orizzontale degli occhi, una sua lesione altera l'abduzione.

Il nervo glossofaringeo (IX nervo cranico) è un nervo misto, le cui fibre sensitive originano da un ganglio superiore e da un ganglio inferiore petroso, a livello della fossetta petrosa della faccia inferiore della rocca del temporale, all'uscita del forame giugulare. Le fibre sensitive accolgono la sensibilità della faringe e del terzo posteriore della lingua. Veicolano l'informazione sensitiva gustativa. Le fibre motorie innervano il muscolo stilo-faringeo. L'emergenza delle radicole del nervo ha luogo nella porzione superiore del solco laterale posteriore del bulbo, sotto il nervo vestibolococleare e sopra il nervo vago vago. Il nervo decorre sotto il flocculo in una guaina aracnoideale comune a vago e accessorio, delimitante la cisterna cerebello-pontina inferiore; raggiunto il forame giugulare, lo attraversa diventando extracranico.

Il nervo vago (X nervo cranico.) è un nervo misto. Le fibre sensitive viscerali originano da due gangli, giugulare e nodoso, a livello del forame giugulare e raccolgono informazioni viscerali e somatiche da un ampio territorio che dalla base cranica si estende alla cavità addominale e corrisponde al territorio di innervazione del parasimpatico, le cui fibre accompagnano le sensitive. Alle due componenti viscerali, si accosta l'innervazione motoria somatica dei muscoli di palato, faringe, laringe ed esofago prossimale. Il vago

origina dal solco laterale posteriore del bulbo tra le emergenze dei nervi glossofaringeo e accessorio.

Un danno riguardante i nervi glossofaringeo e vago è rilevabile considerando alterazioni della deglutizione, della fonazione, della sensibilità gustativa e dalla presenza di alcuni riflessi.

Il nervo accessorio (XI nervo cranico) consta di due porzioni: il n. accessorio spinale e il n. accessorio del vago: il primo, motorio somatico, emergente dal cordone laterale del midollo e innervante i muscoli sternocleidomastoideo e trapezio; il secondo, emergente dal bulbo inferiormente al vago, si riunisce all'accessorio spinale per seguire il decorso dei nervi IX e X.

Il nervo ipoglosso (XII n.c.) è un nervo motore somatico innervante i muscoli della lingua con fibre proprie e i muscoli genioioidei e sottoioidei con fibre di anastomosi spinali. Origina dal solco laterale anteriore del bulbo, fra la piramide e l'oliva: le radicole decorrono all'interno della cisterna cerebello-pontina inferiore penetrano nel canale dell'ipoglosso. Deficit a carico di questo nervo causano principalmente alterazioni della motricità della lingua.

2. IL NEURINOMA DELL’VIII n.c.

2.1 DEFINIZIONE, FATTORI DI RISCHIO, EPIDEMIOLOGIA

Lo Schwannoma è una neoplasia dei nervi periferici a carattere prevalentemente benigno, che si origina dalle cellule di Schwann e presenta un comportamento biologico incerto. Sono talvolta osservabili aspetti istologici di malignità, ovvero alto numero di mitosi ed atipie cellulari, per quanto gli schwannomi maligni incidano per il solo 2% dei casi totali¹².

La localizzazione più frequente degli schwannomi è rappresentata dai nervi cranici e del collo, con percentuali che oscillano tra il 25 e il 45%. La seconda localizzazione per frequenza è relativa alla superficie ventrale degli arti superiori. Solo i nervi ottico e olfattorio sono esenti dallo sviluppo della neoplasia, la quale si localizza con maggiore frequenza a livello del nervo acustico.

Il neurinoma dell’acustico (NA), anche definito schwannoma vestibolare, è un tumore endocranico benigno, a partenza dalle cellule di Schwann del nervo vestibolococleare (VIII nervo cranico). Esso rappresenta l’5-10% dei tumori intracranici, il 25-33% delle neoplasie della fossa cranica posteriore ed è la neoplasia più frequentemente osservata nell’angolo ponto-cerebellare (APC), rappresentando l’75-86% delle masse riscontrate in tale sede ¹

Osservata la frequenza dello NA, ci si chiede il motivo per il quale la neoplasia tenda con maggiore frequenza a comparire proprio a partire dal nervo vestibolare. Si osserva che sia il nervo vestibolare che il ganglio tendano ad una iperproduzione di cellule di Schwann. Si è inoltre verificato che i tumori di questo tipo repertati più precocemente all’interno del CUI prendono origine dalla porzione vestibolare dell’VIII, superiore o inferiore, a livello della zona di passaggio tra il rivestimento mielinico centrale e quello periferico, detta transition zone o anche Obersteiner-Redlich Zone¹⁷. Tale ipotesi è stata messa in dubbio da altri autori in seguito al riscontro dell’originarsi della neoplasia da tutta la porzione distale del nervo senza preferenza di sede ¹⁷.

È opportuno distinguere i casi di neurinoma in sporadici e associati a sindromi quali la Neurofibromatosi di tipo 2, malattia rara di tipo genetico, autosomica dominante, la cui incidenza è stimata pari a 1 ogni 25 000 con una penetranza del 95%. La condizione si caratterizza per una predisposizione del soggetto a sviluppare schwannomi di dimensioni maggiori che interessano entrambi i nervi cranici VII (in prevalenza) e meningiomi multipli ed è data dalla mutazione del gene NF2 (che verrà descritto in seguito). La patologia si associa ad elevata morbilità, dati gli effetti compressive delle masse a livello intracranico e intraspinale, e a morte precoce del soggetto. Il trattamento è chirurgico e nei pazienti con mutazione di NF2 può implicare la somministrazione di Bevacizumab¹⁸.

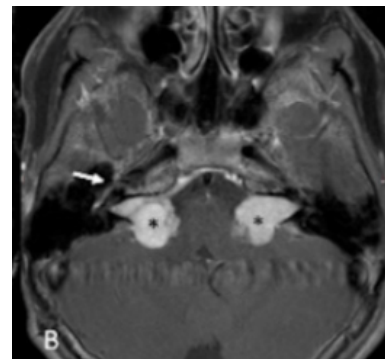
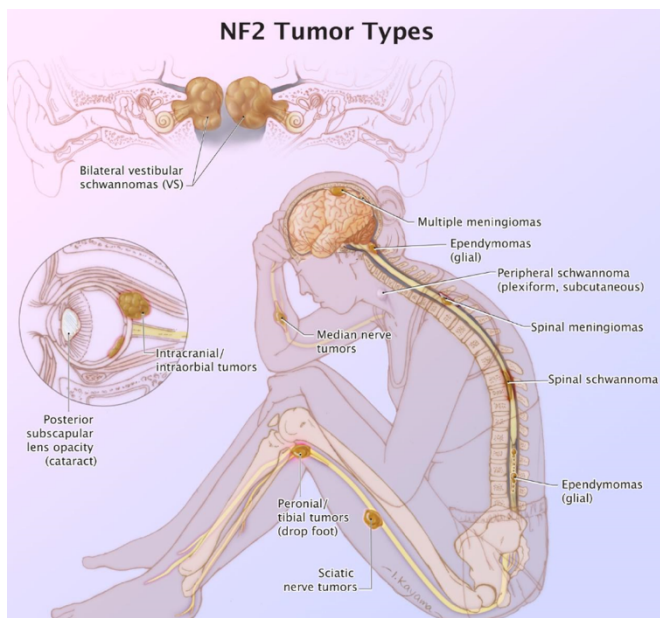


Figura 2.1-1 A sinistra, schema illustrativo delle principali sedi di sviluppo neoplastico nel paziente NF2; sopra, immagine di risonanza di NA bilaterale in paziente affetto dalla sindrome (Bachir et al, 2021)

Epidemiologia

Il NA rappresenta il 6/8 % dei tumori endocranici e si configura come il tumore più frequentemente riscontrabile nell'APC, costituendo l'85% del totale delle masse in tale sede¹. Il riscontro di una massa a livello dell'APC rende necessaria la diagnosi differenziale tra NA e altre neoformazioni, quali il meningioma (seconda massa per frequenza dell'APC, corrispondente al 10% dei casi), i tumori epidermoidi (6%), le cisti aracnoidali e i lipomi (formazioni molto rare).

Il NA colpisce le fasce di età che vanno dalla terza alla settima decade, con un picco compreso tra i 40 e i 60 anni ed età media di 55 anni; non si osserva prevalenza in uno dei due sessi. Secondo i dati rilevati dallo studio di Babu et al. (2013) l'incidenza di NA nella popolazione USA si attesta a circa 1,2 casi per 100000 abitanti per anno e nel caso dei soggetti Caucasici si approssima a 1,3/100000/anno. È riscontrata, inoltre, ampia variabilità geografica e interetnica, in relazione alle quali l'incidenza a livello mondiale può variare da 1 a 20 casi per 100 000 abitanti/anno¹⁹. Studi più recenti hanno stimato un range di variabilità del valore ridotto rispetto a quanto emerso dallo studio di Babu et al., compreso tra 0,3 e 2,3 casi per 100 000 abitanti per anno²⁰, che considereremo come riferimento in questa trattazione.

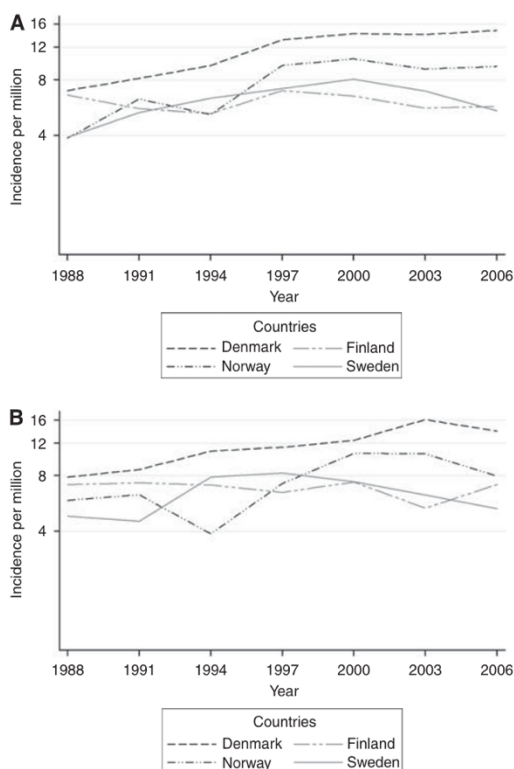


Figura 2.1-2 distribuzione dell'incidenza standardizzata per l'età dei pazienti, dal 1988 al 2006 nelle popolazioni scandinave, in base al sesso: A) Maschi; B) Femmine

È comunque possibile affermare si stia assistendo ad un progressivo incremento dell'incidenza dei neurinomi dell'acustico, e ciò è in parte riconducibile ad un miglioramento delle metodiche diagnostiche. Lo studio eseguito da Lajavaara et al (2011)²¹ realizzato in Danimarca sulla base dei dati del registro nazionale riguardante i neurinomi dell'acustico, rileva un incremento dell'incidenza nel periodo compreso tra il 1957 e il 2004: dall'incidenza di 5,4 neoplasie per milione di abitanti per anno tra il 1957 e il 1976 si è avuta negli anni una progressiva crescita con il raggiungimento di valori di incidenza pari a 23 schwannomi per milione di abitanti per anno nel 2004, con successiva diminuzione a 19 casi l'anno nei successivi quattro anni, successivamente mantenuta nel tempo.

Il miglioramento delle tecniche di imaging, oltre a determinare un aumento dell'incidenza della condizione, ha permesso l'individuazione di neoplasie precedentemente non

rilevabili, quali i piccoli neurinomi intracanalari privi di estensione extrameatale. Si è osservato, quindi, un cambiamento nella distribuzione delle dimensioni dei neurinomi diagnosticati, con una sempre maggiore percentuale di masse di dimensioni medio-piccole (i neurinomi intracanalari ad oggi diagnosticati rappresentano circa il 50% del totale) e riduzione della quota di masse di dimensioni maggiori²².

2.2 ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

Il neurinoma è una neoplasia originante dalle cellule di Schwann. Per questo motivo sarebbe più opportuno definirla adottando il termine “schwannoma”, per quanto in ambito clinico sia abitudine comune riferirsi al tumore come neurinoma dell’acustico. Macroscopicamente si presenta caratterizzata da una capsula di clivaggio, vede l’interessamento di uno solo o due fascicoli del nervo, con dislocazione dei fascicoli non coinvolti, senza che essi siano infiltrati. In ciò si differenzia dal neurofibroma, anch’esso una neoplasia a partenza dalle cellule di schwann ma non capsulato e coinvolgente la quasi totalità dei fascicoli nervosi, insinuandosi tra le fibre infiltrandole, con possibile trasformazione maligna nel 10/15% dei casi¹².

All’esame macroscopico il NA si presenta di colorito bianco-giallastro. All’esame istologico la morfologia e l’ordinamento delle cellule tumorali può evidenziare due classiche tipologie microscopiche cellulari, definite le cellule di tipo A di Antoni, e le cellule di tipo B di Antoni^{12,23}:

- le tipo A di Antoni si presentano con scarso stroma interposto ed aree ad elevata cellularità, aspetto allungato, con nuclei disposti a palizzata, e organizzazione in fascicoli intrecciati di cellule fusiformi e cellule eosinofile, chiamati noduli o corpi di Verocay;
- le tipo B di Antoni sono cellule globose, polimorfe, con nuclei ovali e contorni regolari, circondate da tessuto connettivo lasso, dato l’abbondante stroma di natura mixoide; la cellularità è decisamente minore, senza la tipica disposizione a fasci e a palizzata.

Le due forme classiche possono coesistere in aree differenti dello stesso tumore, con estensione variabile; coesistono con frequenza aree di necrosi e di degenerazione lipidica e cistica.

Dal punto di vista anatomico, il Neurinoma dell'Acustico può svilupparsi dalla porzione intracanalare del nervo, aggettandosi successivamente oltre il meato acustico interno, per poi accrescersi nell'angolo ponto-cerebellare. La tendenza all'accrescimento del NA è scarsa e caratterizzata dalla tendenza al mantenimento delle dimensioni rilevate all'esordio dimensioni dopo il suo esordio anche se è possibile constatare una tendenza alla loro crescita che oscilla da 1 a 3 mm all'anno o addirittura superiore, in caso di interessamento della massa da processi degenerativi²⁴.

2.3 LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO

Gli studi sul neurinoma dell'acustico sono inquadrabili nel contesto più ampio degli studi molecolari dei tumori della base cranica. Negli ultimi anni si è riscontrato uno sviluppo sostanziale delle conoscenze di biologia molecolare applicate alle scienze oncologiche, favorito dall'esigenza di individuare nuove modalità terapeutiche in grado di sostituire o integrare le modalità tradizionali²⁵

In generale, la patogenesi molecolare dei tumori della base cranica si considera basata sulla "Two Hits Hypotesis" di Knudson²⁶, delineata nel 1971, per la quale la tumorigenesi della maggior parte dei tumori della base cranica necessita dell'inattivazione, a livello cromosomico, di entrambi gli alleli codificanti per uno specifico oncosoppressore. La teoria distingue le forme sporadiche dalle forme familiari. Nelle prime, i pazienti che sviluppano neurinoma presentano sin dalla nascita la mutazione che rende inattivato uno dei due alleli del gene del soppressore tumorale. Nelle seconde, invece, il soggetto non presenta mutazioni congenite a livello degli alleli, e, affinché ne abbia luogo l'inattivazione, è necessario che si verifichino entrambi gli "hit" nella stessa linea cellulare, responsabile dello sviluppo della neoplasia (il che rappresenta un evento piuttosto raro nella popolazione generale).

Gli studi molecolari relativi alla biologia molecolare dei tumori della base cranica²⁵ hanno riguardato in particolare il neurinoma dell'acustico, sia nella forma unilaterale sporadica

che nella forma bilaterale, che si presenta nel contesto della neurofibromatosi (NF), costituente un paradigma clinico. Il gene interessato dalla mutazione in entrambe le forme è rappresentato dal gene NF2 (NF2 g), condificante per MERLIN o schwannomin, proteina che agisce come soppressore tumorale e mediatore dell'inibizione cellulare da contatto. La mutazione di NF2g è osservabile non solo a livello dei neurinomi dell'acustico ma anche in meningiomi e, occasionalmente, nei mesoteliomi^{27,28}.

Il gene NF2-g²⁹ consta di 17 esoni, si localizza sul cromosoma 22, locus 22q12.2, codifica per una proteina di 595 aa, che condivide omologia strutturale e funzionale con la superfamiglia delle “proteine eritrocitarie 4.1” e, più nello specifico, con le proteine della “ERM family” (ovvero Ezrina, Radixina, Talina e Moesina), da cui il nome M.E.R.L.I.N. (acronimo di Moesin Ezrin Radixin Like Protein). Ulteriori aree di interesse sede di potenziale danno sono localizzate a livello del cromosoma 9 (locus 9q34) nel 10% dei casi osservati, e sul braccio lungo del cromosoma 17 nel 5%.

MERLIN è composta da una regione N-terminale (“*FERM region*” o “*FERM domain*”) e una C-terminale (“*C-term domain*”), unite da una porzione detta “*α-Helical domain*”. La proteina funge da mediatore intracellulare di segnali extracellulari³⁰, nella forma attiva agisce da soppressore della proliferazione cellulare. La molecola MERLIN si può presentare in due conformazioni:

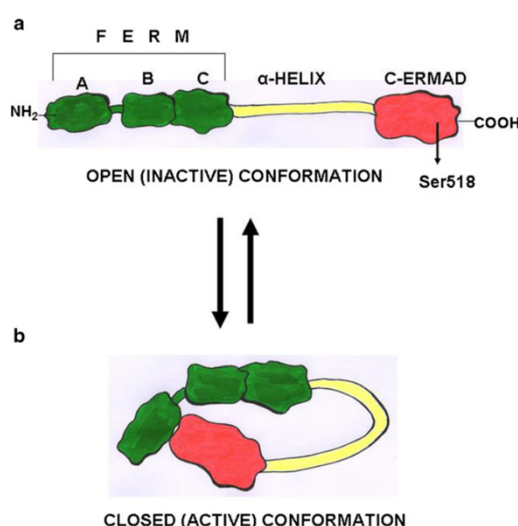


Figura 2.3-1 Rappresentazione di MERLIN nelle sue due possibili conformazioni: a) forma inattiva; b) forma attiva.

- una conformazione chiusa, ripiegata, funzionalmente attiva (defosforilata), ad azione inibitoria della crescita cellulare;

- una conformazione aperta, rettilinea, funzionalmente inattiva (fosforilata), responsabile di proliferazione e tumorigenesi.

Il passaggio da una conformazione all'altra consegue a fosforilazione/defosforilazione del residuo Ser518: qualora defosforilato, la molecola si presenterà ripiegata a livello dell'Helical domain, con formazione di legami tra N-ERMAD e C-ERMAD stabilizzante la configurazione. Nella conformazione rettilinea fosforilata, l'Helical domain sarà rettilineo e i domini N-ERMAD e C-ERMAD, interagendo, daranno origine a dimeri di MERLIN. È dunque intuibile come l'effetto finale della proteina a livello cellulare sia dato dalla proporzione relativa delle due forme, fosforilata o defosforilata, conseguente al prevalere a livello intracellulare delle cascate di trasduzione mediate da segnali extracellulari (quali adesione intercellulare, adesione alla matrice, assenza di fattori di crescita o esposizione all'acido ialuronico) che portano ad attivare MYPT1, ad attività fosfatase, o determinanti l'attivazione della via mediata dalle chinasi PAK, implicanti la perdita della normale funzione oncosoppressiva di MERLIN.

MERLIN ha, quindi, un ruolo complesso nella regolazione dei maggiori pathways intracellulari preposti al controllo della proliferazione cellulare. Per questo è sufficiente la mutazione del gene a dare tumorigenesi. Per inquadrare le funzioni di MERLIN, è opportuno procedere schematizzando l'attività della proteina come segue:

- regolazione dell'adesione intercellulare e dell'inibizione da contatto, per azione quale intermediario tra proteine citoscheletriche e membrana plasmatica;
- soppressione tumorale e regolazione dell'attività proliferativa cellulare, con riscontro sperimentale dell'arresto del ciclo cellulare alle fasi G0/G1 ed incremento dell'apoptosi (mediante inibizione di Rac-1)³¹;
- regolazione del ciclo cellulare, mediata da due percorsi molecolari, il percorso che vede implicata "pRb-CDK", strettamente interagente con MERLIN nel controllo della progressione dalla fase G1 alla fase S, ed il percorso "PI3K/Akt/mTOR";
- implicazione nei processi di neoangiogenesi, con regolazione negativa dell'attività di VEGF.

Sulla base della variabilità clinica osservata nei pazienti affetti, è inoltre ipotizzabile l'esistenza di correlazione tra specifiche mutazioni del gene NF2 e l'espressione clinica del NA e di altri tumori NF2-g-associati. In particolare, nella Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) sono state stabilite delle evidenti associazioni: le forme cliniche severe (NF2 severa) sono associate a *delezione cromosomica*, con conseguente sintesi di proteine tronche e assenza di funzione. Le forme cliniche meno severe (NF2 lieve) si caratterizzano per mutazioni geniche di tipo *missense* o *small-in frame*. Tale categorizzazione non è assoluta: anche mutazioni *missense* che hanno effetti su aa localizzati a livello del sito attivo della proteina, o in altre porzioni funzionalmente rilevanti, possono portare ad assenza di funzione e determinare lo sviluppo di forme severe. Esiste quindi una notevole variabilità ed eterogeneità clinica, determinata anche dal fenomeno del mosaicismo che parrebbe spiegare anche i numerosi casi di NF2 non familiare (pari a ca il 50/85% degli affetti).

Per quanto concerne le forme sporadiche, si osserva la perdita del braccio lungo del cromosoma 22 in oltre il 45% dei neurinomi. La maggioranza delle mutazioni identificate dà origine a proteine “tronche”, mancanti dell'estremità C terminale.

La definizione dei pattern molecolari alterati nello sviluppo del NA ha reso possibile l'individuazione di possibili bersagli terapeutici e lo sviluppo di farmaci a bersaglio molecolare candidabili al trattamento dello schwannoma vestibolare. Nello specifico, i target dei possibili approcci terapeutici sono rappresentati da:

- il recettore di VEGF, VEGF-R, targettato da Bevacizumab, un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, funzionale nel trattamento delle neoplasie che esprimano elevati livelli del recettore;
- EGF-R, target molecolare di Erlotinib, inibitore orale del recettore tyr-K, con effetto citostatico dimostrato da studi clinici; si ricorda anche Lapatinib, doppio inibitore agente su ErbB2 e su HER2;
- ErbB2 ed ErbB3, bersaglio molecolare di Trastuzumab, avente effetto inibitorio della crescita tumorale;
- PDGF receptors/c-KIT.

2.4 PROFILO CLINICO

Il NA presenta notevole variabilità clinica e nelle fasi iniziali è spesso asintomatico o si associa a manifestazioni cliniche lievi. In genere la diagnosi della condizione ha luogo in seguito alla comparsa di sintomi otologici o neurologici, meno frequentemente avviene incidentalmente (in proposito la letteratura stima la prevalenza delle diagnosi incidentali compresa tra 0 e 2,4%- schmidt). La maggioranza dei neurinomi diagnosticati incidentalmente risultano essere di piccole dimensioni, con sintomatologia minima associata e decorso di malattia favorevole. La gestione del paziente è quindi conservativa, del tipo wait and scan, con esecuzione di MRI e valutazione clinica periodiche.

In presenza di sintomatologia, i sintomi otologici sono i più comuni e includono ipoacusia progressiva, tinnito unilaterale e vertigine. I sintomi neurologici hanno riscontro meno frequente, sono associati a danno a livello dei nervi faciale e trigemino ed al presentarsi di cefalea e idrocefalo³². Si osservano nelle fasi avanzate della storia naturale della neoplasia, attualmente di raro riscontro, data l'evoluzione delle tecniche di imaging e la possibilità di diagnosi precoce (ciò rende ragione del loro meno comune riscontro rispetto ai sintomi otologici).

Recenti dati epidemiologici confermano che la maggioranza dei pazienti mostra ipoacusia neurosensoriale (94%) e tinnito (83%). La frequenza di vertigine e instabilità varia ampiamente, interessando dal 17 al 75% dei pazienti, ma si suppone tali dati siano sottostimati³³.

Secondo lo studio condotto da Foley et al., al momento della diagnosi i NA possono essere classificati in relazione alle dimensioni in 3 gruppi; si osserva una prevalenza di tumori di dimensioni inferiori a 1,5 cm alla diagnosi (rappresentanti il 48% dei totali data la casistica di riferimento). Si riscontra un incremento di tumori di piccole dimensioni alla diagnosi, con riduzione di anno in anno dei tumori di dimensioni superiori ai 2,5 cm (in linea con il minore frequente riscontro di sintomi neurologici).

In generale, la storia naturale dello schwannoma vestibolare presenta un'evoluzione caratterizzata dalla progressiva compromissione delle strutture nervose del CUI e dell'APC, ed è convenzionalmente schematizzata in 3 fasi (lo schematismo ha la finalità

di favorire la comprensione del quadro clinico piuttosto che riflettere il reale andamento della malattia, che vede le 3 fasi tra loro sovrapposte in una categorizzazione più sfumata)¹². Il decorso clinico della patologia vede l'alternarsi di:

1. Fase otologica: caratterizzata dall'insorgenza di ipoacusia neurosensoriale monolaterale, acufeni monolaterali e vertigini, associati alla crescita intrameatale del neurinoma
2. Fase otoneurologica: coincidente con le manifestazioni cliniche dovute alla compressione delle strutture del CUI e dell'APC, a seguito dell'estensione extrameatale della neoplasia, caratterizzata da peggioramento di ipoacusia e acufeni, da sofferenza trigeminale, sintomatologia facciale, alterazione dell'oculomotricità e sofferenza cerebellare (ipotonìa, atassia, dismetria, tremori);
3. Fase neurologica: caratterizzata da sintomi e segni clinici conseguenti il raggiungimento da parte del NA di dimensioni tali da determinare lo stabilirsi di una vera e propria sindrome da ipertensione endocranica, con cefalea, vomito e disturbi del visus dovuti a papilla da stasi. In tale fase è possibile si abbia exitus del paziente a seguito di peggioramento della compressione cerebellare o bulbo-pontina (per quanto infrequente a seguito dell'introduzione di presidi quali ABR e RM e alla maggiore capacità degli operatori sanitari di giungere a una diagnosi precoce).

L'ipoacusia neurosensoriale monolaterale

L'ipoacusia neurosensoriale monolaterale è frequentemente il primo sintomo riportato dal paziente affetto da NA. Si presenta nel 90% dei casi e può essere lentamente progressiva e/o fluttuante o presentare insorgenza improvvisa; può manifestarsi in forma isolata o in associazione ad altri sintomi, quali acufeni o disturbi dell'equilibrio. Più nello specifico, a seconda delle casistiche di riferimento, l'ipoacusia improvvisa si presenta quale primo sintomo di malattia nel 2/5% dei casi, e associata all'evoluzione della stessa nel 26% dei pazienti, che la svilupperanno nel corso della loro storia clinica. Eziologicamente si ipotizza possa conseguire a spasmo o compressione dell'arteria uditiva interna, a emorragia intratumorale, ad esercizio fisico intenso o a trauma cranico. Può presentarsi in forma parziale o totale. Indipendentemente dall'entità, la caratteristica peculiare del

sintomo è data dalla restitutio ad integrum successiva alla sua comparsa, riscontrata nel 50% dei casi. Nella maggior parte degli affetti la perdita uditiva

Diversi studi hanno valutato la presenza di un'eventuale relazione tra dati audiometrici e caratteristiche del NA. Secondo Stipkovits non è rilevabile correlazione tra dimensione della neoplasia e singole frequenze audiometriche³⁴. Al suo studio si contrappongono altre ricerche che, al contrario, individuano una correlazione statisticamente significativa tra la gravità dell'ipoacusia neurosensoriale e le dimensioni della neoplasia, quali lo studio condotto da Nadol nel 1996, che rileva l'esistenza di correlazioni tra i tumori di grandi dimensioni e la gravità del sintomo sulle frequenze basse (non si riscontrarono invece correlazioni sulle frequenze medie o alte, con la discriminazione vocale, o un effetto sui rilievi audiometrici del grado di estensione intracanalare della massa)³⁵.

Si è osservato, inoltre, che il primo segno del coinvolgimento della porzione cocleare dell'VIII è rappresentato dalla perdita di discriminazione vocale, correlata all'effetto compressivo della massa sulle fibre del nervo, e non associata ad una marcata alterazione dell'audiometria tonale, che si vedrà compromessa con la progressione della condizione patologica e la distruzione delle fibre nervose. Ciò si riscontra in particolare nel caso di NA di piccole dimensioni, con alterazione prima dell'audiometria vocale e solo successivamente della tonale con alterazione della soglia uditiva.

L'ipoacusia e con essa l'audiometria tonale rappresentano strumenti prognostici che permettono di predire nel tempo la possibile preservazione uditiva del soggetto. Anche l'audiometria vocale, per quanto non diagnostica, possiede un discreto valore prognostico, per cui pazienti con buona discriminazione vocale oltre che tonale alla diagnosi, mostreranno una maggiore stabilità del livello uditivo al follow up.

Acufeni

L'acufene, anche detto tinnito, è la percezione di un suono in assenza di un reale stimolo acustico, associata ad attività spontanea o a una condizione patologica che interessa l'apparato uditivo. L'acufene monolaterale è un frequente sintomo del NA, più comunemente associato alla progressione della condizione (considerando l'intero corso della malattia la manifestazione interessa tra il 50% e l'85% dei pazienti³⁶⁻³⁸) e rientrante

tra le manifestazioni iniziali nel 6% dei casi³⁷. È opportuno osservare che, negli ultimi 25 anni, come evidenziato dallo studio condotto da Foley et al., si sta osservando un cambiamento nel pattern di presentazione clinica iniziale del NA: la proporzione di pazienti che lamentano ipoacusia neurosensoriale monolaterale presenta un trend in decrescita e in linea con l'incremento di sintomi in passato meno comuni all'esordio clinico, tra i quali il tinnito³⁷.

L'acufene non si presenta con caratteri di tipicità: il sintomo può essere costante o intermittente, ad alta o bassa frequenza, con vari gradi di severità e tendenza ad aggravarsi o a restare stazionario. Si presenta in genere quale sintomo di accompagnamento dell'ipoacusia neurosensoriale, meno comunemente in pazienti affetti normoacusici.

La severità del tinnito è valutabile mediante il Tinnitus Handicap Inventory (THI), scala che prevede l'attribuzione al sintomo di un punteggio da 0 a 100 (in base all'impatto sul paziente nello svolgimento delle attività quotidiane) e successiva classificazione in gradi, da 1 a 5. In base a tale classificazione emerge che, per quanto la frequenza di acufene sia elevata nei pazienti affetti da NA, i soggetti con handicap severo o catastrofico rappresentino una minoranza del totale (pari al 15,4%), mentre i casi causa di handicap non significativo o lieve si approssimino al 50%³⁹. Gli effetti del sintomo sulla qualità di vita del soggetto sono definibili anche in relazione all'Acoustic Neuroma Quality of Life Scale, distinguente l'impatto psicologico e funzionale delle principali manifestazioni cliniche del NA. Considerando il tinnito, il sintomo è descritto da pazienti come frequente, anche laddove si manifesti a intermittenza, ad impatto moderato o moderatamente severo dal punto di vista psicologico e associato a assenza di fastidio/fastidio leggero per quanto riguarda l'impatto funzionale (in tal senso il sintomo non interferisce con lo svolgimento delle attività quotidiane)⁴⁰. Si riscontra quindi un complessivo impatto in media moderato sulla qualità di vita del paziente. Nei casi severi l'impatto è più importante e non si associa a miglioramento anche in seguito a trattamento del NA⁴¹. L'impatto dell'exeresi del neurinoma sugli acufeni rappresenta ancora attualmente un argomento molto controverso. Uno studio di Levo del 2000 individua un rischio di tinnito post-operatorio del 40% nei pazienti senza acufeni preoperatori, del 47,6% nei pazienti che già presentavano il sintomo prima dell'intervento⁴². Di fatto, l'exeresi del neurinoma può associarsi a scomparsa del sintomo, alla sua diminuzione, ad

assenza di variazione o ad un suo aumento, qualora il sintomo sia già presente; alla comparsa di acufene in pazienti che non lo presentavano nel preoperatorio^{43,44}.

Sono stati condotti studi finalizzati ad individuare una relazione tra dimensioni del tumore e acufene. Si cita lo studio di Foley et al. del 2017 che, riferendosi ad un precedente articolo di Baguley et al⁴⁵, dimostrante un minore sviluppo di tinnito nei pazienti con tumori di maggiori dimensioni, esclude il fatto che la presenza o assenza del sintomo possa costituire un fattore predittivo delle dimensioni del NA, confutando di fatto l'esistenza di una relazione tra dimensioni della neoplasia e comparsa del sintomo. Si sottolinea che attualmente non esiste una visione univoca della questione.

Per quanto riguarda la sede, l'acufene è più frequentemente associato a neurinoma extra canalare, ma presente anche nel caso di tumore intracanalare (studio di Haapaniemi et al., 2000)⁴⁶.

Il meccanismo fisiopatologico responsabile dello sviluppo di acufene non è ancora stato delucidato. Sono state avanzate le seguenti ipotesi:

- effetto efaptico, ovvero lo scambio di informazioni da parte dei fasci del nervo cocleare conseguente alla formazione di sinapsi artificiali e l'accoppiamento conseguente di fibre nervose adiacenti. Il fenomeno ha luogo quando a causa della compressione esercitata dal tumore, viene a mancare la capacità isolante della guaina mielinica con impatto sulla tempistica e sincronizzazione del potenziale d'azione. In presenza di effetto efaptico si è verificata l'associata alterazione del tracciato ABR, anche se l'associazione è ancora da dimostrare. Si riporta uno studio del 2006 che non trova associazioni statisticamente significative con alterazioni ipsilaterali ma ne individua tra tinnitus e alterazioni contralaterali del tracciato ABR;
- disfunzione cocleare, per ischemia da compressione e/o degradazione biochimica: perdita uditiva cocleare provocata da atrofia della coclea e del labirinto vestibolare conseguente a ischemia;

- compressione delle fibre efferenti del nervo vestibolare inferiore e conseguente compromissione del sistema efferente: si suppone che lo schwannoma vestibolare comprimendo il nervo vestibolare inferiore
- riorganizzazione corticale successiva alla perdita uditiva (meccanismo potenzialmente alla base dell'insorgenza di tinnito solo nel caso di pazienti con ipoacusia neurosensoriale).

Vertigini

Pazienti affetti da NA possono presentare sintomi vestibolari, caratterizzati da considerevole variabilità clinica, ai quali in generale ci si riferisce con il termine “vertigine”. Definiamo vertigine, quindi, un corteo sintomatologico ampio, che include manifestazioni che spaziano dalla lieve alterazione dell'equilibrio, a forme di instabilità posturale più marcate, sino alla franca vertigine. È da considerarsi infrequente il caso in cui la vertigine o l'instabilità posturale si manifestino quale segno clinico di esordio di NA, associati o meno a ipoacusia soggettiva. Ciò si verifica in meno del 14% dei casi, per quanto il trend si mostri in crescita, come osservato dallo studio di Foley et al. (2017)^{11,12}.

Generalmente, quindi, la comparsa di sintomi vestibolari avviene in seguito a quella dei sintomi cocleari, più frequentemente ha luogo in modo insidioso e nella forma di un disturbo aspecifico dell'equilibrio o di una riferita instabilità posturale. La vertigine franca è infrequente, insorge acutamente e non presenta carattere di stabilità: può avere durata di pochi minuti o di alcune ore, essere riferita come oggettiva o soggettiva, presentare intensità variabile, associarsi a nausea o vomito (in genere presenti nel caso di crisi vertiginose di lunga durata osservabili nel 5/7% dei casi⁴⁷).

Talvolta, come riportato in letteratura, la sintomatologia vertiginosa causata da NA si mostra sovrapponibile a quella tipica della vertigine posizionale parossistica benigna (VPPB), una comune tipologia di vertigine di natura posizionale frequentemente osservata in otorinolaringoiatria. Tale sintomatologia, qualora non si osservi regressione a seguito di manovre liberatorie o si abbia associazione a sintomi cocleari, pone la necessità di avanzare il sospetto diagnostico di NA (o di altre neoplasie intracraniche) ed eseguire esami di approfondimento quali la RMN⁴⁷. È inoltre opportuno osservare che la

presenza di NA non esclude la concomitanza con VPPB o altre condizioni patologiche dell'apparato vestibolare.

Potrebbe apparire paradossale l'assenza o una presenza tanto sfumata della franca vertigine quale sintomo di un'entità nosologica che origina dalla porzione vestibolare dell'VIII n.c. Tuttavia, le evidenze cliniche trovano spiegazione nella capacità del sistema vestibolare di compensare i deficit dell'input vestibolare (conseguenti al danno compressivo o infiammatorio provocato dal NA) a livello dei centri superiori di integrazione nel cervelletto e nel tronco encefalico.

Altri sintomi

Facendo riferimento alla casistica di Foley et al (2017)³⁷ si osserva in una minoranza di pazienti la comparsa di sintomi atipici all'esordio clinico di malattia: il 4% dei casi ha esordito presentando atassia, il 2% cefalea, il 2% manifestando intorpidimento faciale; più rara (<1%) la comparsa con otalgia, dolore trigeminale e sincope.

Sempre relativamente allo studio condotto da Foley, è rilevante notare la possibilità di individuare fattori che a livello clinico correlino con le dimensioni del tumore e possano esserne considerati fattori predittivi: la presenza di cefalea, sintomatologia riferibile al facciale e tandem gait. Altri sintomi comunemente osservati sono l'astenia, di notevole impatto psicologico, e la diplopia.

2.5 DIAGNOSTICA

La diagnosi del NA prevede l'adozione di tecniche audiovestibolari e di tecniche di imaging. Le tecniche di diagnostica audiologica e di diagnostica vestibolare permettono di ottenere una valutazione strumentale dei deficit rilevati all'obiettività clinica e di selezionare i pazienti da destinare ad approfondimento diagnostico con RMN, metodica attualmente considerata il gold standard diagnostico.

I sintomi che portano il paziente all'osservazione clinica sono riferibili alla progressiva compromissione della funzione uditiva ed al possibile coinvolgimento vestibolare. La diagnostica clinico strumentale dovrà esplorare entrambe le sezioni sensoriali del pacchetto acustico-facciale, e verrà seguita da eventuale RMN per la conferma del sospetto diagnostico¹².

2.5.1 LA DIAGNOSTICA AUDIOLOGICA

In presenza di sintomi uditivi monolaterali o asimmetrici (quali ipoacusia o tinnito), sia che si presentino con insorgenza improvvisa che progressiva, il clinico considera l'eventualità essi siano attribuibili a un NA, procedendo alla valutazione strumentale del paziente. La diagnostica audiologica si avvale di metodiche volte a valutare la funzione uditiva: l'audiometria tonale, l'audiometria vocale e i potenziali uditivi evocati del tronco encefalico. I risultati dei test permettono di definire, entro certi limiti, la sede (orecchio medio o orecchio interno e vie acustiche) interessata dalla condizione¹². È necessario segnalare l'esistenza di altre metodiche di approfondimento più specifiche delle citate la cui considerazione non è rilevante ai fini del presente studio.

Audiometria tonale

L'audiometria tonale è la tecnica audiologica soggettiva (necessitante della collaborazione attiva dell'esaminando) che permette la valutazione quantitativa della funzione uditiva, mediante la definizione della soglia uditiva del soggetto per i toni puri, ovvero per suoni che possiedano una frequenza pura, priva di armoniche. I suoni puri sono presentati ad intensità liminare (ovvero al livello minimo di udibilità dei suoni puri percepibili dall'orecchio umano) e appartengono al campo di frequenze da 125 a 8000

Hz. Sono somministrati al paziente separatamente per ciascun orecchio, una frequenza per volta e in due step: tramite cuffie in una prima fase (valutazione della via aerea), tramite un vibratore posto sulla mastoide e collegato all'audiometro nella fase successiva (via ossea). Il suono è presentato o secondo il metodo ascendente, con progressivo innalzamento dell'intensità sonora in dB, o secondo il metodo discendente, che consiste nella progressiva riduzione dell'intensità dello stimolo. Il paziente indicherà all'audiologo il tono più debole percepito per ciascuna frequenza. I risultati verranno registrati a livello grafico nell'audiogramma, caratterizzato da un asse orizzontale, riportante le frequenze crescenti dei suoni puri espresse in Hz, e da un asse verticale, relativo all'intensità percepita in difetto rispetto alla soglia di riferimento. Il tracciato rappresenterà la soglia uditiva del soggetto in esame. Nel caso di NA, l'ipoacusia riscontrata sarà di tipo neurosensoriale, con sovrapposizione del deficit rilevato per via aerea al deficit rilevato per via ossea e calo prevalente riscontrato alle alte frequenze.

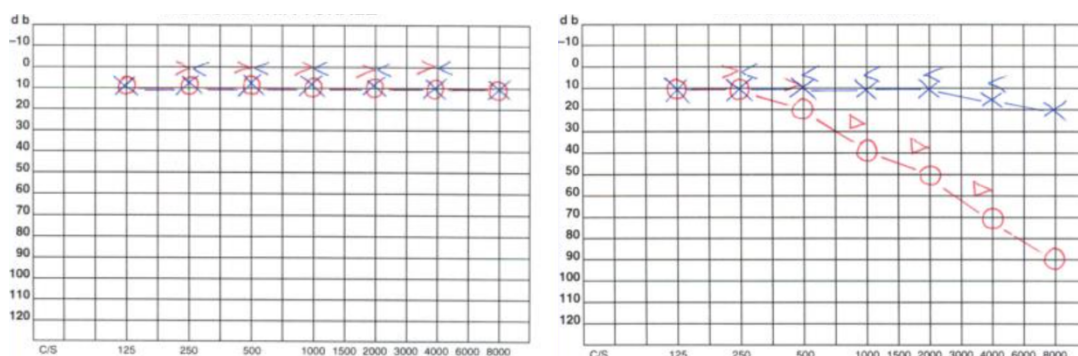


Figure 2.5 I Audiometrie tonali di un soggetto normoacusico e con ipoacusia neurosensoriale, rispettivamente. Legenda: in rosso l'orecchio dx; in blu l'orecchio sx; < > via ossea; O X via aerea (con il primo simbolo riferito all'orecchio dx, ed il secondo simbolo riferito all'orecchio sx).

Audiometria vocale

L'audiometria vocale è una tecnica audiologica soggettiva, prevalentemente qualitativa, atta a misurare la capacità del sistema uditivo di interpretare la voce umana. Essa consiste nella presentazione al paziente di uno stimolo verbale e nella successiva rilevazione dell'avvenuta percezione mediante ripetizione da parte dell'esaminando. Per lo stimolo si utilizza materiale fonetico rappresentato da liste di parole monosillabiche di senso compiuto, bisillabiche di senso compiuto, liste di frasi o liste di unità verbali senza

significato, dette logotomi. Lo stimolo può essere inviato in campo libero o in cuffia. Il paziente dovrà ripetere le parole/frasi/logotomi all'esamatore, che le giudicherà correttamente o scorrettamente espresse, riportando i dati in un grafico che definirà la funzione d'intelligibilità del soggetto, ovvero la sua capacità di dare risposte corrette (espresse in percentuali e riportate sull'asse verticale) alle varie intensità dello stimolo (riportate sull'asse orizzontale).

A livello grafico sono rilevanti tre punti:

- la soglia di detezione (SDT), ovvero intensità alla quale lo stimolo è percepito ma non compreso (0% di intellegibilità);
- la soglia di percezione (SDR), corrispondente all'intensità alla quale l'esaminando comprende correttamente il 50% degli stimoli;
- la soglia di intellezione (SDS), ovvero l'intensità necessaria per cui l'esaminando comprenda correttamente il 100% degli stimoli.

In campo clinico non sempre la soglia di intellezione viene raggiunta, pertanto è stata proposta la sua sostituzione con il valore di intelligibilità massima raggiunto. La linea che unisce le tre soglie è detta curva di articolazione, ha normalmente una forma a S italiana, in condizioni patologiche se ne osserva la traslazione orizzontale verso destra e l'eventuale modifica del profilo.

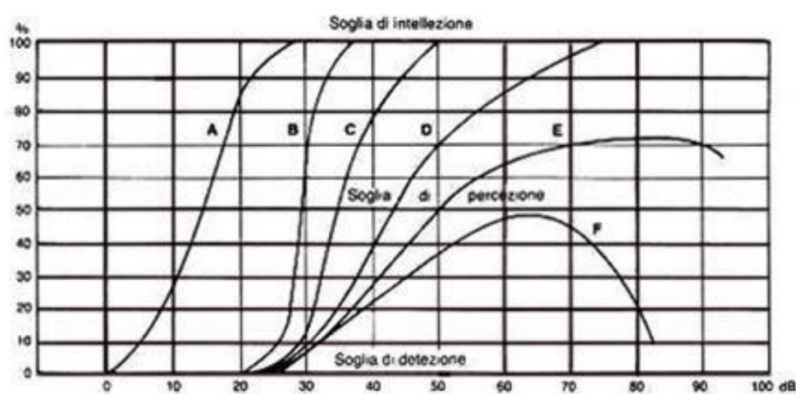


Figure 2.5.2 Tracciato audiometrico vocale: il tracciato (a) indica la tipica curva ad s italiana corrisponde ad un esame non patologico; le altre curve mostrano diversi gradi e tipi di ipoacusia.

Classificazione della funzionalità uditiva

Dato l'esito degli esami audiometrici, i pazienti possono essere classificati in base alla funzionalità uditiva residua, ovvero in base all'entità del deficit uditivo.

Secondo le linee guida dell'American Academy of Otolaryngology and Head Neck Surgery (AAOHNS), sono individuabili 4 classi di soggetti (A-D) definite da due parametri: la PTA, ovvero il valore della media tonale da 0,5 a 4 kHz, e la discriminazione vocale (SDS) a un'intensità di 40dB al di sopra della prima sensazione uditiva⁴⁸.

SCHEMATIZED FORM OF AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY – HEAD AND NECK SURGERY CLASSIFICATION		
Class	Pure-Tone Thresholds (Average, 0.5, 1, 2, 3 kHz)	Speech Discrimination (%)
A	30 dB or less and	70 or greater
B	30 dB or less and	50 to 69
B	More than 30 dB, but less than or equal to 50 dB, and	50 or greater
C	Greater than 50 dB and	50 or greater
D	Any level	Less than 50

Figure 2.5 3 Classificazione dell'udito di pazienti con NA secondo le linee guida della AAOHNS

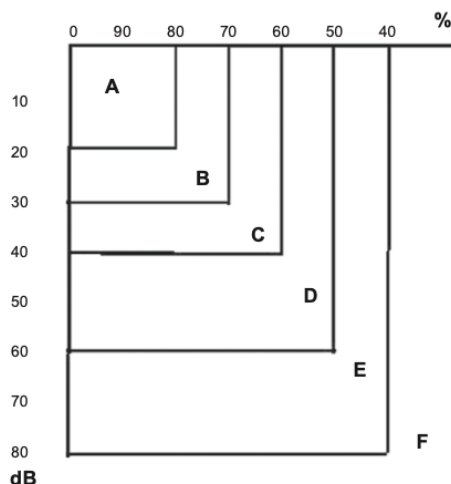
Altra scala di riferimento è quella delineata da Gardner e Robertson, che utilizza la PTA (calcolata tra 0,5 e 4 kHz) e la SDS per classificare i pazienti in 5 gradi, da I a V; i gradi I-II sono considerati caratterizzati da “residuo uditivo sfruttabile”, ovvero garantiscono al soggetto un livello di funzione uditiva residua necessario e sufficiente a sostenere una conversazione telefonica⁴⁹.

GARDNER-ROBERTSON HEARING SCALE		
Grade	PTA (dB)	SD (%)
I: Good	0-30	70-100
II: Serviceable	31-50	50-69
III: Non-serviceable	51-90	5-49
IV: Poor	90-100	1-4
V: Deaf	0	0

Figure 2.5 4 Classificazione dell'udito secondo la Gardner-Robertson Hearing Scale

La Consensus Conference di Kyoto ha determinato un'evoluzione ulteriore e prevede la suddivisione dei pazienti in 6 stadi (A-F) in base alla valutazione della funzione uditiva mediante la PTA, calcolata sulle frequenze 0,5-1-3 kHz, e la SDS⁵⁰.

*Figure 2.5 5
Classificaizone
dell'udito secondo il
protocollo di Kyoto*



Sono stati condotti molteplici studi^{51,52} di popolazione su pazienti affetti da NA con l'intento di indagare l'entità della perdita uditiva al momento della diagnosi. È stata osservata notevole variabilità clinica. Considerando lo studio condotto da Diallo et al (2006), per esempio, i soggetti affetti da NA sono stati classificati in relazione alla funzionalità uditiva residua facendo riferimento agli stadi previsti dal protocollo di Kyoto. È stato rilevato il collocarsi del 9% dei pazienti in classe A, del 34% in classe B (con un complessivo 43% di soggetti con una buona funzione uditiva residua); del 14% in classe C, con residuo uditivo intermedio. La quota restante nelle classi caratterizzate da residuo minimo o assente⁵³.

Non è, quindi, da trascurare la possibilità che la perdita uditiva possa anche essere simmetrica o addirittura assente dal lato del NA. Risulta per questo significativo valutare quali sintomi siano suggestivi di NA e orientino alla diagnosi nei pazienti normoacusici. Lo studio condotto da Lusting et al (1998), dato un campione di 546 soggetti affetti, il 5% dei quali normoacusici, definisce disequilibrio e vertigini (41%) come i sintomi indicativi di NA di più frequente riscontro in assenza di perdita⁵⁴.

Indipendentemente dalla variabilità clinica tipica sinora descritta, escludendo i pazienti normoacusici appena citati, ci si chiede attualmente quanto il riscontro di un deficit rilevato ai test di diagnostica audiologica sia suggestivo di un possibile NA. Sono stati proposti vari criteri con diversi valori predittivi. Significativa è l'analisi di Gimsing che, paragonando dati audiologici di pazienti con ipoacusia asimmetrica da NA e pazienti in cui lo stesso sintomo era riconducibile ad altre cause, giunse alla conclusione che il

riscontro di un'asimmetria ≥ 20 dB in due frequenze adiacenti o ≥ 15 dB in due frequenze nell'intervallo 2-8 kHz fosse indicativa della presenza di un neurinoma con una sensibilità del 90%¹³.

Si riporta la regola del 3000, adottata nello screening di NA e formulata da Saliba et al. (2009), secondo la quale il sospetto di NA è fondato in presenza del riscontro di una differenza interaurale ≥ 15 dB nella frequenza 3.000 Hz. Alla luce di tale sospetto è indicato eseguire un approfondimento con RMN o la ripetizione a distanza dell'esame audiometrico a distanza. La valutazione così condotta presenta una sensibilità pari al 73% nella diagnosi di NA⁵⁶.

Potenziali uditivi evocati al tronco encefalico (ABR)

I potenziali uditivi evocari precoci, anche detti ABR dall'acronimo anglosassone di Auditory Brainstem evoked Response, costituiscono un test di indagine della funzionalità del tronco cerebrale. Il test registra i potenziali d'azione che originano dalla via uditiva in seguito alla somministrazione dello stimolo sonoro. Il test è semplice, rapido e non invasivo, anche se è influenzato dal tipo di stimolo somministrato e dal livello di ipoacusia del paziente (per questo è preferibile sia svolto successivamente ai test audiometrici). I suoni sono somministrati al paziente tramite cuffie, la registrazione della risposta ha luogo mediante elettrodi di superficie, tipicamente posizionati al vertice del capo, sui lobi o alle mastoidi. Gli stimoli possono essere rappresentati da click (caratterizzati da una breve onda quadra 100 μ s) o da tone bursts (descritti da una breve onda sinusoidale)⁵⁷. Il risultato del test consiste in una serie di onde, numerate da I a VII, ciascuna riconducibile all'attivazione di un tratto differente della via acustica, che si estende dal nervo vestibolococleare alla regione talamica. Ne segue l'elenco:

- onda I: porzione laterale (distale) del n. vestibolococleare
- onda II: porzione mediale (prossimale) del n. vestibolococleare
- onda III: nuclei cocleari e olivare superiore,
- onda IV: lemnisco laterale
- onda V: collicolo inferiore
- onde VI e VII: corpo genicolato mediale.

Le onde di maggiore interesse sono la I, la II e la V. Ciascuna onda è caratterizzata da tre parametri: l'ampiezza, la latenza rispetto alla somministrazione dello stimolo e l'intervallo che intercorre tra onde successive. Lo studio dei potenziali uditivi evocati di un soggetto prevede il confronto tra la latenza e l'ampiezza delle onde registrate a livello dell'orecchio affetto e il valore corrispondente registrato a livello dell'orecchio controlaterale (il confronto può avere luogo anche rispetto a valori normali di riferimento). Nel caso di un NA, il pattern tipico è quello caratteristico di una lesione retrococleare^{12,58}:

- aumento della latenza dell'intervallo I-III di 2,5 ms, del III-V di 2,3 ms, del I-V di 4,4 ms; aumento assoluto della latenza dell'onda V oltre i limiti di norma;
- differenza interaurale dell'onda V superiore a 0,40 ms, per quanto Portmann et al considerino indicativo di aumento anche un valore compreso tra 0,2-0,3 ms;
- aumento della differenza interaurale degli intervalli I-V;
- alterazioni della morfologia o riduzione dell'ampiezza, fino alla totale scomparsa di una o più onde.

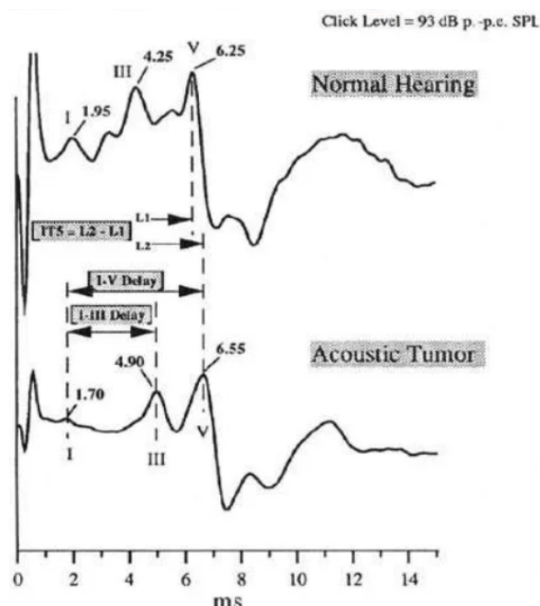


Figura 2.5-6 Esempio di pattern alterato in paziente affetto da NA

In letteratura è possibile trovare studi relativi alla prevalenza delle alterazioni citate nella popolazione dei pazienti affetti da NA. Lo studio di Shih et al (2009), data la popolazione esaminata, rileva un aumento della differenza interaurale dell'intervallo I-V nella quasi

totalità dei pazienti, un aumento della latenza dell'onda V nel 96,7% dei pazienti e un aumento dell'intervallo I-V nel 90% dei pazienti. È, inoltre individuata una correlazione significativa tra anomalie dell'intervallo III-V e dimensioni della massa superiori a 2cm⁵⁹.

Le alterazioni di ABR rappresentano un importante mezzo per il clinico per definire la necessità di approfondimenti diagnostici in soggetti in cui sia sospettato un NA. Considerando le alterazioni dell'ABR osservate in pazienti affetti da NA, è osservabile una sensibilità complessiva del 90%¹², valore che si avvicina al 100% per masse di dimensioni > 2 cm e tende a ridursi al diminuire delle dimensioni del tumore⁶⁰. In particolare, per quanto concerne i NA intracanalari, la letteratura evidenzia una ridotta sensibilità del test, che spesso non risulta alterato. Si ritiene quindi consigliabile procedere all'esecuzione di un RM con gadolino in tutti i soggetti sospetti, indipendentemente dall'esito riportato dal test dei potenziali uditivi evocati⁶¹

2.5.2 LA DIAGNOSTICA VESTIBOLARE

Come considerato nella trattazione del profilo clinico tipico del paziente affetto da NA, all'esordio i sintomi vertiginosi sono infrequenti e ampiamente variabili (possono essere ad insorgenza subdola, più comune, o acuta, correlata ad emorragia intratumorale o evoluzione cistica), tanto da non rendere possibile l'individuazione di un pattern di manifestazioni vestibolari comune ai pazienti affetti dalla condizione⁶². Alla variabilità clinica osservata, si accompagna una marcata variabilità di espressione semeiologica vestibolare non strumentale: se consideriamo il nistagmo, per esempio, esso può essere spontaneo e di ampiezza variabile, assente o presente (anche in senza sintomi vertiginosi concomitanti); può associarsi a scuotimento cefalico oppure presentarsi a direzione fissa o variabile^{47,63}. In sostanza, non si individua una specificità del segno clinico che sia espressione di NA¹².

In genere i soggetti con NA manifestano precocemente e con maggiore frequenza ipoacusia neurosensoriale e tinnito; per questo la diagnostica audiologica risulta essere di gran lunga più determinante ai fini della diagnosi precoce, permettendo agevolmente l'individuazione dei casi di NA sui quali condurre i successivi approfondimenti diagnostici mediante RMN. Appare quindi evidente la secondarietà dello studio di deficit

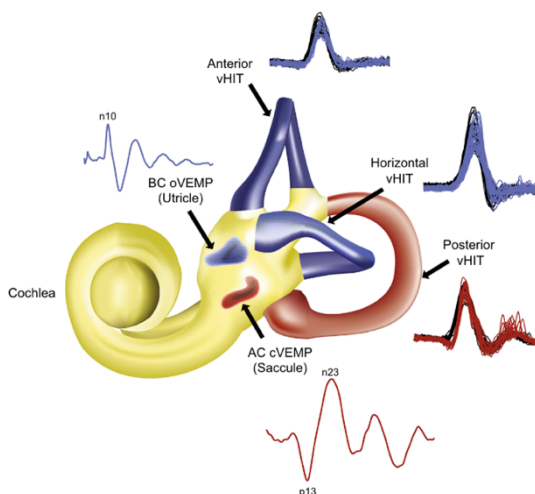
vestibolari nell'iter diagnostico di NA, se non nella minoranza di casi che esordiscono con sintomi vestibolari, nelle diagnosi tardive o nel caso di pazienti in cui la diagnostica audiologica sia dubbia o l'ipoacusia bilaterale o assente. Test in grado di indagare la funzione vestibolare si dimostrano in questi frangenti particolarmente informativi, permettendo di indirizzare la scelta di ulteriori esami di approfondimento e di porre diagnosi differenziale tra neurinoma dell'acustico e altre condizioni responsabili dell'insorgenza di instabilità posturale o vertigine acuta, che presentano elevata prevalenza nella popolazione generale. Si ricordi di considerare la possibilità di un eventuale concomitante interessamento dell'apparato vestibolare affetto da NA da un'altra condizione patologica (per es. concomitanza neoplasia e VPPB).

L'evoluzione della diagnostica strumentale vestibolare ha reso possibile lo sviluppo di test che valutino separatamente i recettori vestibolari con le rispettive afferenze nervose, permettendo un'iperanalisi della funzione vestibolare e l'individuazione di deficit anche parziali in ciascuna delle branche del nervo. Esiste quindi attualmente la possibilità di indagare le correlazioni tra sede del deficit e outcome funzionale.

I test vestibolari di maggiore impiego clinico sono i seguenti:

- Test calorico bimettrico;
- Test vibratorio mastoideo (Vibration Induced Nystagmus);
- Head impulse test (HIT);
- Potenziali evocati miogenici cervicali e oculari (CVEMPs e OVEMPs).

Figura 2.5-7: Rappresentazione schematica dei recettori vestibolari e dei test utilizzati per l'analisi della loro funzione. In blu si riportano quelli inerenti il nervio vestibolare superiore; in rosso quelli relativi al nervo vestibolare inferiore. Da: Taylor RL, Kong J, Flanagan S, et al.: Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials. J Neurol 2015



Le prove termiche vestibolari sono test che permettono di indagare i disturbi dell'equilibrio mediante la stimolazione delle formazioni vestibolari. Il test calorico bitermico ha bassa sensibilità e specificità e permette di valutare la funzione del canale semicircolare laterale. È condotto sul paziente in posizione supina con il capo sollevato di 30 gradi, posizione determinante la disposizione del CSL secondo un piano verticale. Il test prevede l'iniezione di acqua alla temperatura di 44° e 30°C nel CUE (previa ispezione finalizzata ad escludere affezioni dello stesso) e la misurazione della risposta del canale semicircolare laterale, ovvero la verifica della comparsa del nistagmo e la misurazione della sua intensità. Lo studio condotto da Piras et al (2013) evidenzia il riscontro di una risposta ridotta al test nel 69% dei pazienti affetti da NA, osservata sia nei soggetti che riportavano ipoacusia (38%) sia nei pazienti normoacusici (31%). Ne deriva che il test è sensibile⁶⁴. Si è osservata inoltre l'esistenza di correlazione tra risposta al test e dimensioni del neurinoma: la risposta al test diminuisce all'aumentare delle dimensioni della neoplasia originante dalla porzione prossimale del nervo (Suzuki et al, 2018)⁶⁵.

Il test vibratorio mastoideo (Vibration Induced Nystagmus, VIN) è un test evocante il nistagmo mediante somministrazione di stimolazioni vibratorie a livello del processo mastoideo, della fronte o del muscolo sternocleidomastoideo. La stimolazione avviene a diverse frequenze e permette la valutazione di soggetti con vestibulopatia periferica o centrale. Il nistagmo evocato è registrato con videonistagmografia, con riferimento al "baseline nystagmous movement" tipico del soggetto in esame, registrato prima della somministrazione della vibrazione⁶⁶. Analizzando la casistica dello studio condotto da Piras et al, si osserva positività al test (e quindi esito indicativo di patologia) nel 46% dei casi; ne deriva una generale minore sensibilità rispetto alle prove termiche vestibolari⁶⁴. Nel caso di lesioni totali del sistema vestibolare, il test presenta, invece, sensibilità sovrapponibile al test calorico; per questo se ne consiglia l'adozione integrata con i test calorico e l'head impulse test, finalizzata ad aumentare ulteriormente sensibilità e specificità a valori che approssimino il 100%⁶⁷. Studi recenti ipotizzano l'utilizzo del VIN quale efficiente metodo di screening per il NA in pazienti che presentino ipoacusia neurosensoriale asimmetrica, dato il riscontro sperimentale di sensibilità e specificità elevate (rispettivamente dell'81,8% e del 73,9%) in caso di stimolazione mastoidea⁶⁸.

L'head impulse test (HIT) misura la funzionalità dei canali semicircolari. Il paziente, che indossa un paio di occhiali registranti i movimenti oculari e un girescopio rilevante i movimenti della testa, è invitato a fissare un punto target alla distanza di 1.1/1.3 m. L'esaminatore, ponendosi dietro al paziente, ne tiene la testa tra le mani eseguendo bruschi movimenti in serie di ampiezza tra i 10° e i 20°, corrispondenti ai piani dei canali semicircolari (horizontal, left anterior-right posterior, right anterior-left posterior). I risultati raccolti in merito ai movimenti oculari rapportati alla velocità di movimento della testa sono posti a confronto con valori di riferimento medi calcolati considerando 40 soggetti sani di età compresa tra i 26 e gli 89 anni e infine elaborati tramite software. Tra i pazienti dello studio di Taylor et al. (2015), preso ad esempio, il test è risultato positivo nel 36-61% dei casi, considerando il canale semicircolare esaminato. Si osserva come nella maggioranza dei casi il test sia utile alla quantificazione della funzione vestibolare residua ed alla pianificazione della gestione post-operatoria del paziente, piuttosto che essere significativo per la diagnosi vera e propria del danno vestibolare⁶⁹.

Gli ultimi due test presi in considerazione permettono lo studio di specifiche porzioni dell'orecchio interno e si adottano in casi particolari. I potenziali evocati vestibolari miogenici cervicali (cVEMP) prevedono la somministrazione di uno stimolo acustico per via aerea (AC) e la successiva registrazione della risposta mediante elettrodi, posti bilateralmente sulla parte più prominente dei muscoli sternocleidomastoidei (altri elettrodi necessari al test sono i reference electrodes posti sulle clavicole, e i ground electrodes localizzati sulla parte superiore dello sterno). Lo stimolo, agendo sui recettori saccolari otolitici, evoca il riflesso arcaico vestibolo-collico inducendo l'attivazione del muscolo. I potenziali evocati vestibolari miogenici oculari (oVEMP) sono invece registrati mediante il posizionamento di elettrodi a livello della palpebra inferiore: lo stimolo, in questo caso vibratorio, è somministrato a livello della mastoide (BC), viene percepito dai recettori utricolari e induce una risposta miogenica che è registrata dagli elettrodi.

Generalmente, questi test risultano alterati in circa il 50% dei pazienti con NA⁷⁰.

2.5.3 L'IMAGING

Per quanto la sintomatologia d'esordio del NA sia sempre di tipo audio-vestibolare e la diagnosi precoce presupponga l'esecuzione di test che valutino in primis il sistema uditivo, e secondariamente la funzionalità vestibolare, la conferma diagnostica è sempre appannaggio dell'imaging, nello specifico dell'esame di RMN cerebrale, con o senza mezzo di contrasto paramagnetico. La RMN è la metodica più sensibile nella valutazione della patologia interessante l'APC e il CUI, e gioca un ruolo chiave nell'individuazione, nella caratterizzazione, nella definizione dei rapporti e nel management delle neoplasie di tale distretto, permettendone l'agevole identificazione, anche qualora di piccole dimensioni, e rendendo possibile un'ottimale pianificazione del loro trattamento. L'utilità della RMN non è, quindi, limitata alla sola fase di diagnosi: si osserva, infatti, l'esecuzione di risonanze seriate tanto nel follow-up del paziente posto in osservazione (finalizzata a stimare la crescita della massa), quanto nella fase preoperatoria (per la pianificazione operatoria) e nel post-operatorio, al fine di valutare eventuali ricorrenze o individuare residui neoplastici.

In generale, la RMN è una tecnica diagnostica che presenta elevata risoluzione per i tessuti molli e i fluidi (quali il liquor). Considerando l'anatomia normale dell'APC, essa permette la visualizzazione delle cisterne liquorali, del meato acustico interno, del condotto uditivo interno e delle strutture vasculo-nervose. Le linee guida per la caratterizzazione di una massa localizzata nell'APC e l'identificazione di un sospetto neurinoma prevedono l'esecuzione di RMN T1 pesate (senza e con somministrazione di contrasto), seguite da RMN T2 pesate, diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion sequences (in riferimento a EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma, 2020)³³.

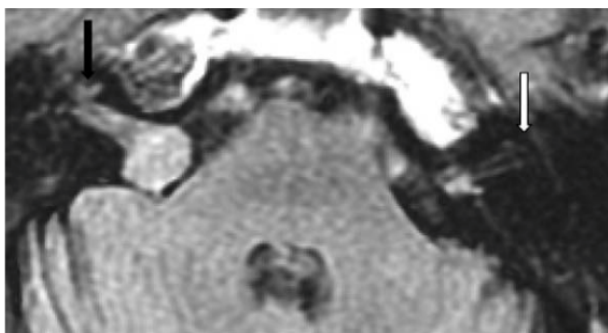


Figura 2.5-1 MRI del CUI con NA destro utilizzando FLAIR, proiezione assiale (forte soppressione del segnale di CSF) (Dang L et al, 2020)

Le immagini di risonanza T1 pesate sono ottenute in prima istanza senza contrasto, successivamente a seguito della somministrazione di gadolino, m.d.c paramagnetico. Il NA appare iperintenso rispetto al liquor, da isointenso a ipointenso rispetto alla sostanza grigia e generalmente connotato da una chiara interfaccia che lo separa dal limitrofo tessuto cerebrale. La somministrazione del gadolino si associa a marcata captazione del m.d.c da parte della massa e alla possibilità che ne consegue di individuare tumori di dimensioni molto ridotte.

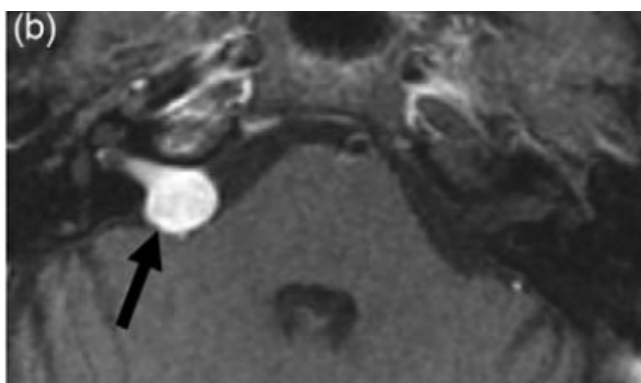


Figura 2.5-2 MRI T1 pesata post-gadolino di NA destro, proiezione assiale. Dang l et al, 2020

Alle sequenze T2, il liquido cefalorachidiano appare iperintenso, al contrario di strutture quali i nervi e lo stesso NA, che appaiono caratterizzate da un segnale di bassa intensità (il neurinoma appare come una massa nera e ipointensa in contrasto con lo sfondo chiaro rappresentato dal liquor).

Per quanto le sequenze T1 con gadolino siano le più utilizzate per la diagnosi di NA, è ancora attualmente aperto il dibattito che pone a confronto la sensibilità di tale approccio a quella caratteristica della high-resolution fast spin-echo RM in T2, non utilizzando il mezzo di contrasto e gravata da costi inferiori rispetto a T1 con gadolino⁷¹. Si è infatti osservato che nel caso si utilizzino tecniche a strati sottili e ad elevata risoluzione per l'ottenimento di immagini T2, la sensibilità è paragonabile a quella di T1 con contrasto e l'imaging offra, inoltre, al clinico la possibilità di individuare con elevata precisione la sede della neoplasia, definirne le dimensioni e i rapporti con le strutture adiacenti^{72,73}.

Tra le sequenze T2 pesate di maggiore interesse si ricordano le sequenze T2 STAR, molto sensibili alla deposizione di calcio ed emosiderina a livello tissutale. Nello studio dei NA tali sequenze rendono possibile individuare sedi di microcalcificazione (tipiche di

meningioma) e di microemorragia a carico di vasi aberranti della neoplasia (è possibile anche se rara la necrosi cistico emorragica della massa), avanzando in questo ultimo caso previsioni di tipo prognostico, data la correlazione individuata tra l'estensione delle microemorragie ed il danno a carico del nervo.

Altre sequenze T2 di rilievo sono le sequenze 3D CISS (Constructive Interference in Steady State) e DRIVE, che permettono l'ottenimento di immagini a strati di spessore sub-millimetrico. Esse rendono possibile l'individuazione di NA intracanalari con sensibilità e specificità tanto elevate da essere attualmente adottate quali sequenze gold standard nello screening dei pazienti, con conseguente utilizzo delle immagini T1 pesate con gadolino nello studio dei casi dubbi o nel planning chirurgico.

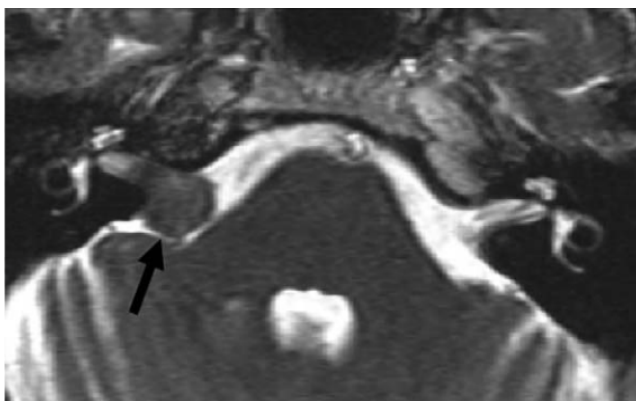


Figura 2.5-3 MRI T2 pesata che utilizza steady state acquisition, proiezione assiale. Dang l et al, 2020

Le sequenze T1 restano, quindi, rilevanti, in particolare nel follow up del paziente, permettendo di valutare la crescita della massa e le variazioni nel tempo del pattern di acquisizione del mdc da parte della massa (Antoni A- omogeneo; Antoni B- disomogeneo). Tra le sequenze T1 adottate per la caratterizzazione della massa si ricordano le sequenze a strato sottile T1-pesate Fat Sat che permettono di caratterizzare i dettagli della lesione e di mappare i rapporti anatomici con le strutture vascolo-nervose.

Oltre alla RMN il clinico spesso si avvale della tomografia computerizzata (TC), tecnica radiodiagnostica implicante l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (fasci di raggi X), che può considerarsi complementare alla risonanza magnetica nella valutazione del neurinoma dell'acustico, fornendo informazioni rilevanti in merito all'anatomia della base cranica (nello specifico riguardanti la parte petrosa del temporale) in previsione dell'intervento chirurgico. Essa garantisce, infatti, la visualizzazione del CUI e del labirinto osseo,

permette di studiare le celle mastoidee e di definirne il grado di pneumatizzazione, rilevante in quanto associato, se elevato, ad un maggior rischio di liquorrea nel post-operatorio⁷⁴.

La TC presenta, quindi, buona risoluzione per lo studio delle strutture ossee dell'APC ma bassa risoluzione per i tessuti molli. La TC è inoltre adottabile laddove la RMN sia controindicata, per quanto spesso non renda possibile l'individuazione di piccole masse intracanalari, anche in presenza di contrasto^{33,72}.

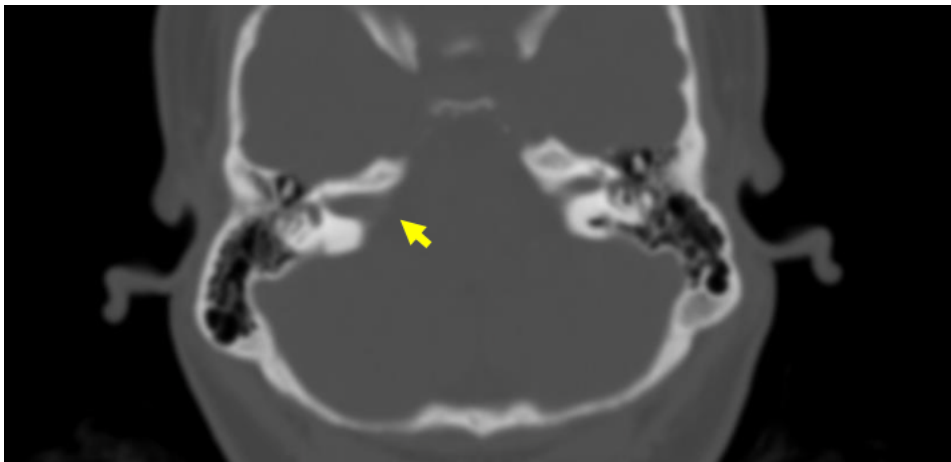


Figura 2.5-4 Immagine TC di NA destro, con il tipico slargamento del CUI dato dalla neoformazione (casistica Azienda Ospedale-Università di Padova)

2.5.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il neurinoma dell'acustico è il più frequente tumore dell'APC, rappresentando tra il 60%⁷⁵ e l'85%¹ del totale delle masse rilevate in tale sede (la variabilità della percentuale è dipendente dalla popolazione clinica esaminata). Si osserva il possibile sviluppo di altre neoformazioni in tale distretto, tra le quali le più comuni sono i meningiomi (che rappresentano il 10% delle masse dell'APC) e i tumori epidermoidi.

Nel caso in cui si abbia il riscontro di una massa localizzata nell'APC, risulta quindi utile porre diagnosi differenziale tra il NA e le altre neoformazioni e condizioni patologiche che possono interessare il distretto. La presenza di differenze anatomiche, neurovascolari, istologiche e di invasività tra le masse (in particolare tra neurinomi e meningiomi) influenza la scelta degli approcci medico e/o chirurgico da adottare nel trattamento^{53,54}.

Tumour	Origin	Morphology/Location	CT Features	T1w/T2w Intensity	Enhancement	Other Sequences	Lateral to IAM Fundus
Vestibular schwannoma	Schwann cells of nerve sheath and usually inferior vestibular nerve	Centered on an expanded porus acusticus. Spherical with acute angle to dorsal petrous bone.	Variable density but principally isodense. Calcification rare.	T1 iso-intense/T2 hyper-intense	Moderate and heterogeneous with cystic non-enhancement in larger lesions	Microhemorrhage on heme-sensitive sequences. Myoinositol peak on spectroscopy	May be intralabyrinthine extension and note any extension along facial nerve canal to suggest facial schwannoma mimic.
Meningioma	Arachnoid meningioepithelial cells of CPA (or rarely IAM)	Centered on posterior petrous bone with hemispheric broad base, asymmetric to porus acusticus. Rugged medial contour.	Usually (70%) hyperdense with possible hyperostosis and calcification (20%). No enlargement of porus acusticus	Variable signal but maybe T1 iso-intense/T2 iso-intense to cortex	Moderate homogenous enhancement with dural tail	Decreased ADC compared to VS but overlapping. Increased CBV compared to VS. Alanine peak on spectroscopy	Perilymphatic signal is preserved on CISS sequences when IAM extension
Epidermoid	Inclusions of ectodermal cell rests	Insinuating within the basal cisterns, with a fine irregular surface. Extending to contralateral CPA and superior to tentorium.	Usually CSF density with occasional peripheral calcification and molding of petrous bone	Usually iso-intense to CSF signal with rare T1 hyper-intense, T2 hypo-intense "white epidermoids"	Non-enhancing	Increased DWI, FLAIR signal relative to CSF distinguishes from arachnoid cyst. Well defined with 3D T2w sequences. Lactate peak on spectroscopy	

Figure 2.5 5 Tabella riassuntiva delle caratteristiche di imaging delle tre principali tipologie di massa osservabili a livello dell'APC. Da: Connor SEJ. *Imaging of the Vestibular Schwannoma Diagnosis, Monitoring, and Treatment Planning*. doi:10.1016/j.nic.2021.05.006

I meningiomi

I meningiomi rappresentano la seconda neoplasia dell'APC per frequenza (10/15% del totale dei casi). Originano dalle cellule dell'aracnoide e presentano crescita eccentrica non infiltrativa a partire dalla sede di inserzione della dura, dorsalmente alla parte

petrosa del temporale. Occasionalmente si presentano estesi al CUI⁷⁶. Sono nel 90 % dei casi neoplasie benigne, dotate di capsula di clivaggio.

All'esordio clinico, i meningiomi si associano ad un corteo sintomatologico sovrapponibile a quello del NA, caratterizzato da ipoacusia neurosensoriale e tinnito. Frequentemente è osservabile la compromissione del nervo trigemino, con dolore e parestesie emifacciale, e la presenza di sintomi associati a compressione cerebellare. Più raramente si ha il riscontro di danni a carico del nervo faciale e del sistema vestibolare. È, inoltre, relativamente frequente il presentarsi di cefalea.

L'iter diagnostico di meningioma è sovrapponibile a quello descritto per il NA; la RMN rappresenta l'esame radiologico principe per la diagnosi differenziale: in T1 la massa appare isointensa o minimamente iperintensa rispetto alla corteccia cerebrale, in T2 è isointensa, con forte e omogenea captazione del contrasto; possono essere presenti calcificazioni, a differenza di quanto rilevato nel caso di NA, e si osserva enhancement peritumorale della dura, non patognomonico. L'assenza di microemorragie in T2 permette di distinguerli con una sensibilità del 94% e specificità del 100%. La massa presenta, inoltre, base d'impianto ampia caratterizzata da reazione iperostotica. I possibili trattamenti sono sovrapponibili a quelli tipici del NA: "wait and scan", radioterapia o intervento chirurgico, gravato da rischio di recidiva⁷⁷.

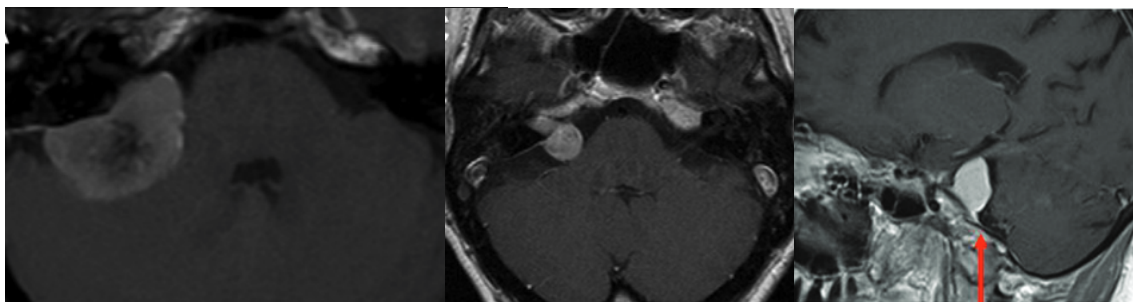
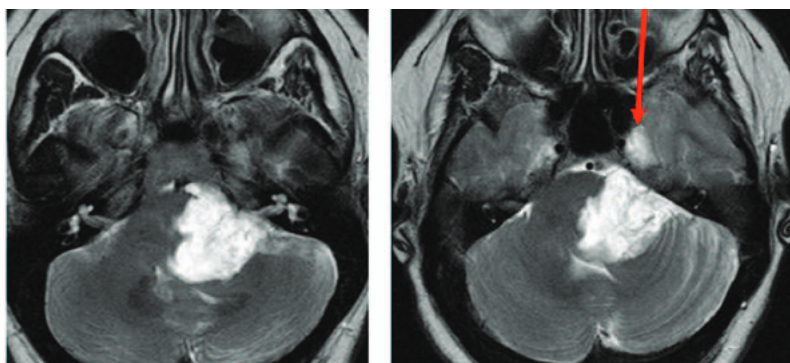


Figure 2.5 6 MRI post-gadolinio T1 pesata in sezione assiale di un meningioma di cui si osserva l'ampia base di inserzione; Fig 2: MRI post gadolinio T1 pesata in sezione assiale con estensione intracanalare; Fig 3: MRI T1 con contrasto di un meningioma comprimente nervo trigemino e ponte (Steve E.J et al, 2021, fig.1, fig.2; Renowden et al., 2014, fig 3)

Le cisti epidermoidi

Le cisti epidermoidi rappresentano il 6% delle masse dell'APC. Trattasi di una rara condizione patologica benigna e congenita, corrispondente allo 0,2/1,8% delle masse intracraniche. Di origine ectodermica, le cisti epidermoidi derivando da tessuto epiteliale rimasto intrappolato a livello del tubo neurale in seguito alla sua chiusura nel corso delle prime settimane dell'embriogenesi. Appaiono lobulate, irregolari, dalla forma *cauliflower like* e dalla consistenza soffice (indicativa di minore effetto compressivo esercitato sulle strutture dell'APC). A lenta crescita espansiva, accumulano al proprio interno colesterolo e cheratina e tendono ad incunarsi tra le strutture adiacenti e ad avvolgerle senza determinarne dislocazione, occupando più compartimenti del distretto. Clinicamente, le cisti epidermoidi si associano a nevralgia trigeminale di lunga data, spasmo emifaciale, tinnito e talvolta atassia. La crescita a ridosso dei nervi può provocare demielinizzazione e ischemia. Occasionalmente può avere luogo la rottura della cisti, con insorgenza di marcata infiammazione e meningite chimica, talvolta responsabili di idrocefalo. Alla RMN tali masse si presentano solitamente ipointense in T1, iperintense in T2, iperintense alla sequenza FLAIR (T2 caratterizzata dalla soppressione del segnale del liquido cefalorachidiano) e caratterizzate da scarsa diffusione alla RM di diffusione. L'aspetto complessivo è eterogeneo. La terapia prevede una fase iniziale di attesa, con successivo ricorso all'intervento chirurgico, solitamente condotto mediante accesso retrosigmoideo. La complessità dell'intervento consegue alle aderenze che la capsula del tumore contrae con le strutture vicine, da cui deriva un elevato rischio di danno alle strutture vascolonervose (n.c. V, VII, VIII). L'incidenza di recidive post-intervento è compresa tra il 7 e il 45%, per cui il paziente sarà sottoposto a follow-up postoperatorio⁷⁷.



2.5 7 MRI T2W di cisti epidermoide. Nella seconda immagine la freccia segnala l'estensione della formazione nel cavo di Meckel con effetto compressivo di V,VII e VIII n.c. (Renowden et al., 2014)

Le cisti aracnoidali

Le cisti aracnoidali sono malformazioni congenite rappresentanti l'1% delle neoformazioni dell'APC. Si configurano come masse tondeggianti e cave, con parete di aracnoide, ripiene di liquor o liquido xantocromico. Tendono a dislocare le strutture vascolo-nervose contigue e a determinare erosione ossea. In genere asintomatiche, nel 15% dei casi si associano a sintomi compressivi per interessamento di tronco encefalico, cervelletto e nervi cranici dell'APC. Alla RMN appaiono isointense al liquor e ben facilmente distinguibili dalle epidermoidi, in particolare utilizzando la sequenza FLAIR. In assenza di sintomi il paziente è posto in follow up, raramente si osserva un aumento delle dimensioni nel tempo. In presenza di manifestazioni cliniche, è possibile intervenire con aspirazione, fenestrazione chirurgica/endoscopica o rimozione chirurgica (accesso RS) ⁷⁷

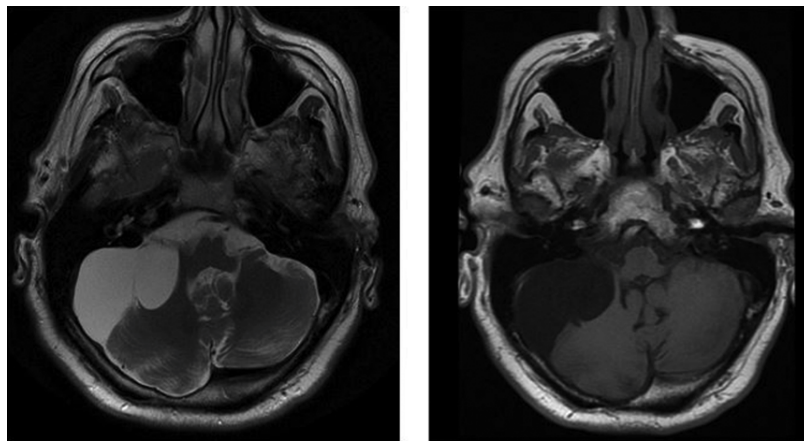


Figure 2.5 8 MRI T1W in sezione assiale di cisti aracnoidale; fig. 2 MRI T2W in sezione assiale della stessa formazione (Renowden et al. 2014)

I lipomi

I lipomi sono neoformazioni benigne, solitamente non soggette a progressione, derivanti dalla scorretta differenziazione delle primitive meningi. Si presentano come masse amartomatose, iperintense in T1. In genere non si associano a manifestazioni cliniche, solo in rari casi possono essere responsabili di sintomatologia. Essendo masse stabili, nella maggioranza dei casi non costituiscono per il paziente un rischio tale da costituire indicazione chirurgica. È quindi particolarmente rilevante distinguerli dal NA⁷⁷.

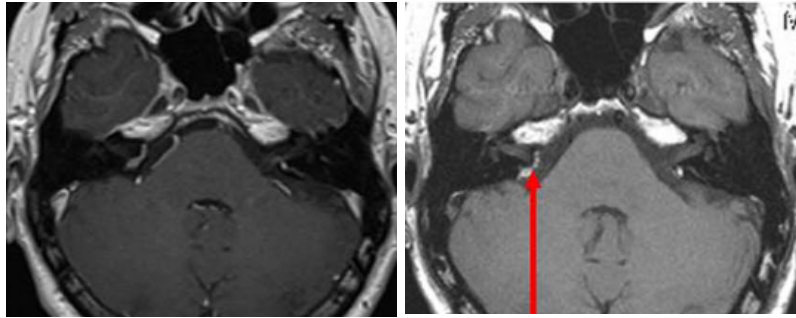


Figure 2.5 9Lipoma dell'APC bilaterale. Fig 1 MRI T1W in proiezione assiale. Fig 2 MRI T1W con gadolino. Nella seconda si nota la complessità di distinguere il lipoma da un NA o da un meningioma. (Renowden et al. 2014)

Altre formazioni

Oltre a quelle già citate, altre entità nosologiche da considerare nella diagnosi differenziale del NA sono gli schwannomi dei nervi cranici V, VII, IX, X, XI, XII (che possono mimare radiologicamente e clinicamente lo schwannoma vestibolare)⁷⁶ e lesioni vascolari quali emangiomi, aneurismi e malformazioni artero-venose. Vanno inoltre considerati l'eventuale coinvolgimento metastatico delle leptomeningi (secondario a melanoma, carcinoma mammario, linfoma) e le lesioni infiammatorie correlate a infezioni quali tubercolosi o sarcoidosi (in questo caso è necessario inquadrare il paziente facendo riferimento alla sua storia clinica ed accostando all'imaging l'esame del liquido cerebrospinale). Si osserva che le condizioni patologiche elencate sono da tenere in stretta considerazione soprattutto in presenza di disfunzione del nervo facciale, riscontrata nel solo 1% dei casi di NA e più frequentemente correlata a lesioni vascolari o interessamento delle leptomeningi. Ulteriormente, in particolare nei soggetti giovani, è opportuno escludere che la massa rilevata all'imaging sia esofitica, ovvero proveniente da strutture adiacenti all'APC, quali il tronco encefalico, il cervelletto o il quarto ventricolo (ovvero data da medulloblastoma nel soggetto pediatrico o emangioblastoma nell'adulto^{75,77}).

2.6 STADIAZIONE

La gestione terapeutica del NA pone centrale attenzione non solo alla dimensione della massa ma anche ai rapporti che essa stabilisce con le strutture dell'orecchio interno e dell'APC. Sono state proposte diverse classificazioni adottate sia in ambito clinico che in letteratura, che confrontate mostrano una parziale sovrapposizione e un livello di informatività crescente.

La classificazione in gradi da I a IV è la prima e più semplice classificazione.

- Grado I: neoplasia interamente all'interno del condotto uditivo interno
- Grado II: neoplasia che protrude dal condotto uditivo interno affacciandosi nell'angolo ponto-cerebellare, senza, tuttavia, prendere contatto le strutture adiacenti
- Grado III: neoplasia in contatto con il tronco encefalo o il cervel- letto ma senza compressione
- Grado IV: neoplasia determinante un'evidente compressione delle strutture nervose della fossa cranica posteriore.

La classificazione di Koos dei NA è finalizzata alla stratificazione dei tumori sulla base della loro estensione extrameatale e degli effetti compressivi osservati a livello del tronco encefalico. Il recente studio condotto da Erickson et al (2019) ne attesta l'affidabilità (si osservi che, nonostante l'esteso utilizzo clinico e i riferimenti in letteratura, precedentemente la validità del sistema non era stata verificata). Di seguito si elencano le 4 classi caratteristiche⁷⁸.

- Koos I: neoplasia localizzata all'interno del condotto uditivo interno, di dimensioni inferiori a 1 cm;
- Koos II: neoplasia che dall'interno del condotto uditivo interno fuoriesce a livello della fossa cranica posteriore;
- Koos III: neoplasia di dimensione inferiore a 3 cm, che raggiunge il tronco;
- Koos IV: neoplasia di dimensioni superiori ai 3 cm, che comprime il tronco ⁷⁹ .

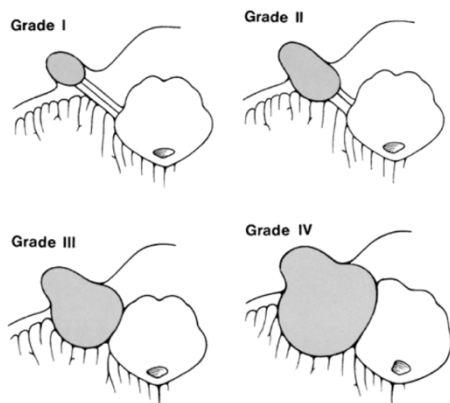


Figure 2.6 1 Diagramma riassuntivo del tumor grading system delineato da Koos; Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. Journal of neurosurgery. 1998

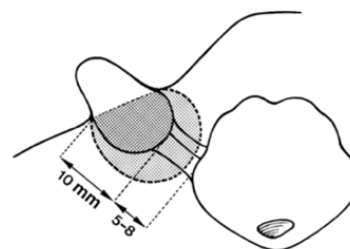


Figure 2.6 2 Immagine rappresentativa del sottogruppo Iia e Iib delle lesioni di Grado II; Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. Journal of neurosurgery. 1998

La classificazione di Hannover dei NA presenta il mdesimo intento della classificazione di Koos, pur adottando una modalità di stratificazione alternativa. Lo studio condotto da Atchley et al (2022) ne attesta l'affidabilità nel grading delle dimensioni dello schwannoma vestibolare, pur riconoscendo la necessità di ulteriori analisi al fine di confermarne la validità, determinare con maggiore chiarezza il ruolo assunto dalla classificazione nel counseling preoperatorio e definire la correlazione tra gli stadi individuati, il trattamento e la prognosi del paziente⁸⁰.

Segue la descrizione della Hannover Classification Scale, come descritta da Samii e Matthies⁸¹.

- T1: neoplasia puramente intrameatale;
- T2: neoplasia intra-extra meatale, senza interessamento della cisterna cerebellare e del tronco;
- T3a: neoplasia aggittantesi nella cisterna cerebellare senza interessare il tronco;
- T3b: neoplasia estesa alla cisterna che raggiunge il tronco, in assenza di compressione dislocazione

- T4a: neoplasia che comprime il tronco in assenza di compressione del IV ventricolo;
- T4b: neoplasia che determina severa dislocazione del tronco e compressione del IV ventricolo, in presenza/assenza di idrocefalo.

2.7 STRATEGIE TERAPEUTICHE

Avvenuta la conferma della diagnosi di NA, il clinico considera le possibili opzioni terapeutiche a disposizione. La successiva scelta è definita in relazione alle caratteristiche del paziente e delle massa rilevata. Esistono vari approcci possibili, che includono:

- l'osservazione mediante "wait and scan approach" (con esecuzione di RM cerebrali ripetute regolarmente nel tempo);
- l'intervento mediante la radiochirurgia stereotassica (SRS);
- l'exeresi chirurgica della neoplasia.

In caso di intervento chirurgico, l'intento principale consiste nella rimozione o nel debulking del tumore, finalizzati a prevenire l'effetto massa e il conseguente aggravarsi dei sintomi compressivi.⁸².

Come accennato, le variabili da considerare nella scelta del trattamento sono rappresentate in parte da fattori legati al paziente, quali lo stato di salute generale, la presenza di comorbidità, l'età, l'entità delle manifestazioni cliniche riportate e della perdita uditiva, in parte legati alle caratteristiche della massa, ovvero alle sue dimensioni, alla localizzazione, allo stato di crescita e al rischio chirurgico ad essa associato. Nella processo decisionale, il chirurgo dovrà, inoltre, prendere in esame la volontà, le preferenze, le aspettative e il desiderio di cura del paziente^{33,83} il quale dovrà essere opportunatamente informato. Si ricordi, infatti, che prima di qualunque intervento terapeutico è necessario venga acquisito il consenso informato del soggetto interessato¹², al quale il medico abbia debitamente spiegato vantaggi e rischi derivanti dalle possibilità terapeutiche.

Riassumendo i parametri citati, i fattori che orientano la scelta dell'approccio terapeutico si possono elencare come segue:⁸⁴

- dimensioni e sede della massa;
- pattern di crescita del tumore;
- età del paziente (cut off di riferimento: 65 anni), presenza di comorbidità, performance status;

- deficit uditivo (alterazioni audiometriche);
- altri sintomi associati quali cefalea, disturbi vestibolari, deficit di altri nervi cranici, interessamento e danno del nervo faciale (ad essere considerato è il corredo sintomatologico nel suo complesso e la varietà di sintomi manifestati).

Appare interessante notare l'assenza di associazione tra scelta terapeutica, in particolare di tipo chirurgico, e fattori psicologici del paziente, quali presenza di depressione, bassa qualità di vita percepita e bassi livelli di autostima⁸⁴.

Vista la centralità assunta dalle dimensioni della massa nell'orientamento della scelta terapeutica, può risultare interessante chiedersi quali fattori ne influenzino la crescita. A tal proposito si considera lo studio condotto da Paldor et al (2017) che, confrontando 34 articoli selezionati, si propone di identificare i fattori predittivi di crescita tumorale. Lo studio esclude età e sesso del paziente quali elementi predittivi di crescita. Similmente, le dimensioni rilevate alla diagnosi non rappresentano un forte predittore, così come la localizzazione della massa. Anche la perdita uditiva e la presenza di vertigine al momento della diagnosi non risultano influenzare il trend di crescita. Non è ancora definito il ruolo di tinnito e disturbi dell'equilibrio. Rilevante appare, invece, il ruolo della crescita nel primo anno di osservazione per la stima del successivo aumento delle dimensioni, insieme all'eventuale evoluzione cistica ed emorragica del tumore. Anche l'assunzione di terapia ormonale risulta avere un effetto incrementante la crescita²⁴.

Considerazioni

Nonostante il costante incremento dell'incidenza dello schwannoma vestibolare²⁰, ad oggi non vi è ancora uniformità nella gestione della patologia in quanto non esistono linee guida di trattamento universalmente valide che indirizzino la scelta terapeutica³³. Attualmente vari studi si stanno concentrando sulla standardizzazione della valutazione delle numerose variabili in gioco e nella creazione di algoritmi che orientino il medico nell'adozione della scelta terapeutica più opportuna. Ad oggi la scelta del trattamento, che è demandata al chirurgo sulla base dell'esperienza propria e del centro di riferimento in cui opera³³.

Consapevoli dell'attuale mancanza di linee guida che orientino la scelta terapeutica, possiamo comunque ritenere evidente, considerando i dati empirici, che attualmente la HPS (FM o RS) rappresenti la migliore opzione nei pazienti con udito conservato che presentino tumori <1,5 cm. Alternative possibili in questi casi sono date dall'approccio osservazionale (in genere nei pazienti in cui non sia possibile procedere chirurgicamente) e dall'approccio TL.

In generale la via translabirintica trova applicazione nei casi di NA che si presentino non operabili tramite le vie HPS, nei pazienti con perdita uditiva o a livello dei quali la massa presenti dimensioni >1,5 cm. In quest'ultimo caso, una valida opzione alternativa alla chirurgia è data dal controllo della crescita tumorale mediante radiochirurgia stereotassica. Inoltre, per NA di dimensioni > 2,5 cm in pazienti con rischi intraoperatori notevoli esiste la possibilità di procedere ad un intervento di debulking seguita da radioterapia.

Interessanti considerazioni possono essere avanzate per quanto riguarda i NA molto piccoli, di dimensioni < 1,0 cm. Si cita in merito lo studio condotto da Zanoletti et al. (2019) che confronta il differente andamento della funzione uditiva osservato in pazienti trattati con HPS e in pazienti non operati ma monitorati con strategia "wait and scan". L'analisi riscontra una migliore preservazione uditiva nel tempo nei pazienti trattati attivamente con HPS rispetto ai pazienti in osservazione, a livello dei quali si osserverà (nonostante la buona funzione uditiva rilevata nel breve termine) il progressivo peggioramento nel tempo dei dati audiometrici. Dallo studio emerge, quindi, come anche nel caso di piccoli NA la scelta dell'intervento di HPS possa offrire migliori possibilità di conservazione della funzione uditiva rispetto alla semplice osservazione, dati i vantaggi offerti dalla precocità del trattamento (che evita ulteriori peggioramenti delle capacità uditive) e dalla buona possibilità di riabilitazione uditiva (eventualmente con impianto cocleare) ⁸⁵.

2.7.1 RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA

La radiochirurgia stereotassica (stereotactic radiosurgery, SRS) è una metodica radioterapeutica consolidata e standardizzata, che trova indicazione nel trattamento di prima linea del NA e nella terapia di residui e recidive tumorali post-intervento chirurgico. La tecnica prevede la somministrazione in un'unica seduta di elevate dosi di radiazioni ionizzanti mediante fasci altamente precisi, che si concentrano su un piccolo e ben definito volume di tessuto neoplastico. Il trattamento risulta mirato e caratterizzato da esposizione massima del tessuto patologico all'effetto delle radiazioni e limitato interessamento dei tessuti sani circostanti. In questo SRS si differenzia marcatamente dalla radioterapia convenzionale, che invece prevede l'utilizzo di un ampio campo di radiazione, somministrato a basse dosi e in sedute ripetute. Il trattamento non è, quindi, mirato e implica un'eguale irradiazione di tessuto patologico e tessuti sani limitrofi alla lesione. In questo caso, il principio alla base dell'effetto terapeutico risiede nella differente sensibilità biologica alle radiazioni dei due tessuti.

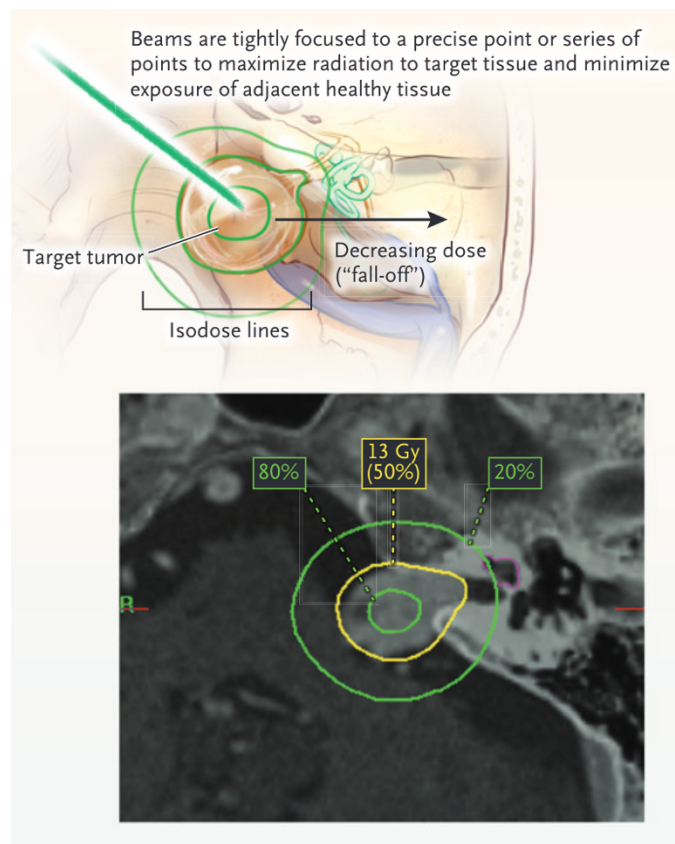


Figure 2.7 1-Stereotactic radiosurgery general approach. -Carlson ML, Link MJ. Vestibular Schwannomas. N Engl J Med. 2021

Le dosi

Quando la SRS venne introdotta negli anni Sessanta da Lars Laxsell, neurochirurgo svedese ideatore della tecnica Gamma Knife, la metodica prevedeva l'utilizzo di elevate dosi di radiazioni, che raggiungevano i 20-25 Gy. Il trattamento rendeva possibile un buon controllo locale della condizione, ma si dimostrava associato all'insorgenza di molte complicanze (quali le neuropatie trigeminale e faciale post-trattamento), costituenti un limite notevolmente all'utilizzo della strategia terapeutica, per questo applicata a una minoranza dei casi di NA⁸⁶.

Con l'esperienza, il miglioramento tecnologico dei dispositivi (attualmente in grado di modulare finemente la forma del fascio di radiazioni così da adattarlo al bersaglio), l'adozione di imaging ad alta risoluzione e di software avanzati, si è osservato un progressivo miglioramento della tecnica: la dose somministrata è stata ridotta sino al raggiungimento del valore terapeutico ottimale, con associata minimizzazione dell'incidenza di complicanze. Se negli anni 80 la dose utilizzata era pari ai 25-30 Gy⁸⁷ attualmente si ritiene che dosi comprese tra i 12 e 14 Gy permettano di ottenere i migliori risultati nel controllo della crescita tumorale, con minimo danno ai nervi cranici e alle strutture circostanti al tessuto patologico^{88,89}. La maggioranza dei centri specializzati (che sono circa 300 al mondo) utilizza dosi comprese tra 11 e 13 Gy.

Studi ripetuti e controllati hanno rilevato che la radiochirurgia stereotassica permette un migliore controllo della malattia in pazienti con NA <3cm che richiedano l'intervento chirurgico.

Gli effetti terapeutici

Nei pazienti trattati con SRS con gamma knife è rilevabile un tasso di controllo della crescita tumorale compreso tra il 93 e il 100%^{88,90,91}.

Seguendo i pazienti post-trattamento nel lungo periodo, si riscontra un variabile pattern di risposta: si osserva la riduzione del volume della massa in circa il 40% dei casi e la presenza di volume inalterato nel 50% delle osservazioni. Si rileva, inoltre, una quota di pazienti (pari al 15-30%) che, a 1-3 anni dal trattamento, reca un transitorio aumento del

volume della massa e un'ipointensità centrale alla RMN. Il peculiare quadro in questione non richiede trattamento e la sua evoluzione può comportare sia la riduzione spontanea della massa, sia lo stabilizzarsi delle sue dimensioni ad un volume superiore a quello osservato pre-trattamento^{92,93}.

Il fallimento della SRS si osserva in circa il 2-5% dei pazienti trattati e corrisponde al riscontro della crescita tumorale e della progressione della malattia ad oltre tre anni dal trattamento. In questi casi gli approcci possibili consistono nella ripetizione della radiochirurgia o nella programmazione dell'intervento chirurgico. Studi dimostrano l'efficacia della riesecuzione della SRS nella quasi totalità dei casi. Per quanto concerne la microchirurgia, invece, si osserva maggiore complessità e minore efficacia, conseguenti a problematiche derivanti dalla pregressa SRS. Il chirurgo potrà, infatti, incontrare difficoltà nell'asportazione per via del riscontro di aderenze tra le strutture dell'APC e dalla maggiore sensibilità dei nervi cranici alla dissezione⁹⁴.

Per quanto riguarda gli effetti della SRS sul sistema uditivo, il livello di conservazione dell'udito post-trattamento è variabile e dipende dal concorso di più fattori. I fattori predittivi più rilevanti sono il livello uditivo pre-trattamento e le dimensioni della massa. Altri parametri da considerare sono l'età (superiore o inferiore ai 50/60 anni), la dose somministrata, l'entità dell'irradiazione delle strutture dell'orecchio interno e il volume totale cocleare (soggetti con volumi cocleari maggiori tollerano dosi maggiori)⁹⁵. In proposito, è rilevante considerare lo studio di Hideyuki Kano et al. (2009) in cui vengono analizzati gli effetti dell'irradiazione della coclea sulla soglia uditiva post-trattamento e dal quale risulta un migliore outcome uditivo per valori della dose somministrata a livello cocleare che siano inferiori ai 4 Gy. Lo studio rileva inoltre una buona conservazione della funzione uditiva nel breve termine nella maggioranza dei pazienti trattati⁸⁸. Tale osservazione nel breve periodo contrasta con le evidenze emerse in studi che hanno valutato la conservazione della funzione uditiva nel lungo periodo, quali lo studio di Chopra et al (2007). Secondo tale studio a 10 anni dall'intervento emerge un continuo e progressivo declino della funzione uditiva: si stima che solo nel 44% dei casi si abbia un outcome sovrapponibile a quello pre-intervento⁹⁰. Nonostante l'apparente buona conservazione dell'udito nel breve termine, quindi, la preservazione della funzione uditiva ad oggi può essere considerata l'aspetto meno soddisfacente della SRS.

La radiocirurgia ha un impatto anche sul sistema vestibolare, determinando la scomparsa dei sintomi vertiginosi nel 60% dei pazienti presentati tale sintomatologia al momento del trattamento (il riscontro è rilevabile a 5 anni dall'intervento). In una minoranza dei trattati si osserva, inoltre, la comparsa di vertigini post-trattamento o il peggioramento di sintomi vestibolari già presenti, che tuttavia risulta transitorio e associato nella maggioranza dei casi a guarigione^{88,96}.

Le complicanze

Come già accennato, il trattamento con radiocirurgia stereotassica espone il paziente al rischio di compromissione della funzione dei nervi faciale e vestibolare. I principali fattori predittivi del deficit dei due nervi sono le dimensioni del tumore e la dose di radiazioni utilizzata. Considerate le dosi comprese tra 12 e 13 Gy ad oggi somministrate per il trattamento, il rischio di deficit del nervo facciale è pari all'1%, quello di disfunzione trigeminale risulta del 1,8%⁹⁷.

Lo studio di Isaac Yang et al. (2009) si focalizza sull'analisi dei parametri maggiormente implicati nella conservazione della funzione del nervo faciale e individua una minore probabilità di danno in pazienti con NA < 1,5 cm cubi, trattati con dosi inferiori a 13 Gy. La tossicità associata alla somministrazione di dosi più elevate si ipotizza derivare dalla più importante fibrosi all'interno del NA e nei tessuti circostanti (inclusi il nervo facciale, la coclea e lo stesso nervo vestibolare) provocata dal trattamento. Lo studio evidenzia, inoltre, una migliore conservazione della funzione del nervo faciale nel soggetto giovane (di età inferiore ai 57 anni)⁹⁸.

Altra complicanza associata alla radiocirurgia è l'idrocefalo comunicante causato da malassorbimento liquorale. Tale condizione è osservata in una minoranza di pazienti nel corso della storia naturale del NA e consegue al rilascio nel liquor di sostanze recanti danno alle granulazioni aracnoidali da cui derivano il conseguente ridotto riassorbimento del liquor, l'aumento della pressione endocranica e la dilatazione dei ventricoli. I trattamenti di microchirurgia e di SRS possono concorrere a determinarne l'insorgenza. Nel caso di SRS il meccanismo responsabile potrebbe essere il rilascio nel liquor di sostanze proteiche a seguito della necrosi radio-indotta. La condizione è frequentemente

asintomatica e diagnosticata al follow-up post-intervento⁹⁶. Considerando alcune metanalisi relative alle complicanze successive al trattamento SRS LGK, si ravvisa un'incidenza di idrocefalo comunicante dello 0.85%. Il trattamento nell'80% dei casi prevede l'esecuzione di uno shunt ventricolo-peritoneale⁹⁹.

MTVSs è una condizione rara soggetta a ricorrenza e rapida metastatizzazione, esitante in morte nella maggioranza dei casi. È dimostrato un aumento della sopravvivenza dei soggetti affetti in seguito a resezione della massa (anche parziale) e successiva RT adiuvante¹⁰⁰. Numerosi studi valutano l'incidenza di trasformazione maligna (MTVSs) associata al trattamento radiochirurgico. In letteratura è nota l'esistenza della rara possibilità che il NA incorra naturalmente nella trasformazione in schwannoma maligno, fenomeno che si verifica in 1,09/1,74 casi su 100 000 pazienti. Nei soggetti esposti a radiazioni ionizzanti è dimostrato un aumento di 10 volte del rischio intrinsecamente presente (il fenomeno si verifica in 15,6 casi su 100 000 pazienti). L'evenienza resta comunque rara, tuttavia è necessario che il paziente ne sia correttamente informato con la firma del consenso informato¹⁰¹.

Radioterapia frazionata (FSRT)

Alternativa alla SRS, che prevede la somministrazione di un'unica dose di radiazione, è la FSRT, metodica che implica la suddivisione in più somministrazioni della dose di radiazioni utilizzate nel trattamento. Il frazionamento della dose permette di limitare il danno ai tessuti sani e di aumentare l'effetto terapeutico a livello del tessuto tumorale. Infatti, l'aumento del tempo totale di esposizione del tessuto patologico alle radiazioni e la presenza di intervalli liberi da esposizioni tra le varie somministrazioni, aumenta l'effetto terapeutico, permettendo di intercettare una maggior quota di cellule tumorali che si trovino nella fase radiosensibile del ciclo cellulare¹⁰². Degna di nota è anche la metodica IMRT che combina la radioterapia frazionata alla localizzazione stereotattica¹⁰³.

Considerando studi che hanno posto a confronto la radiochirurgia in singola dose e la somministrazione di radioterapia frazionata, si osserva sovrapposizione dei risultati per quanto riguarda la preservazione della funzione uditiva e il controllo della crescita tumorale^{103,104}. Le metodiche stereotassiche risultano invece più efficaci nel minimizzare

il danno ai nervi faciale e trigemino¹⁰⁴. È opportuno evidenziare che, data la recente introduzione e i pochi studi nel lungo termine a disposizione, sono ancora molti gli aspetti FSRT da definire.

Conclusioni

La radiocirurgia stereotassica rappresenta attualmente una rilevante alternativa terapeutica alla microchirurgia. Molti autori sostengono che SRS potrebbe rappresentare lo standard di cura nei pazienti con NA di piccole e intermedie dimensioni, per quanto ad oggi non si disponga ancora di studi randomizzati al riguardo. Tuttavia, in base al confronto degli outcome clinici, di imaging e di qualità di vita derivanti dal trattamento con SRS e microchirurgia di NA di simili dimensioni, si potrebbe considerare l'approccio chirurgico limitato ai casi di masse molto estese e di NA con importante sintomatologia compressiva a livello del tronco encefalico, considerando preferibile SRS nei restanti casi¹⁰⁵.

Segue la considerazione di una selezione di studi condotti sugli approcci di SRS e FSRS che riassume l'efficacia delle metodiche e i rispettivi risultati in termini di progression free survival, preservazione dell'udito, preservazione faciale e trigeminale⁸⁹.

Author, year	RT	No. of pts	FU median (months)	Dose/dose per fr (median)	Volume median (cc)	PFS (%)	Hearing preservation (%)	Facial preservation (%)	Trigeminal preservation (%)
Murphy, 2010 [21]	SRS	103	43.2	13	1.95	91.5–5 y	NA	99	95
Chopra, 2007 [19]	SRS	216	68	13	1.3	98.3–10 y	44	94.9	100
Friedman, 2006 [22]	SRS	295	40		2.2	12.5	NA	99.3	99.3
Myrseth, 2005 [20]	SRS	103	36	12.2	NA	93	32	NA	94.8
Combs, 2005 [29]	FSRT	106	48.5	57.6/1.8	3.9	LC 96.6	94	96.6	97.7
Koh, 2007 [34]	FSRT	60	31.9	50/2	4.9	LC 100	77.3	100	100

RT radiotherapy, *No.* number, *pts* patients, *FU* follow-up, *fr* fraction, *PFS* progression-free survival, *SRS* stereotactic radiosurgery, *NA* not available, *FSRT* fractionated stereotactic radiotherapy, *LC* local control
FSRT fractionated stereotactic radiotherapy, *LC* local control

Figure 2.7-2 Confronto degli outcome ri SRS e FSRT Kalogeridi et al (2020)

2.7.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico del NA rappresenta la strategia terapeutica finalizzata all'exeresi completa della massa tumorale, associata al tentativo da parte del chirurgo di preservare la funzione del nervo faciale e le funzioni uditive del paziente. Si sottolinea che negli ultimi decenni è avvenuto uno shift del target principale del trattamento chirurgico dalla totale resezione della massa alla preservazione funzionale, in particolare nei casi di exeresi complessa¹⁰⁶. Le strategie adottabili prevedono differenti vie d'accesso e sfruttano approcci alternativi scelti in relazione alle caratteristiche del tumore (sede e dimensioni), all'esposizione necessaria per rimuovere la massa, alla funzione uditiva residua, alle variazioni anatomiche individuate tramite l'imaging, alle comorbidità del paziente e all'esperienza del chirurgo. I principali approcci sono:

- Approccio della fossa cranica media (FM);
- Approccio retrosigmoideo (RS);
- Approccio translabirintico (TL);
- Approccio endoscopico transcanalare transpromontoriale.

Generalità

L'obiettivo della chirurgia del NA consiste nella completa rimozione della massa tumorale. L'exeresi radicale del NA si associa, infatti, a un tasso di recidiva inferiore al 3% e offre al paziente benefici a lungo termine superiori a quelli osservati in caso di rimozione parziale (gravata da un rischio di recidiva del 21/22%) e tali da compensare e giustificare il rischio associato all'intervento. Ad ogni modo, esistono casi selezionati a livello dei quali è preferibile eseguire una rimozione subtotale della massa. Un esempio è rappresentato dai soggetti anziani che presentino una sintomatologia marcata, sui quali intervenire con rimozione parziale è vantaggiosa in quanto permette di limitare i tempi dell'operazione ottenendo comunque un beneficio clinico rilevante. Anche in caso di masse di grandi dimensioni associate a compressione del tronco, procedere con il debulking della massa permette di agire limitando la morbidità post-operatoria e riducendo l'ingombro sterico del tumore così da diminuirne gli effetti compressivi.

Il trattamento chirurgico del NA, indipendentemente dall'approccio di scelta, prevede l'adozione di metodi microchirurgici e si articola nell'esecuzione di una craniotomia, seguita dall'apertura delle meningi e dalla successiva rimozione della massa, localizzata in prossimità del tronco encefalico e del cervelletto. Data la complessità dell'intervento, al chirurgo è richiesta esperienza, affinché sia possibile ridurre il rischio di danno a livello delle articolate strutture vasculo-nervose del distretto anatomico, che è essenziale vengano preservate.

In generale, l'intervento si associa ad un rischio di mortalità operatoria che è inferiore allo 0,5%, nel caso del trattamento di tumori di piccole dimensioni con approccio RS, compreso tra lo 0% e il 2% in caso di adozione dell'approccio TL e pari allo 0% qualora il trattamento scelto preveda l'approccio della fossa cranica media ¹⁰⁷.

Complicanze

L'insorgenza di complicanze è variabile e strettamente dipende dalla via d'accesso utilizzata e dall'esperienza dell'operatore.

La disfunzione del nervo faciale può essere considerata il più importante evento avverso della chirurgia del NA. Il tasso di conservazione del nervo faciale risente delle dimensioni del tumore: intervenire su masse di dimensioni ragguardevoli espone ad elevato rischio di deficit. Considerando le neoplasie <1,5 cm, studi rilevano la conservazione del nervo in più del 90% dei pazienti trattati, con migliore resa nel caso dell'approccio FM e maggiore rischio di danno associato all'approccio TL. Nel caso del trattamento di neoplasie di dimensioni maggiori si rileva un progressivo aumento del rischio di danno: nel caso di masse >3 cm (trattate o per via RS o per via TL) la preservazione della funzione del facciale si riduce al 60/70% dei casi, con esiti peggiori associati ad accesso mediante via TL¹⁰⁸.

Nel caso degli approcci di HPS (FM e RS) la perdita uditiva rappresenta un altro importante aspetto da considerare. Il tasso di perdita uditiva è notevolmente variabile e dipende dalle dimensioni della neoplasia e dalla funzione uditiva pre-intervento. Considerando lo studio condotto da Ansary et al (2012), tra i pazienti con NA di dimensioni inferiori a 1,5 cm, la proporzione di soggetti con perdita uditiva post-

operatoria risulta inferiore nel caso in cui si scelga l'approccio FM (43,6%) anziché il RS (associato a perdita uditiva nel 64,3% dei casi). Per quanto riguarda invece i casi di neoplasia di dimensioni comprese tra 1,5 e 3 cm, si osserva un generale aumento del rischio e si riscontra udito preservato nel solo 20/30% dei casi trattati con gli approcci FM e RS, rispettivamente¹⁰⁸. Considerando, infine, pazienti con piccoli tumori intracanalari trattati con approccio RS il successo nella preservazione dell'udito si osserva nel 74-88% dei casi¹⁰⁷. La variabilità dell'outcome si dimostra quindi marcata.

Un altro possibile evento avverso che può accompagnarsi alla rimozione del NA è la liquorrea, che insorge nel 5,3% dei casi di approccio FM, nel 7,1% dei pazienti trattati con TL e nel 10,3% degli interventi condotti con approccio RS¹⁰⁸.

Si considerano di seguito altre rilevanti, seppur meno frequenti, complicanze perioperatorie e postoperatorie del trattamento del NA. Nel caso di intervento chirurgico mediante l'approccio translabyrinthico è possibile il verificarsi di¹⁰⁷:

- ematoma subdurale (0,4%), dell'APC (0,6%) o del tronco (0,14%);
- edema cerebellare (0,28%);
- afasia transiente (0,14%);
- disfunzione dei nervi cranici (0,14%);
- liquorrea (7,1%);
- trombosi dei seni (5%)¹⁰⁹

Nel caso si adotti l'approccio retrosigmoidico, le possibili complicanze sono:

- ematomi dell'APC (2,2%);
- idrocefalo (2%);
- liquorrea (10,3%);
- meningite (1%, maggiore in caso di liquorrea);
- cefalea post intervento (fino al 17%);
- complicanze neurologiche maggiori come ictus e persistenti disfunzioni cerebellari (1,8%);
- trombosi dei seni (5%)¹⁰⁹.

È necessario ricordare che tutti i trattamenti considerati sono gravati dal rischio post-operatorio di insorgenza di complicanze maggiori associate ad elevato rischio di mortalità (quali ematomi, embolia polmonare e trombosi dell'arteria basilare). L'evenienza di tali complicanze è più frequente in soggetti di età superiore ai 65 anni, aventi subito l'exeresi di NA di grandi dimensioni¹⁰⁷.

Si considerano in seguito le caratteristiche essenziali di ciascuna procedura, così da fornire una panoramica generale dei trattamenti accennando a indicazioni, procedure di exeresi e rischi associati.

Approccio della fossa cranica media

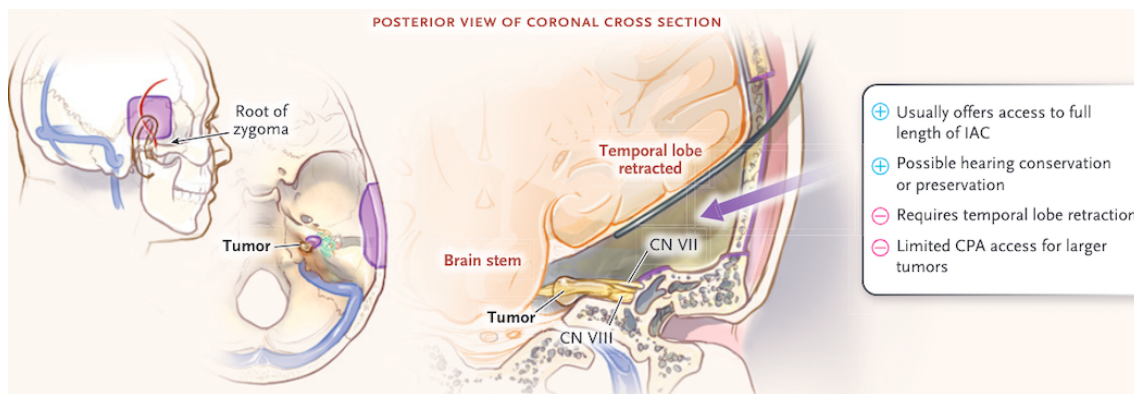


Figure 2.7-3 Posterior view of coronal cross section in the middle fossa approach. Carlson ML., Vestibular Schwannomas. *N Engl J Med.* 2021

L'approccio della fossa cranica media è una tecnica di Hearing Preservation Surgery (HPS) adottata nel trattamento di pazienti con buona funzione uditiva pre-operatoria, che presentino tumori intracanalari o con limitata estensione pontocerebellare (compresa tra 5 e 15 mm). Si associa ad una buona conservazione della funzione uditiva binaurale ma ad un elevato rischio di danno a livello del nervo facciale e di crisi epilettiche, afasia e allucinazioni uditive nel post-intervento, conseguenti la manipolazione del lobo temporale durante l'operazione^{110,111}

La via di accesso alla fossa cranica media permette l'esposizione del CUI per tutta la sua estensione (dal fondo al meato), consente il trattamento del NA e, più in generale, delle patologie interessanti l'apice petroso, l'APC, il CUI, il nervo facciale, l'orecchio interno e l'orecchio medio. Nel caso del NA, l'approccio è adottabile nell'exeresi di tumori di

dimensioni ridotte, sia intracanalari (potenzialmente estesi sino al fondo del CUI) che extrameatali, purché caratterizzati da limitata estensione pontocerebellare: data la scarsa esposizione dell'APC e la ridotta visibilità offerta al chirurgo, l'interessamento della sede da parte della massa deve essere ridotto e inferiore a 1,5 cm. Nel caso di tumori maggiormente espansi nell'APC e/o deterioramento uditivo marcato, l'approccio risulta controindicato¹¹².

La tecnica chirurgica prevede la disposizione del paziente in decubito supino con la testa ruotata lateralmente; il chirurgo si posiziona al vertice del capo del soggetto. Preparato il campo operatorio, si realizza un'incisione curvilinea della cute di tipo preauricolotemporale a concavità anteriore, delimitante un lembo a cerniera anteriore di cute e sottocute che espone il muscolo temporale. Il muscolo è sezionato in prossimità della sua inserzione a livello della squama dell'osso temporale e viene in seguito ribaltato mantenendo sede d'attacco al processo coronoideo. Si procede in seguito all'esecuzione della craniotomia, di forma quadrangolare o rettangolare: rimosso l'opercolo (il cui limite caudale deve corrispondere quanto più possibile al pavimento della fossa cranica media) la finestra operatoria si localizzerà per 1/3 anteriormente e per 2/3 posteriormente alla linea del processo zigomatico. Si esegue in seguito la retrazione durale lateromedialmente e posteroanteriormente, determinando l'esposizione di eminenza arcuata (EA), tegmen tympani, e nervo grande petroso superficiale (NGPS). Il limite anteriore è rappresentato dall'AICA, il posteriore dal seno petroso superficiale. Si procede in seguito alla fresatura dell'EA, con successiva identificazione del CSS. Il passaggio successivo comporta l'individuazione del CUI (possibile mediante i reperi a disposizione e l'applicazione di una serie di apposite tecniche) e la fresatura della rocca petrosa, con esposizione del condotto dal meato al fondo, mediante frese di dimensioni progressivamente più piccole. Per evitare possibili danni al nervo faciale, viene fresata anche la parete posteriore del condotto, ponendo particolare attenzione a non intaccare AICA e i suoi rami. Il nervo faciale è identificato per stimolazione e ispezione e separato dalla massa tumorale, così da permetterne l'exeresi con dissezione lateromediale. L'intervento si conclude con ripristino delle pareti del condotto mediante tessuto tratto dal muscolo temporale, riposizionamento e fissaggio dell'opercolo, sutura del muscolo e del lembo cutaneo¹¹²⁻¹¹⁴.

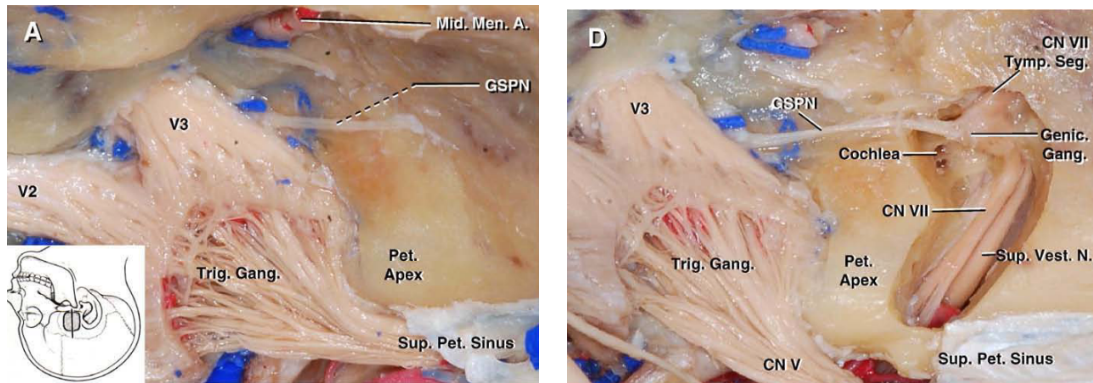


Figure 2.7-4 Fig.1 Visuale superiore della porzione petriosa del temporale per dissezione su cadaver. Fig.2 Visuale del CUI successivamente alla fresatura delle sue pareti (Tanriover N et al (2009))

Per quanto l'approccio della fossa cranica media offra limitati tempi operatori e rappresenti un approccio semplice e caratterizzato da morbilità e mortalità ridotte (qualora utilizzato nel trattamento di pazienti preselezionati), mostra limiti che ne rendono l'adozione poco frequente: il corridoio di accesso stretto rende limitata la capacità di controllo dell'intervento; ulteriormente, la scarsa frequenza con cui l'approccio viene scelto rende poco familiare al chirurgo l'anatomia dell'osso petroso e lo induce a preferire strategie alternative¹¹².

Approccio retrosigmoideo

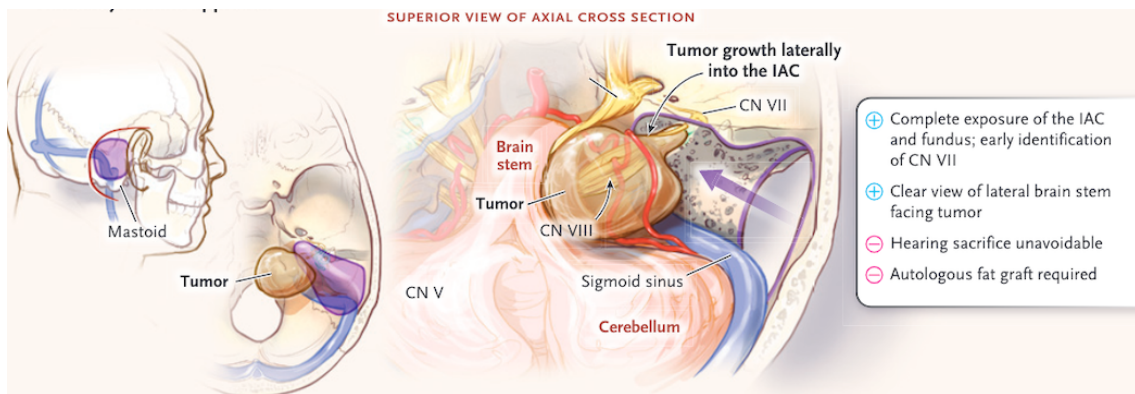


Figure 2.7-5 Superior view of axial cross section in the retrosigmoid approach. Carlson ML, Vestibular Schwannomas. N Engl J Med. 2021

L'approccio retrosigmoideo è una tecnica di HPS riservata a tumori di piccole dimensioni (inferiori ai 15 mm) e a pazienti che presentino un udito socialmente utile nella fase preoperatoria. L'intervento rende possibile l'exeresi del NA abbinata ad una buona preservazione della funzione uditiva postoperatoria. Per questo, esso non si presta al trattamento dei casi caratterizzati da avvenuta perdita uditiva, per i quali si preferiscono la tecnica TL, la radiochirurgia o l'approccio conservativo, in base alle dimensioni della massa. Tale approccio trova indicazione al trattamento dello schwannoma vestibolare e più in generale delle neoplasie e condizioni patologiche che si localizzano a livello della fossa cranica posteriore.

L'approccio retrosigmoideo si caratterizza per la combinazione di procedure microchirurgiche, che adottano l'utilizzo del microscopio binoculare, e di tecniche endoscopiche. L'integrazione di microscopia ed endoscopia garantisce un più esteso controllo del campo operatorio e un miglioramento complessivo della tecnica chirurgica. L'endoscopia può trovare applicazione in più modalità: *endoscopic inspection*, *endoscope assisted surgery*, *endoscope controlled surgery* o *endoscope neurosurgery*. Limitandoci a prendere in considerazione il caso in cui sia utilizzata per l'ispezione del campo operatorio, appare evidente il vantaggio che se ne ricava: la tecnica permette l'individuazione di residui della massa tumorale altrimenti non visibili, garantendo una più completa resezione della neoplasia ed il miglioramento dell'outcome postoperatorio¹¹⁵.

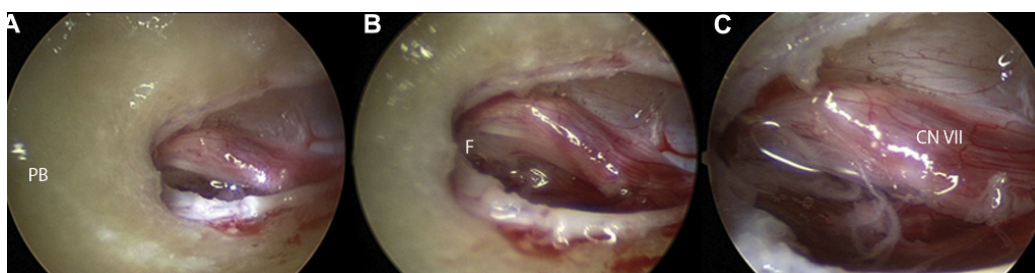


Figura 2.7-6 Ispezione endoscopica del VUI dopo la resezione di un grande NA.

La tecnica retrosigmoidea prevede l'esposizione dell'APC e della parete posteriore della piramide del temporale, e permette all'operatore di avere una visione panoramica della fossa cranica posteriore. La procedura sfrutta l'ampliamento patologico, determinato dalla lesione extra-assiale, dei corridoi fisiologicamente presenti nell'APC (le cisterne creano spazi che permettono l'introduzione degli strumenti microchirurgici ed

endoscopici)¹¹⁵. Trova per questo indicazione nel trattamento non solo dello schwannoma vestibolare, ma più in generale delle neoplasie e condizioni patologiche che si localizzano a livello della fossa cranica posteriore. Data la complessità anatomica del distretto da tale punto di osservazione, sono richieste al chirurgo approfondite conoscenze di anatomia topografica e l'accurata valutazione pre-operatoria delle RM.

Il paziente viene posizionato in decubito supino, con la testa ruotata e poggiata su un reggitesta ad anello, fissato saldamente. Il monitoraggio della funzione del nervo faciale nel corso dell'intervento ha luogo tramite elettrodi posti a livello della muscolatura facciale omolaterale.

Preparato il campo operatorio, si procede all'esecuzione di un'incisione cutanea a C, posta a 4 cm dal solco retroauricolare. In seguito allo scollamento del tessuto sottocutaneo dal tavolo cranico, si ottiene un lembo fibromuscolare a base inferiore (si conserva l'integrità di arteria e nervo occipitali al fine di mantenerne una corretta vascolarizzazione ed innervazione). La mastoide e l'osso suboccipitale risultano a questo punto completamente esposti (si ricorda che in questo tempo chirurgico possono esservi sanguinamenti dalla vena emissaria mastoidea).

Si esegue in seguito una craniotomia anteroposteriore, adottando come repere l'asterion, zona concava collocata postero-superiormente alla mastoide che corrisponde al punto di congiungimento dei seni sigmoideo e trasverso. I due seni definiscono, infatti, rispettivamente i limiti anteriore e superiore della craniotomia. Rimosso l'opercolo osseo ed esposta la dura, si procede all'esecuzione dell'incisione durale, sotto la guida del microscopio ottico. Si accede quindi alla cisterna cerebello- midollare e se ne drena il CSF, così da consentire il rilassamento cerebellare. Il successivo posizionamento di lentine neurochirurgiche non

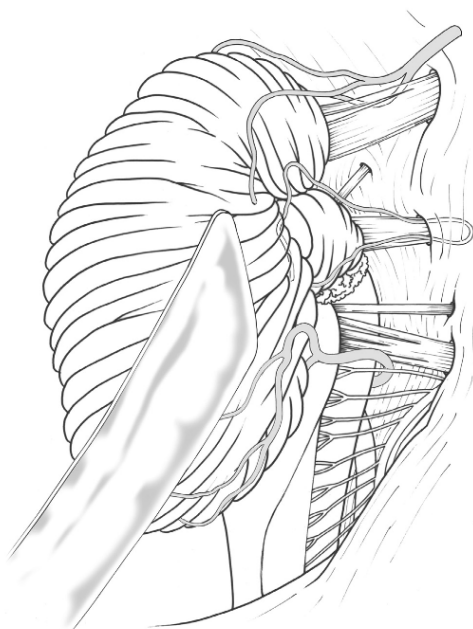


Figura 2.7-7 Visione retrosigmoidea dell'APC e dei corridoi tra i n.c. sfruttabili nel corso dell'intervento. (Tatagiba et al, 2014)

aderenti renderà possibile l'esplorazione dell'APC e la dissezione tumorale con preservazione del parenchima cerebellare.

La resezione del NA può avvenire in blocco, nel caso dei tumori più piccoli, o progressivamente, nei tumori più grandi che necessitano di debulking. Un momento essenziale dell'exeresi è rappresentato dalla separazione della capsula tumorale dai nervi cranici VII e VIII. Inoltre, affinché sia possibile intervenire anche a livello della porzione intracanalare del tumore, sarà necessario procedere all'esecuzione di una meatotomia retrolabirintica, con fresatura della parete posteriore del CUI. A tale step si associa il rischio di danneggiare i canali semicircolari, l'acquedotto cocleare ed il sacco endolinfatico. La successiva apertura della dura permetterà di visualizzare le strutture intracanalari, procedendo alla dissezione anche a tale livello.

Rimosso il tumore, si procederà con: il monitoraggio delle funzioni del nervo faciale; il successivo riempimento con cera per osso delle cellularità aperte nel corso della fresatura della mastoide; l'emostasi ed il riposizionamento dei lembi durali; il riposizionamento dei lembi osseo e muscolare; la chiusura della ferita sottocutanea con sutura riassorbibile e della ferita cutanea con punti non riassorbibili.

L'intervento si associa, al rischio di danno a livello dei nervi faciale e cocleare e ad una maggiore incidenza di cefalea e liquorrea post-operatoria rispetto alle altre procedure¹¹⁶. Si riscontra, inoltre, il rischio di danneggiare il labirinto posteriore durante l'esecuzione della meatotomia posteriore, con conseguente perdita uditiva e fallimento dell'HPS, e di danneggiamento del cervelletto, qualora non se ne abbia la retrazione spontanea successivamente all'incisione della dura e al deflusso del CSF¹².

Approccio translabirintico^{12,117,118}

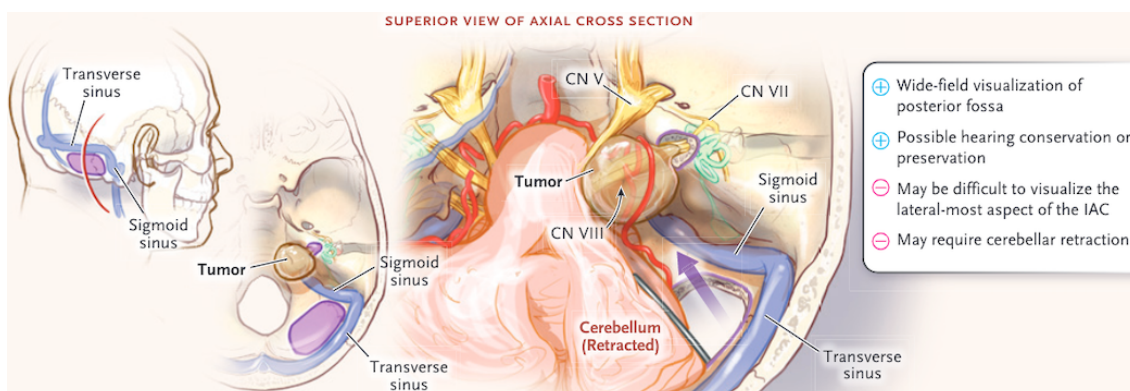


Figura 2.7-8 Superior view of axial cross section in the translabyrinthine approach. Carlson ML, Vestibular Schwannomas. *N Engl J Med.* 2021

L'approccio translabirintico al trattamento del NA rappresenta una strategia di tipo ablativo. Come tale presenta lo svantaggio di una limitata conservazione della funzione uditiva. Il trattamento per questo si associa alla possibilità di riabilitare la perdita uditiva mediante un impianto cocleare.

La via translabirintica trova è riservata ai casi di marcata ipoacusia neurosensoriale o anacusia pre-operatoria, a tumori non operabili mediante le tecniche di HPS e al trattamento di masse di dimensioni maggiori. L'intervento è controindicato nel caso di neurinomi di piccole dimensioni, che non crescono o che possono essere trattati con HPS o in pazienti con anacusia controlaterale. Controindicazioni relative sono la presenza di un bulbo giugulare alto o un seno sigmoide pronunciato, che richiedono molta attenzione, qualora l'intervento venga comunque eseguito.

La procedura rappresenta la via di accesso più diretta alle strutture vascolo-nervose dell'APC e rende possibile l'esposizione del decorso del nervo faciale e del CUI (che può essere demolito nella sua porzione laterale fino al fundus) mediante incisione retroauricolare a C estesa al processo mastoideo. La perdita uditiva ne rappresenta il principale limite ed è conseguente alle caratteristiche della via di accesso: il labirinto posteriore si trova interposto tra il chirurgo e il NA e per questo nel corso della procedura viene fresato e rimosso, portando alla perdita di tutte le funzioni dell'orecchio interno.

Date le caratteristiche anatomiche del canale di Falloppio, inoltre, è superiore il rischio di danno al faciale rispetto agli altri approcci.

Approccio endoscopico transcanalare transpromontoriale

L'approccio endoscopico transcanalare transpromontoriale è una via di accesso al CUI di tipo sperimentale recentemente introdotta, che prevede l'utilizzo complementare di microscopio ed endoscopio al fine di sfruttare spazi chirurgici naturali (come il CUE e l'orecchio medio) per il raggiungimento del NA. La tecnica non permette conservazione dell'udito pur associandosi a marcata riduzione dell'invasività dell'intervento. Trova indicazione per il trattamento di piccoli NA intracanalari, in pazienti che presentino deterioramento uditivo o sintomi vertiginosi invalidanti (AOOI).

2.7.3 OSSERVAZIONE

Il NA è una neoplasia benigna che presenta un'evoluzione naturale molto variabile, generalmente caratterizzata da lento accrescimento. Considerando i NA sporadici (ovvero non associati a NF2, sindrome che si caratterizza per l'insorgenza di neurinomi bilaterali e molto aggressivi) si stima una crescita media annuale compresa tra 0,4 e 2,9 mm/y¹¹⁹.

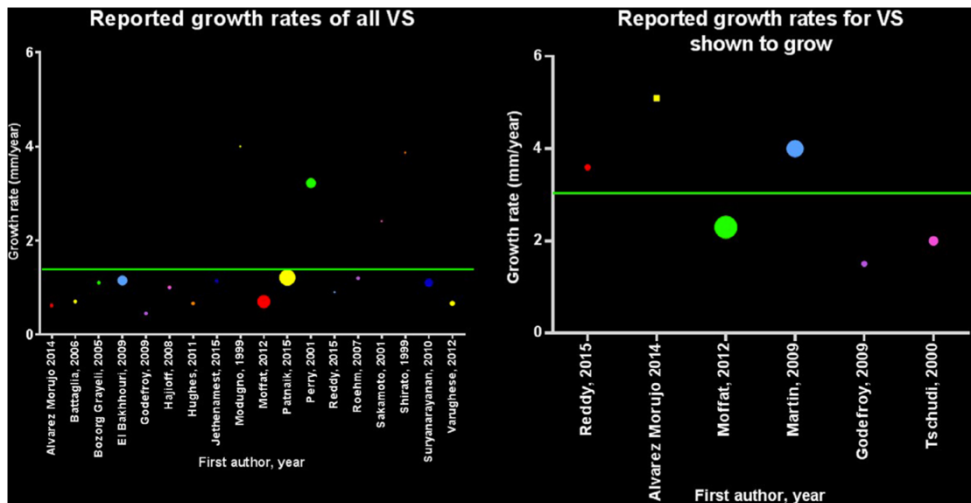


Figura 2.7-9 Tasso di crescita per il NA: A) sommario di articoli relativi alla valutazione della crescita lineare del NA; B) sommario di articoli riportanti il tasso di crescita di schwannomi cresciuti al primo follow up. Ogni punto rappresenta un articolo. Paldor et al., 2016

Secondo lo studio di Paldor et al (2016), condotto su una popolazione di soggetti con nuova diagnosi di NA posti in follow-up, la crescita media annuale della massa è approssimabile a 1,11 mm/y; se si restringe l'analisi ai soli casi in cui si verifica crescita, il tasso è significativamente più alto e pari a 2,83 mm/y. Si considera quindi "normale" una crescita da 1,11 mm a 3 mm/y. Una crescita aumentata (con valori superiori a 4 mm/y) può, inoltre, dirsi correlata a emorragia intratumorale, evoluzione cistica del NA o terapia ormonale²⁴.

La differenza tra i due tassi di crescita rilevata dallo studio di Paldor è indicativa della mancata variazione delle dimensioni di una quota dei neurinomi posti in follow up: non tutti i neurinomi in follow up presentano la tendenza a crescere. In particolare, come osserva il lavoro di Stangerup et al (2006)¹²⁰, i neurinomi di piccole dimensioni tendono a mantenere stabili le proprie dimensioni: nel caso delle neoplasie intrameatali la crescita

è limitata al solo 17% dei casi, nel caso dei neurinomi extrameatali interessa circa il 30% dei casi.

In generale, sono osservabili i seguenti pattern di progressione della neoplasia:

- massa stabile, crescita minima;
- crescita continua, con tasso variabile;
- crescita e successiva stagnazione (ovvero arresto);
- crescita e successivo shrinkage (spontanea riduzione del volume della massa osservabile in una minoranza dei casi (3,8%)¹²¹).

Si ipotizza, in base alle precedenti considerazioni, che molti neurinomi una volta diagnosticati permangano stabili nel tempo, interessati da una crescita minima o nulla e caratterizzati dal mantenimento della funzione uditiva. Sulla base di tale considerazione si basa l'approccio "wait and scan", che prevede, in seguito alla diagnosi di un NA di dimensioni <1,5 cm (nel caso di dimensioni superiori è preferibile l'approccio chirurgico¹²¹), la possibile assunzione da parte del clinico di un atteggiamento conservativo: al paziente affetto è applicato un protocollo di osservazione che implica l'esecuzione di RMN ogni 6 mesi nel corso del primo anno e ogni 12 mesi nel corso dei successivi, accompagnate da test audiovestibolari. L'approccio conservativo prevede, quindi, l'astensione da qualunque azione terapeutica, permettendo di evitare le morbidità e le eventuali complicanze legate ai trattamenti chirurgici.

Il protocollo di osservazione permette il monitoraggio della crescita del NA, sia esso intrameatale (puramente intracanalare) o extrameatale (con sviluppo intra- ed extracanalare ed estensione del tumore a livello dell'APC). In entrambi i casi le dimensioni della massa sono stimate determinando il massimo diametro extrameatale individuabile a livello delle immagini di risonanza ad alta risoluzione (misurazione lineare), con esclusione della porzione intrameatale (le dimensioni del NA puramente intrameatale sono registrate come pari a 0 mm extrameatali), secondo quanto stabilito dal *Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma* del 2003⁵⁰. La misurazione lineare delle dimensioni del NA è una misura operatore dipendente e, come tale, gravata da un errore di tipo intra- e interindividuale. Al fine di

minimizzare tale errore, gli studi correnti sono concordi nel definire indicativo di una crescita tumorale l'incremento pari ad almeno 2 mm del diametro maggiore individuabile alla RMN, in accordo con le raccomandazioni del consensus meeting di Tokyo del 2001

Qualora il NA mostri un aumento del proprio diametro che soddisfi i criteri appena illustrati, potrà essere considerato in crescita. In questo caso sarà opportuno rivalutare il paziente, considerarne le condizioni cliniche ed esaminare le caratteristiche della neoplasia al fine di definire se sia opportuno proseguire con l'approccio conservativo, o sia preferibile passare all'adozione dei trattamenti radiochirurgico o microchirurgico¹²¹.

Il periodo di osservazione richiesto dall'approccio conservativo prevede una durata superiore ai 4 o 5 anni affinché sia possibile rilevare la crescita del tumore. Nei follow-up di soli 1, 2 o 3 anni si verifica la crescita di un solo terzo dei casi seguiti. Nel caso di follow-up estesi a 5 anni dalla diagnosi, invece, la crescita prevista interessa la metà dei NA osservati²⁴. Studi clinici evidenziano un rallentamento della progressione 10 anni dopo la diagnosi, sia nel caso dei NA intracanalari (la crescita è rilevata nel 25% dei casi) che dei NA extracanalari (la crescita si osserva nel 40% dei casi). È possibile, quindi, affermare che l'aumento delle dimensioni dei NA abbia luogo preferenzialmente nei primi 12 anni successivi alla diagnosi, risultando predominante nel corso dei primi 5¹²².

Le debolezze dell'approccio conservativo

L'osservazione da parte di studi clinici della ridotta crescita dei NA nei primi 3 anni successivi alla diagnosi¹²³ e del limitato incremento delle masse intracanalari^{122,124} ci porta a sostenere l'adeguatezza dell'approccio "wait and scan" quale trattamento alternativo a radiochirurgia e microchirurgia. In base alle considerazioni sinora fatte, appare infatti accettabile e sensata la possibile scelta di temporeggiare e approfondire lo studio delle caratteristiche di crescita della massa prima di procedere ad eventuali interventi più invasivi.

È, tuttavia, necessario considerare anche i risultati di recenti studi che, in seguito all'esteso follow-up di un ampio pool di NA, evidenziano una crescita delle masse pari al 74-77% a 5 anni dalla diagnosi e del 95% a 10 anni (l'aumento delle dimensioni interessa, quindi, la quasi totalità dei casi considerati dallo studio)¹²⁴.

Ulteriormente, studi che analizzano gli effetti dell'approccio conservativo sulla preservazione della funzione uditiva ne rilevano un progressivo peggioramento nel lungo periodo: a 4 anni dalla diagnosi, la presenza di un deficit uditivo più grave di quello iniziale è rilevabile ai test audiologici nel 60% dei pazienti; a 5 anni tale percentuale si innalza al 96%^{124,125}. Il progressivo deterioramento uditivo appare più profondo e rapido nei pazienti che presentano maggiore perdita uditiva alla diagnosi e non appare significativamente correlato alla crescita del volume della massa¹²⁶.

A queste osservazioni si riallaccia lo studio già citato condotto da Zanoletti et al (2019) che confronta l'evoluzione della funzione uditiva di pazienti tenuti in osservazione a quella di pazienti trattati mediante HPS, rilevando una superiore preservazione dell'udito in caso di intervento⁸⁵.

Date le suddette considerazioni e l'avvenuto miglioramento delle tecniche chirurgiche e radioterapeutiche, caratterizzate oggi da morbidità ridotta, è oggi osservabile la tendenza a preferire all'approccio "wait and scan" le strategie terapeutiche attive, che permettono di aggredire il tumore più precocemente e con una migliore preservazione della funzione uditiva. L'approccio conservativo trova, quindi, indicazione nel caso di tumori molto piccoli e caratterizzati da marcata compromissione della funzione uditiva, ed ai casi di impraticabilità di altri approcci per la presenza di comorbidità o elevato rischio intraoperatorio.

3. TECNICHE DI MISURAZIONE DEL NEURINOMA

L'accurata misurazione delle dimensioni del NA assume un ruolo cruciale nella gestione clinica del paziente affetto, sia esso posto in osservazione che sottoposto a trattamento: determinare con precisione la tendenza di un neurinoma a crescere o a mantenere inalterate le proprie dimensioni, si rivela essenziale nel definire le scelte terapeutiche, nel valutare l'efficacia del trattamento e nell'individuare le strategie preferibili data l'evoluzione del NA considerato.

Storicamente, come già descritto trattando il protocollo di osservazione adottato nell'approccio "wait and scan", la valutazione delle dimensioni della massa ne prevede la misurazione lineare^{127,128}. Su tale modalità di misurazione sono basate le già citate classificazioni di Koos e Hannover, costituenti un tentativo di standardizzazione dell'approccio di valutazione, prognosi e trattamento del NA^{78,80}.

Nonostante gli aspetti positivi di tale tecnica, quali la praticità e la rapidità, indubbiamente utili dal punto di vista clinico, molteplici studi pongono in discussione la validità del metodo di misurazione lineare e sostengono l'inconsistenza di tale modalità di valutazione delle dimensioni e della crescita tumorale del NA, riconoscendone le seguenti debolezze intrinseche^{2,3}:

- variabilità intra- e interindividuale della misura;
- incapacità del dato di essere informativo in merito alle effettive dimensioni della neoplasia (la massa è tridimensionale e può presentare forma asimmetrica; si osserva scarsa corrispondenza tra misura stimata e dimensioni reali);
- tendenza sistematica alla sottostima delle dimensioni delle piccole neoplasie e alla sovrastima delle dimensioni delle neoplasie più voluminose;
- esclusione della porzione intracanalare della massa nella maggioranza delle misurazioni;
- errori di misurazione dovuti all'artefatto di volume parziale¹²⁹.

Confrontando, inoltre, articoli e studi in cui venga utilizzata la misurazione lineare del neurinoma, appare evidente la mancanza di un metodo di misura universalmente riconosciuto, la cui applicazione permetta di ottenere dati standardizzati e ne renda

possibile il confronto. Si osserva, in aggiunta, la frequente assenza della descrizione del metodo adottato dagli studi e il riscontro di ampia variabilità riguardo all'inclusione nella misura della porzione intracanalare³.

Metodiche di misurazione volumetrica

I limiti della misurazione lineare rendono evidente la necessità di selezionare metodi di valutazione alternativi, che siano in grado di definire più chiaramente ed in modo standardizzato il comportamento dei NA studiati, garantendo un migliore management clinico e terapeutico. La tabella seguente illustra sinteticamente le differenti strategie di misurazione bidimensionale e tridimensionale ad oggi adottabili.

<i>Technique</i>	<i>Methodology</i>
<i>MLD</i>	Greatest measured tumor diameter usually in an unspecified dimension, but may be defined in AP, CC or ML/transverse dimensions
<i>Cubed MLD</i>	MLD^3
<i>Orthogonal analysis</i>	Maximum linear measurements in AP, CC and ML planes multiplied and intrameatal tumor portion included
<i>Maximum slice area</i>	Maximal slice area of the tumor on axial slices was raised to the power of 1.5
<i>Mathematical 3D estimation</i>	$\frac{ABC}{2}$ A = maximal diameter of tumor on axial image B = measurement orthogonal to A C = product of slice thickness and number of slices of images
<i>Bayesian partial volume analysis</i>	Mathematically derived formula based on the theory of partial volume effects that occur in the voxels at the border between distinct tissues. Assesses most

Segmented volume analysis (SVA)

likely distribution of tissue proportions (brain, CSF or tumor) within a voxel

Cavalieri/planimetry method: Sum of areas on each axial slice multiplied by the slice interval.
Technique ranges from entirely manual to varying degrees of semi-automation via computer software

Tabella 3-1: Riassunto delle tecniche di misurazione 2D e 3D. Li, D. Tsimpas, A., & Germanwala, A. v. (2015). Analysis of vestibular schwannoma size: A literature review on consistency with measurement techniques. Clinical Neurology and Neurosurgery,

Tra le tecniche di misurazione volumetrica considerate, la *Cubed MLD* rappresenta indubbiamente il metodo più rapido. Essa permette il calcolo del volume elevando alla terza potenza il massimo diametro parallelo alla superficie posteriore della porzione petromastoidea del temporale.

Per alcuni aspetti simile alla tecnica precedente è l'*Orthogonal Analysis (OA)*, che prevede la stima del volume mediante il calcolo del prodotto dei 3 diametri della massa, ovvero il diametro anteroposteriore (AP), il craniocaudale (CC) e il mediolaterale (ML).

La tecnica definita *Maximum slice area* cessa di calcolare il volume della massa a partire dalla considerazione dei dati lineari: la sua stima prevede, infatti, l'individuazione tra le sezioni assiali all'RM della massima area della lesione, il cui valore è in seguito elevato alla potenza di 1,5. Considerando la rapidità del calcolo, questa metodica richiede tempi molto simili a quelli necessari ad eseguire l'analisi ortogonale.

La *Segmented volumetric analysis*^{2,130}, anche nota come metodo Cavalieri, prevede l'analisi tridimensionale semiautomatica del volume del tumore. Tale tecnica comporta l'individuazione di tutte le sequenze RM in cui la neoplasia è visibile, la delineazione manuale del contorno della lesione in ciascuna di esse e il successivo calcolo dell'area corrispondente.. Il calcolo del volume del tumore è dato dal prodotto tra la somma delle

aree di ogni sezione assiale e l'intervallo tra le sezioni¹³¹. La tecnica mostra notevole accuratezza, ed attualmente è il metodo di misurazione volumetrica di riferimento, trovando ampio utilizzo nella valutazione dei neurinomi in seguito al trattamento radiochirurgico e nelle popolazioni di pazienti NF2. Se ne riscontra una meno frequente adozione nell'analisi dei neurinomi sporadici, dato il notevole tempo necessario alla valutazione del set di sezioni del tumore (la SVA manuale richiede in media 15 minuti per essere ultimata), costituendo, tra considerate, la metodica maggiormente *time consuming*^{2,130}.

È opportuno citare anche la *Bayesian partial volume analysis*, studiata da Vokurka et al, che rappresenta l'unica tecnica di misurazione tra le citate che si dimostri più accurata del metodo Cavalieri. La metodica si avvale di un algoritmo matematico che stima il volume del tumore basandosi sulla probabilità di distribuzione del CSF, del tessuto cerebrale e del tessuto neoplastico in ciascun voxel dell'RM¹²⁹.

Ponendo a confronto i metodi volumetrici considerati, si segnala la presenza di differenze statisticamente significative nella stima della crescita tumorale, in particolare qualora si confrontino i risultati derivanti dell'applicazione della Segmented Volumetric Analysis ai risultati ottenuti con i metodi MLD³ e Orthogonal Analysis. Infatti, il volume stimato a partire dai dati lineari (ovvero il MLD nel caso di MLD³ e dei diametri AP,CC e ML nel caso di OA) mostra la generale tendenza alla sovrastima delle dimensioni volumetriche della massa, come osservato dallo studio di Waltz et al (2012)².

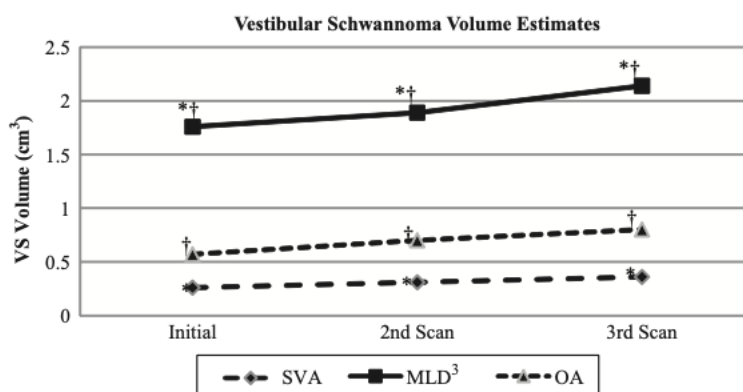


Figure 3-1 Misurazione del volume dei NA con segmented volumetric analysis (SVA), orthogonal analysis (OA), e cubed maximum linear dimension (MLD³). * Indica una differenza statisticamente significativa rispetto a OA; la croce indica differenza statisticamente significativa da SVA (P<.001 per tutti i valori). Waltz et al. (2012)

Gli autori attribuiscono l'osservazione allo specifico metodo di stima adottato, che approssima la forma della massa ad un cubo, piuttosto che considerarne la naturale conformazione sferica/elissoidale. L'ipotesi, tuttavia, contrasta con quanto osservato dallo studio di Harris et al (2008) che individua una sottostima del volume per applicazione del metodo MLD^3 ¹³². Il riscontro si è ritenuto, quindi, potenzialmente attribuibile all'avvenuta inclusione nella misurazione dei diametri della porzione intracanalare. Indipendentemente da queste considerazioni, considerando entrambi gli studi citati, ciò che appare evidente dato il confronto tra le metodiche, è la minore attendibilità delle misurazioni del volume basate sui dati lineari rispetto alle tecniche che, come la SVA o la Bayesian Partial Analysis, ne sono svincolate, basando il calcolo del volume sullo studio tridimensionale della massa e rappresentando, quindi, sistemi più precisi nella stima del volume, della crescita e della progressione del neurinoma.

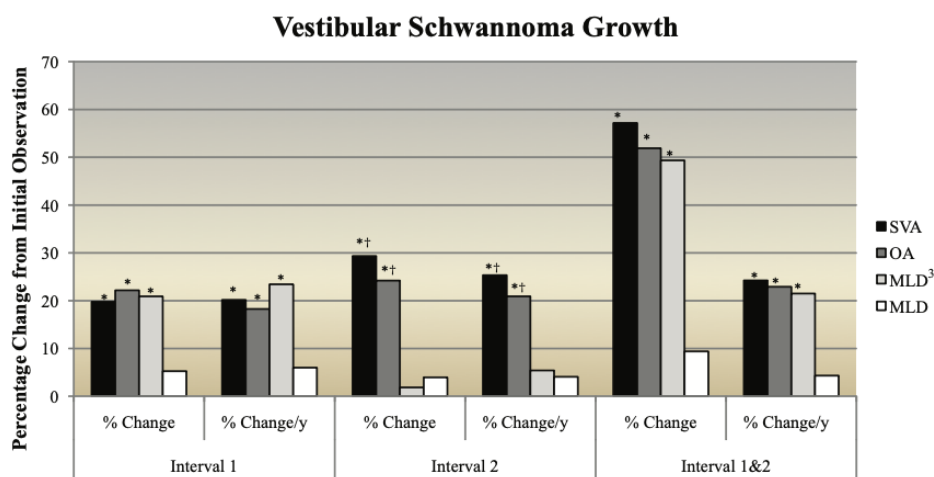


Figure 3-2 Confronto tra segmented volumetric analysis (SVA), orthogonal analysis (OA), maximal linear diameter (MLD), e MLD cubed (MLD³) nella stima dei cambiamenti di volume del NA.

Walz et al, 2012

MATERIALI E METODI

L'oggetto di studio della presente tesi è rappresentato da una popolazione di pazienti selezionata a partire da 352 casi di soggetti affetti da neurinoma dell'acustico, monolaterale e bilaterale, presi in carico dal reparto di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedale-Università di Padova (AOPD) tra il 2012 e il 2021.

Sono stati inclusi nello studio i soli casi che disponessero di almeno due RM di encefalo/angolo pontocerebellare/ massiccio facciale con mezzo di contrasto e presentassero sequenze di qualità e spessore sufficienti a garantire la realizzazione delle misurazioni lineari e volumetriche.

Misurazione

Le immagini di risonanza selezionate ai fini dello studio sono state acquisite adottando il protocollo standard per l'analisi delle strutture encefaliche, che include le seguenti sequenze di RM:

- T2 pesate in sezioni assiali e coronali;
- FLAIR in sezione assiale;
- DWI (Diffusion Weighted Images) in sezione assiale;
- TFR (Turbo Field Echo) 3D T1 pesate, pre-/ post-contrastografiche in proiezione assiale con ricostruzione sui piani sagittale e coronale.

Le immagini di risonanza di interesse sono state caricate a livello del sistema di archiviazione ospedaliero (PACS) e successivamente visualizzate mediante il software OsiriX DICOM Viewer. La raccolta dei dati ha implicato l'assegnazione a ciascuna RM disponibile di due distinti osservatori (un otorinolaringoiatra e un radiologo) che effettuassero in cieco una misurazione lineare e una misurazione volumetrica. Le misurazioni sono state eseguite a partire da RM T1 post-contrastografiche che fossero caratterizzate dal minimo spessore di sezione tra i disponibili (900µm -3,00 mm).

Misurazioni lineari

Le misurazioni lineari sono state effettuate a partire da immagini di RM T1 post-contrastografiche in proiezione assiale, a livello della sezione nella quale il neurinoma presentasse le massime dimensioni. Nel caso dei neurinomi extrameatali è stato considerato il massimo diametro della sola componente extrameatale. Nel caso dei neurinomi intrameatali è stato misurato il massimo diametro longitudinale rilevabile parallelamente alle pareti del condotto uditivo interno.

Misurazioni volumetriche

Le misurazioni volumetriche sono state ottenute a partire dalle immagini di RM T1 post-contrastografiche in sezione assiale, che presentassero minimo spessore disponibile. Il calcolo del volume ha avuto luogo mediante l'analisi segmentaria manuale di ciascuna sezione, con considerazione tanto della parte extrameatale quanto della porzione intrameatale della massa. Al fine di rendere possibile la misurazione volumetrica è stato necessario selezionare le RM in cui la lesione fosse presente in almeno 2 sequenze. Solo in questo caso è infatti realizzabile la stima delle dimensioni volumetriche della massa.

Crescita

Ottenute le misurazioni, è stata definita "in crescita" la massa a livello della quale fosse rilevato un incremento del massimo diametro di almeno 2 mm e/o del volume di almeno il 20%. I valori dei cut-off utilizzati come riferimento corrispondono a quelli prevalentemente utilizzati in letteratura.

Analisi statistica

Le variabili esaminate, distinte in categoriali e continue, sono rispettivamente presentate le une nella forma di frequenze e percentuali, le altre di media e deviazione standard (DS).

Sia nel caso delle misurazioni lineari che nel caso delle misurazioni volumetriche, ai fini di valutare la concordanza fra le misure eseguite dall'otorinolaringoiatra e quelle realizzate dal radiologo, è stato calcolato il *coefficiente di correlazione interclasse (ICC)*.

Si è in seguito eseguita la comparazione fra il tasso di crescita stimato considerando le misurazioni lineari e il tasso di crescita ottenuto a partire dalle misurazioni volumetriche tramite il *test del χ^2* .

RISULTATI

Sulla base dei criteri di inclusione sopra descritti, sono stati individuati 64 pazienti (di cui 3 con neurinoma bilaterale) per un totale di 67 neurinomi, le cui caratteristiche sono elencate nella tabella seguente.

Sesso	Maschi	27 (42,2%)
	Femmine	37 (57,8%)
Età	Maschi	57,54 ± 20,75
	Femmine	55,18 ± 19,65
	Totale	56,18 ± 19,84
Sede	Intrameatale	27 (40,3%)
	Extrameatale	40 (59,7%)
Lateralità	Monolaterale	64 (95,5%)
	Bilaterale	3 (4,5%)
	Destra	38 (56,7%)
	Sinistra	29 (43,3%)

Tabella 3-1 Variabili di interesse nella popolazione di studio

La valutazione della concordanza tra le misure eseguite dai due operatori, effettuata mediante il calcolo dell'ICC (ossia del *coefficiente di correlazione interclasse*) non ha rilevato una differenza inter-operatore statisticamente significativa: si è osservata un'elevata coerenza tra i dati, sia per quanto riguarda le misurazioni lineari, che per quanto concerne le misurazioni volumetriche. Tale coerenza interessa sia le misurazioni dei neurinomi intracanalari che le misurazioni dei neurinomi extrameatali, come osservabile nelle seguenti tabelle.

Interclass correlation TOT (n=216)		Interclass correlation INTRA (n=66)		Interclass correlation EXTRA(n=144)	
ICC Class	2	ICC Class	2	ICC Class	2
ICC Type	1	ICC Type	1	ICC Type	1
Alpha	0,05	Alpha	0,05	Alpha	0,05
ICC	0,993714	ICC	0,944384	ICC	0,993978
lower	0,989488	lower	0,893249	lower	0,991635
upper	0,996223	upper	0,968767	upper	0,995665

Tabella 3-2 ICC misurazioni lineari

Interclass correlation TOT (n=197)		Interclass correlation INTRA (n=66)		Interclass correlation EXTRA (n=131)	
ICC Class	2	ICC Class	2	ICC Class	2
ICC Type	1	ICC Type	1	ICC Type	1
Alpha	0,05	Alpha	0,05	Alpha	0,05
ICC	0,996516	ICC	0,929954	ICC	0,996272
lower	0,995357	lower	0,885266	lower	0,994684
upper	0,997382	upper	0,957189	upper	0,997378

Tabella 3-3 ICC misurazioni volumetriche

I dati utili al calcolo delle dimensioni lineari medie dei NA sono risultati complessivamente 141.

Le dimensioni lineari medie per i neurinomi intracanalari ed extracanalari sono risultate $7,10 \pm 2,87$ mm e $13,80 \pm 9,67$ mm, rispettivamente. La crescita lineare media per l'intera popolazione è stata di $1,37 \pm 2,64$ mm.

Dimensioni lineari medie	intracanalari	$7,10 \pm 2,87$ mm
	extracanalari	$13,80 \pm 2,64$
Crescita lineare media	totale	$1,37 \pm 2,64$ mm

Tabella 3-4Dati lineari

Analogamente a quanto appena illustrato per i dati lineari, è stato possibile ricavare le dimensioni del volume medio dei NA considerati a partire dalle misurazioni volumetriche: nel caso delle masse intracanalari, il valore è risultato pari a $0,091 \pm 0,064$ cm³; considerando, invece, i dati relativi ai neurinomi extracanalari, il volume medio ottenuto è pari a $2,00 \pm 4,03$ cm³. La crescita volumetrica media è risultata di $1,447 \pm 1,061$ cm³.

In questo caso i dati disponibili per il calcolo sono risultati essere 130

Dimensioni volumetriche medie	intracanalari	$0,091 \pm 0,064$ cm³
	extracanalari	$2,00 \pm 4,03$ cm³
Crescita volumetrica media	totale	$1,447 \pm 1,061$ cm³

Tabella 3-5 Dati volumetrici

Considerazioni sulla crescita

Data la popolazione oggetto di studio, l'analisi dei dati relativi alla crescita dei NA, condotta sia globalmente sia considerando separatamente i due gruppi rappresentati dai neurinomi intracanalari ed extrameatali, permette di distinguere i seguenti casi:

- casi di mancata crescita sia alle misurazioni lineari che volumetriche (L0 e V0, rispettivamente);
- casi di crescita riscontrata alle misurazioni lineari (L1), in assenza di corrispondente aumento di volume;
- casi di crescita riscontrata alle misurazioni volumetriche (V1), in assenza di corrispondente aumento delle dimensioni lineari;
- casi di crescita rilevata sia alle misurazioni lineari che alle misurazioni volumetriche.

Considerando la popolazione totale, le misurazioni lineari e volumetriche si sono trovate in accordo nel definire la crescita in 21 casi (ovvero del 31,34% delle masse) e la non crescita in 25 casi (37,31%). Al contrario, una crescita alla sola misurazione lineare si è riscontrata in 3 casi (4,47%), mentre la crescita alla sola misurazione volumetrica si è riscontrata in 18 casi (26,86%). Complessivamente, alla misurazione lineare sono risultati in crescita il 35,82% dei neurinomi, mentre alla valutazione volumetrica ne sono risultati in crescita il 58,20%.

	V1	V0	Tot.
L1	21	3	24
L0	18	25	43
Tot.	39	28	67

Tabella 3-6 Tavola di contingenza, totalità dei NA

Prendendo in esame i soli 27 casi di NA intracanalare, le misurazioni lineari e volumetriche si sono trovate in accordo nel definire la crescita in 9 casi (33,33%) e la non crescita in altri 9 casi (33,33%). Non si è riscontrata alcuna crescita alla sola misurazione lineare. Al contrario, la crescita alla sola misurazione volumetrica si è riscontrata in 9 casi (33,33%). Complessivamente, alla misurazione lineare sono risultati in crescita il 33,33% dei neurinomi, mentre alla valutazione volumetrica ne sono risultati in crescita il 66,66%.

	V1	V0	Tot.
L1	9	0	9
L0	9	9	18
Tot.	18	9	27

Tabella 3-7 Tavola di contingenza, NA intracanalari

Considerando, infine, i 40 casi di NA extrameatale, le misurazioni lineari e volumetriche si sono trovate in accordo nel definire la crescita in 12 casi (30,0%) e la non crescita in 16 casi (40,0%). Al contrario, una crescita alla sola misurazione lineare si è riscontrata in 3 casi (7,5%), mentre la crescita alla sola misurazione volumetrica si è riscontrata in 9 casi (22,5%). Complessivamente, alla misurazione lineare sono risultati in crescita il 37,5% dei neurinomi, mentre alla valutazione volumetrica ne sono risultati in crescita il 52,5%.

	V1	V0	Tot
L1	12	3	15
L0	9	16	25
Tot	21	19	40

Tabella 3-8 Tavola di contingenza, NA extrameatali

Il tasso di crescita totale calcolato sulla base delle 141 misurazioni lineari disponibili si attesta pari al 24,8%, mentre il tasso di crescita calcolato considerando le 130 misurazioni volumetriche disponibili risulta del 41,5%. Applicando il *test del χ^2* nel confronto tra i due tassi di crescita è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa (p-value= 0,003189) tra la crescita valutata linearmente e la crescita valutata volumetricamente.

	Tasso di crescita totale
Misurazioni lineari	35/141 = 24,8%
Misurazioni volumetriche	54/130 = 41,5%

Tabella 3-9 Tassi di crescita totale

DISCUSSIONE

1. Il problema della misurazione del neurinoma dell'acustico

La misurazione delle dimensioni del neurinoma dell'acustico costituisce un momento essenziale del management clinico e terapeutico della patologia: le dimensioni della massa e la stima della sua crescita, oltre a rappresentare un fondamentale indicatore prognostico, concorrono ad orientare il clinico nella scelta della strategia terapeutica più opportuna.

Posta una nuova diagnosi di NA, qualora la massa riscontrata sia di dimensioni maggiori (> 1,5 cm), il trattamento adottato è di tipo attivo, chirurgico o radiochirurgico. Nel caso di tumori di piccole e medie dimensioni (<1,5 cm) esistono, invece, opzioni terapeutiche alternative. Se, infatti, al tumore si associa un buon udito alla diagnosi, il paziente può essere sottoposto a HPS o, qualora si preferisca non intervenire, al trattamento conservativo “wait and scan”.

Nei pazienti selezionati per l'osservazione, il monitoraggio del volume della massa e dei suoi cambiamenti dimensionali prevede l'esecuzione di RM in serie e di misurazioni che permettano di valutare la crescita della lesione, così da definire l'appropriatezza della prosecuzione del trattamento conservativo (nel caso la lesione sia quiescente) o individuare la necessità di cambiare approccio, pianificando interventi di tipo radioterapico o chirurgico (nel caso in cui si abbia crescita). La determinazione della crescita del NA rappresenta, quindi, una fase chiave del percorso terapeutico da cui dipende la possibile evoluzione del trattamento dei pazienti in osservazione.

Il metodo di misurazione lineare rappresenta attualmente la principale strategia adottata nella pratica clinica. Esso prevede la stima delle dimensioni del tumore mediante l'individuazione del massimo diametro (MLD) rilevabile alle immagini di risonanza in proiezione assiale, per considerazione della sola componente extrameatale (nel caso di NA intrameatale, la misurazione sarà indicata come 0 mm extrameatali), come previsto dal *Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma* del 2003⁵⁰. Sono molteplici i limiti intrinsecamente presenti in tale metodica, che, come

emerge da numerosi studi clinici, si mostra inadatta alla stima del volume della massa ed alla valutazione della crescita tumorale, sebbene offra il vantaggio concreto di essere rapida e di semplice applicabilità. Si è posta, quindi, la necessità di adottare tecniche di stima in grado di offrire una migliore valutazione della progressione della patologia: i metodi di misurazione volumetrica, che considerano la tridimensionalità del tumore, si ipotizza possano rappresentare una valida alternativa alla misurazione lineare.

Le misurazioni volumetriche appaiono, infatti più accurate e riproducibili delle lineari, che risultano, invece, maggiormente dipendenti dallo spessore delle *slice* impostato dal radiologo prima dell'esecuzione della RM^{2,133}. Le misurazioni lineari si caratterizzano, inoltre, per l'elevata variabilità intra- ed interindividuale della misura, per la tendenza sistematica alla sottostima delle dimensioni delle piccole neoplasie ed alla sovrastima delle neoplasie più voluminose, e per l'incapacità di essere informative in merito alle dimensioni della lesione, che ha una struttura tridimensionale e di forma spesso asimmetrica^{2,3}. La misurazione lineare, inoltre, nel caso delle neoplasie esclusivamente intrameatali è gravata dall'errore dovuto all'*artefatto di volume parziale*, che si presenta quando la dimensione del voxel di un'immagine RM è maggiore delle dimensioni del dettaglio che si intende visualizzare, e determina la perdita di risoluzione e alterazioni del segnale RMN¹²⁹.

La tendenza a preferire il metodo lineare alle tecniche volumetriche è, quindi, attribuibile principalmente alla sua migliore applicabilità: il tempo richiesto dall'esecuzione di una misurazione volumetrica è, infatti, poco compatibile con le esigenze cliniche. Come discusso da Varughese et al (2010)¹³⁰, se il calcolo di MLD e MLD³ (che stima il volume tumorale a partire dal dato lineare, elevando alla terza potenza il massimo diametro lineare della massa) richiede al clinico meno di un minuto, la più affidabile stima del volume eseguita manualmente con l'analisi volumetrica segmentaria (SVA), esige l'impiego di un lasso di tempo superiore da parte dell'operatore, pari in media a 15 minuti. Nonostante tale limite, riducibile nel caso della SVA mediante l'adozione di dispositivi di misurazione semi-automatizzati^{2,134}, resta ampio il consenso in letteratura in merito alla maggiore affidabilità della misurazione volumetrica del NA. Significativo a riguardo appare lo studio di Li et al (2015), le cui ricerche hanno selezionato 13 articoli comparanti le tecniche di misurazione disponibili, riscontrando il generale accordo degli autori nel

considerare i metodi volumetrici più accurati dei lineari, per quanto in 4 casi l'analisi volumetrica sia stata considerata non realmente necessaria alla pratica clinica, per la quale si ritiene sufficiente la più rapida misurazione del MLD³.

Tra le misurazioni volumetriche disponibili, la tecnica maggiormente adottata è l'*analisi volumetrica segmentaria* o *Segmented volumetric analysis* (SVA) che prevede l'individuazione di tutte le sequenze RM in cui la neoplasia è visibile, la delineazione manuale del contorno della lesione in ciascuna di esse e il successivo calcolo dell'area corrispondente. Il calcolo del volume del tumore è dato dal prodotto tra la somma delle aree di ogni sezione assiale e l'intervallo tra le sezioni. Più accurata, per quanto meno utilizzata è l'*analisi bayesiana del volume parziale*, in cui il volume del neurinoma viene stimato mediante un algoritmo matematico basato sulla probabilità di distribuzione di CSF, parenchima cerebrale e neurinoma in ciascun voxel dell'RM. Altri metodi di misurazione adottabili sono metodi MLD³ e Orthogonal Analysis (OA), per quanto meno affidabili delle precedenti stimando il volume a partire dai dati lineari (ovvero il MLD nel caso di MLD³ e dei diametri AP, CC e ML nel caso di OA).

L'utilizzo delle metodiche lineari e volumetriche nella valutazione della crescita tumorale necessita di valori di riferimento che siano utili al clinico per definire l'avvenuta crescita della lesione, dato il riscontro di un cambiamento delle sue dimensioni. La definizione dei cut-off di crescita lineare e volumetrico è oggetto di dibattito in letteratura. Nel caso delle misurazioni lineari, il cut off di riferimento adottato dalla maggioranza degli studi definisce "in crescita" un neurinoma che sia stato interessato da una variazione delle sue dimensioni di 2mm. Alcuni autori, tra cui van de Langenberg et al. considerano una variazione di 2 mm potenzialmente data da un errore di misurazione, e come tale non un cut off attendibile. Ne consegue l'utilizzo in alcuni studi di cut off pari a 3mm. Nel caso delle misurazioni volumetriche la maggioranza degli studi considera un aumento del volume del 20% indicativo di crescita.

2. Lo studio

Lo studio oggetto della presente tesi si propone l'obiettivo di definire quale tra i metodi di misurazione lineare e volumetrica, rappresenti l'approccio più efficace nella

valutazione del tasso di crescita del neurinoma dell'acustico. La popolazione considerata è costituita da 64 pazienti posti in regime osservazionale e da una serie complessiva di 67 neurinomi. La casistica è valutata retrospettivamente, sia applicando il metodo di misurazione del massimo diametro tumorale (ovvero la metodica lineare maggiormente adottata in letteratura e di più ampio utilizzo nella pratica clinica) sia utilizzando il metodo di analisi volumetrica segmentaria manuale (attualmente la tecnica volumetrica di riferimento). La raccolta dei dati è stata eseguita in cieco da due distinti osservatori, un otorinolaringoiatra e un radiologo.

Sono state complessivamente raccolte 141 misurazioni lineari e 130 misurazioni volumetriche, sulla base delle quali sono state in seguito calcolate le dimensioni lineari e volumetriche medie dei neurinomi intrameatali ed extrameatali. È stato successivamente possibile stimare la crescita di ciascun neurinoma, sia volumetricamente che linearmente.

Considerando la totalità dei neurinomi analizzati, abbiamo evidenziato una crescita nel 35.8% dei pazienti mediante le misurazioni lineari, del 52.8% dei soggetti applicando l'analisi volumetrica.

Abbiamo, in seguito, valutato la crescita tumorale separatamente per i neurinomi intrameatali e per quelli extrameatali. Riguardo ai tumori intrameatali si è riscontrata una crescita lineare nel 33.3% dei casi e volumetrica nel 66.7% dei casi. Per quanto concerne i tumori extrameatali si è riscontrata una crescita lineare nel 37.5% dei casi e volumetrica nel 52.5% dei casi.

Sulla base dei dati lineari e volumetrici, sono stati, infine, calcolati i tassi di crescita sulla totalità dei neurinomi: in base alle 141 misurazioni lineari disponibili il tasso di crescita è stato stimato pari al 24,8%, mentre il tasso di crescita calcolato considerando le 130 misurazioni volumetriche disponibili è risultato essere del 41,5%. Dal confronto dei due valori è emersa una differenza statisticamente significativa (p-value=0,003189) tra le due metodiche.

Uno studio dagli obiettivi e dai risultati analoghi al nostro, è lo studio di Waltz et al (2015), condotto su una popolazione di 24 soggetti affetti da NA sporadico, confrontando il metodo di misurazione lineare alle metodiche volumetriche MLD³, OA e SVA

individua una differenza statisticamente significativa tra il tasso di crescita tumorale calcolato sulla base delle misurazioni ottenute con il MLD e quelle il tasso di crescita calcolato a partire dalle analisi volumetriche di SVA o dal calcolo ortogonale del volume secondo OA. Il risultato conferma l'ipotesi iniziale dell'autore, evidenziando la maggiore accuratezza del metodo volumetrico, in particolare dell'analisi volumetrica segmentaria, nella misurazione del neurinoma e nella valutazione della sua crescita.

Un momento importante del nostro studio è stato la valutazione della concordanza fra le misurazioni ottenute dai due diversi osservatori, effettuata mediante il calcolo dell'ICC (ossia del *coefficiente di correlazione interclasse*). Sulla base dei dati a disposizione non è stata rilevata differenza statisticamente significativa: la coerenza dei dati risulta molto elevata, sia per le misurazioni lineari che quelle per volumetriche. I dati ottenuti sono sovrapponibili a quelli di studi analoghi presenti in letteratura. Entrambe le metodiche risultano quindi affidabili e riproducibili.

Il nostro studio ha individuato una maggiore affidabilità del metodo volumetrico nella stima della crescita tumorale rispetto al lineare. Le misurazioni lineari sembrerebbero, infatti, non riuscire a rilevare la crescita del neurinoma in una discreta quota di pazienti. La rilevanza clinica di tale dato dovrà essere oggetto di ulteriori studi, in quanto si può ipotizzare che il riscontro precoce di crescita possa far uscire il paziente dal protocollo di osservazione e portare al trattamento chirurgico anticipato.

Nel nostro studio si evidenziano alcuni limiti, rappresentati dalla natura retrospettiva dello studio, dalla limitata popolazione studiata e dalla mancanza di un follow-up clinico, che permetta di valutare l'impatto avuto dall'esecuzione delle misurazioni secondo il metodo SVA sulle decisioni cliniche successive.

CONCLUSIONI

La misurazione delle dimensioni dei neurinomi dell'acustico rappresenta una questione controversa e di grande attualità, in quanto nei tumori di piccole dimensioni la crescita tumorale è spesso il dato che condiziona ed orienta il trattamento (osservazione, chirurgia di preservazione dell'udito, chirurgia tradizionale, radioterapia). La valutazione dei neurinomi in pazienti in osservazione gravita attorno alla stima delle dimensioni della massa sulla base di RM seriali, che garantiscono il monitoraggio dell'evoluzione della lesione e permettono di evidenziare un eventuale aumento dimensionale, tale da motivare il passaggio al trattamento attivo. Ne deriva l'importanza di disporre di un metodo di misurazione che sia sensibile, affidabile e riproducibile. Nonostante a lungo ci si sia affidati all'adozione delle metodiche lineari, attualmente sta emergendo il dibattito in merito all'affidabilità di tali tecniche di misura, intrinsecamente meno precise delle metodiche volumetriche, che, come dimostrato da evidenze cliniche, permettono di individuare crescita tumorale in una maggiore quota di neurinomi.

Nel nostro studio abbiamo posto a confronto le metodiche MLD e SVA manuale, rilevando una crescita dello SV nel 35.8% con le misurazioni lineari e del 52.8% con l'analisi volumetrica, con una differenza significativa tra i tassi di crescita rilevati dalle due metodiche. I risultati ottenuti risultano in linea con quanto affermato in letteratura e si ritiene potranno ripercuotersi in modo significativo sulla scelta della strategia di trattamento, con conseguente impatto sulla terapia del neurinoma. Sarà, tuttavia, richiesto l'approfondimento di questioni ancora fonte di dibattito, quali l'individuazione dell'adeguato cut-off che definisca radiologicamente l'evento crescita e la definizione dell'impatto di questa nuova acquisizione sulla gestione terapeutica dei pazienti e sugli outcome che ne derivano.

BIBLIOGRAFIA

1. Samii M, Gerganov VM. Tumors of the cerebellopontine angle. *Handbook of clinical neurology*. 2012;105:633-639. doi:10.1016/B978-0-444-53502-3.00013-6
2. Walz PC, Bush ML, Robinett Z, Kirsch CFE, Welling DB. Three-dimensional segmented volumetric analysis of sporadic vestibular schwannomas: comparison of segmented and linear measurements. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012;147(4):737-743. doi:10.1177/0194599812447766
3. Li D, Tsimpas A, Germanwala A v. Analysis of vestibular schwannoma size: A literature review on consistency with measurement techniques. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;138:72-77. doi:10.1016/j.clineuro.2015.08.003
4. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. . 40th, ed Elsevier.
5. Anastasi G CSCMCSDCR. *Trattato Di Anatomia Umana - Vol 1*. edi-ermes.; 2012.
6. Tawfik-Helika M, Mertens P, Ribas G, et al. Understanding Anatomy of the Petrous Pyramid-A New Compartmental Approach. *World neurosurgery*. 2019;124:e65-e80. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.234
7. Özdoğmuş Ö, Sezen O, Kubilay U, et al. Connections between the facial, vestibular and cochlear nerve bundles within the internal auditory canal. *Journal of anatomy*. 2004;205(1):65-75. doi:10.1111/J.0021-8782.2004.00313.X
8. Tian GY, Xu DC, De-Liang Huang ·, Liao H, Huang MX. The topographical relationships and anastomosis of the nerves in the human internal auditory canal. *Surg Radiol Anat*. 2008;30:243-247. doi:10.1007/s00276-008-0311-z

9. Cohen MA, Abou-Al-Shaar H, Gozal YM, et al. SURGICAL ANATOMY AND TECHNIQUE Internal Auditory Canal Variability: Anatomic Variation Affects Cisternal Facial Nerve Visualization. doi:10.1093/ons/opz410
10. Kozerska M, Skrzat J. Anatomy of the fundus of the internal acoustic meatus - micro-computed tomography study. *Folia morphologica*. 2015;74(3):352-358. doi:10.5603/FM.2015.0053
11. Hennenberg and Koch. Uber central neurofibromatose und die Gashwulste des Kleinhirnbruckenwinkles Acusticusneurome. *Arch Psychiat*. Published online 1902.
12. Raso F. AOOI: Il neurinoma dell'acustico. *Ed Genova*. Published online 2015.
13. Alonso F, Kassem MW, Iwanaga J, et al. Anterior Inferior Cerebellar Arteries Juxtaposed with the Internal Acoustic Meatus and Their Relationship to the Cranial Nerve VII/VIII Complex. *Cureus*. 2017;9(8). doi:10.7759/CUREUS.1570
14. Mazzone A. Internal auditory canal arterial relations at the porus acusticus. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1969;78(4):797-814. doi:10.1177/000348946907800413
15. de Caro R RN. Sistema Nervoso Periferico ed Organi di Senso. *12th ed Padova: Piccin*. Published online 2017.
16. Benoudiba F, Toulgoat F, Sarrazin JL. The vestibulocochlear nerve (VIII). *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(10):1043-1050. doi:10.1016/j.diii.2013.08.015
17. Xenellis JE, Linthicum FH. On the myth of the glial/schwann junction (Obersteiner-Redlich zone): origin of vestibular nerve schwannomas. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2003;24(1):1. doi:10.1097/00129492-200301000-00001

18. Bachir S, Shah S, Shapiro S, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):1-12. doi:10.3390/ijms22020690
19. Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatef J, Friedman AH, Adamsons C. Vestibular schwannomas in the modern era: Epidemiology, treatment trends, and disparities in management: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2013;119(1):121-130. doi:10.3171/2013.1.JNS121370
20. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004;130(2):216-220. doi:10.1001/archotol.130.2.216
21. Larjavaara S, Feychting M, Sankila R, et al. Incidence trends of vestibular schwannomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1987-2007. *British journal of cancer*. 2011;105(7):1069-1075. doi:10.1038/BJC.2011.344
22. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology Of Vestibular Schwannomas - Prospective 40-Year Data From An Unselected National Cohort. *Clinical epidemiology*. 2019;11:981-986. doi:10.2147/CLEP.S218670
23. Gallo P d'Amati G. *Anatomia Patologica. La Sistematica*. Edra.
24. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;32:1-8. doi:10.1016/J.JOCN.2016.05.003
25. Patel NP, Mhatre AN, Lalwani AK. Clinically oriented basic science review: Molecular pathogenesis of skull base tumors. *Otology and Neurotology*. 2004;25(4):636-643. doi:10.1097/00129492-200407000-00038

26. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):820-823. doi:10.1073/pnas.68.4.820
27. Araki N, Takeshima H, Saya H. Neurofibromatosis type 2 (NF2). *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*. 1997;24(11):1427-1431. doi:10.4264/numa.71.113
28. Heterogeneity of mesothelioma cell lines as defined by altered genomic structure and expression of the NF2 gene - PubMed. Accessed March 2, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9679758/>
29. Pečina-Šlaus N. Merlin, the NF2 gene product. *Pathology oncology research : POR*. 2013;19(3):365-373. doi:10.1007/s12253-013-9644-y
30. Morrow KA, Shevde LA. Merlin: the wizard requires protein stability to function as a tumor suppressor. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;1826(2):400-406. doi:10.1016/J.BBCAN.2012.06.005
31. Gutmann DH, Giordano MJ, Fishback AS, Guha A. Loss of merlin expression in sporadic meningiomas, ependymomas and schwannomas. *Neurology*. 1997;49(1):267-270. doi:10.1212/WNL.49.1.267
32. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head and Neck Pathology*. 2020;14(4):1058-1066. doi:10.1007/S12105-020-01155-X
33. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. Eano guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncology*. 2020;22(1):31-45. doi:10.1093/neuonc/noz153
34. Stipkovits EM, van Dijk JE, Graamans K. Profile of hearing in patients with unilateral acoustic neuromas: The importance of the contralateral ear. *American Journal of Otology*. 1998;19(6):834-839. doi:10.1046/j.1365-2273.1999.00280-10.x

35. Nadol JB, Diamond PF, Thornton AR. Correlation of hearing loss and radiologic dimensions of vestibular schwannomas (acoustic neuromas). *American Journal of Otolaryngology*. 1996;17(2):312-316.
36. Brooker JE, Fletcher JM, Dally MJ, et al. Factors associated with symptom-specific psychological and functional impact among acoustic neuroma patients. Published online 2022. doi:10.1017/S0022215113003216
37. Foley RW, Shirazi S, Maweni RM, et al. Signs and Symptoms of Acoustic Neuroma at Initial Presentation: An Exploratory Analysis. *Cureus*. 2017;9(11):e1846. doi:10.7759/cureus.1846
38. Day AS, Wang CT, Chen CN, Young YH. Acta Oto-Laryngologica Correlating the cochleovestibular deficits with tumor size of acoustic neuroma Correlating the cochleovestibular deficits with tumor size of acoustic neuroma. Published online 2008. doi:10.1080/00016480701749240
39. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996;122(2):143-148. doi:10.1001/archotol.1996.01890140029007
40. Brooker JE, Fletcher JM, Dally MJ, et al. Factors associated with symptom-specific psychological and functional impact among acoustic neuroma patients. Published online 2022. doi:10.1017/S0022215113003216
41. Kitamura M, Oishi N, Suzuki N, et al. Management of tinnitus in patients with vestibular schwannoma who underwent surgical resection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;278(11):4243-4249. doi:10.1007/s00405-020-06531-5
42. Levo H, Blomstedt G, Pyykkö I. Tinnitus and vestibular schwannoma surgery. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement*. 2000;(543):28-29. doi:10.1080/000164800453874

43. Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. Acoustic tumors: Effect of surgical removal on tinnitus. *Otology and Neurotology*. 1992;13(1):13-17. doi:10.1097/00129492-199201000-00005
44. Henrich DE, McCabe BF, Gantz BJ. Tinnitus and acoustic neuromas: Analysis of the effect of surgical excision on postoperative tinnitus. *Ear, Nose and Throat Journal*. 1995;74(7). doi:10.1177/014556139507400707
45. Baguley DM, Humphriss RL, Axon PR, Moffat DA. The clinical characteristics of tinnitus in patients with vestibular schwannoma. *Skull base : official journal of North American Skull Base Society . [et al]*. 2006;16(2):49-58. doi:10.1055/s-2005-926216
46. Haapaniemi J, Laurikainen E, Johansson R, Miettinen S, Varpula M. Cochleovestibular symptoms related to the site of vestibular schwannoma. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2000;543(543):14-16. doi:10.1080/000164800453829
47. Dunnington HM, Welling DB. Intracranial tumors mimicking benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1998;118(4):429-436. doi:10.1177/019459989811800401
48. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;113(3):179-180. doi:10.1016/S0194-5998(95)70101-X
49. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1988;97(1):55-66. doi:10.1177/000348948809700110

50. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Monsell EM, Berliner KI. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2003;24(4):642-648; discussion 648-9. doi:10.1097/00129492-200307000-00019
51. Ho Lee S, Keun Choi S, Jin Lim Y, et al. Otologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Oto-Laryngologica*. 2015;135(2):140-146. doi:10.3109/00016489.2014.952334
52. Magdziarz DD, Wiet RJ, Dinces EA, Adamiec LC. Normal audiologic presentations in patients with acoustic neuroma: An evaluation using strict audiologic parameters. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;122(2):157-162. doi:10.1016/S0194-5998(00)70232-4
53. Diallo BK, Franco-Vidal V, Vasili D, et al. [The neurotologic evaluation of vestibular schwannomas. Results of audiological and vestibular testing in 100 consecutive cases]. *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie*. 2006;127(4):203-209. Accessed February 8, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315783>
54. Lustig LR, Rifkin S, Jackler RK, Pitts LH. Acoustic neuromas presenting with normal or symmetrical hearing: Factors associated with diagnosis and outcome. *American Journal of Otology*. 1998;19(2):212-218.
55. Gimsing S. Vestibular schwannoma: when to look for it? Published online 2022. doi:10.1017/S0022215109991423
56. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric hearing loss: Rule 3,000 for screening vestibular schwannoma. *Otology and Neurotology*. 2009;30(4):515-521. doi:10.1097/MAO.0b013e3181a5297a

57. Seubert CN, Herman M. Auditory evoked potentials. *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*. 2012;9781461403081(1):47-68. doi:10.1007/978-1-4614-0308-1_3
58. Portmann M PC. *Precis d'audiometrie clinique* . Paris, Masson. Published online 1988.
59. Shih C, Tseng FY, Yeh TH, Hsu CJ, Chen YS. Ipsilateral and contralateral acoustic brainstem response abnormalities in patients with vestibular schwannoma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009;141(6):695-700. doi:10.1016/J.OTOHNS.2009.09.015
60. Robinette MS, Bauch CD, Olsen WO, Cevette MJ. Auditory brainstem response and magnetic resonance imaging for acoustic neuromas: costs by prevalence. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000;126(8):963-966. doi:10.1001/ARCHOTOL.126.8.963
61. A Quaranta CZAG. Acoustic neuroma: clinical-functional finding, results and surgical complication, *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2001. Accessed March 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865792/>
62. Nam GS, Jung CM, Kim JH, Son EJ. Relationship of Vertigo and Postural Instability in Patients With Vestibular Schwannoma. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2018;11(2):102-108. doi:10.21053/CEO.2017.01277
63. Jeong H, Lee DH, Shin JE, Kim CH. Direction-changing spontaneous nystagmus in cerebellopontine angle tumour. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022;95:118-122. doi:10.1016/j.jocn.2021.12.002
64. Piras G, Brandolini C, Castellucci A, Giovanni •, Modugno C. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuroma. doi:10.1007/s00405-012-2018-3

65. Suzuki M, Yamada C, Inoue R, Kashio A, Saito Y, Nakanishi W. Analysis of vestibular testing in patients with vestibular schwannoma based on the nerve of origin, the localization, and the size of the tumor. *Otology and Neurotology*. 2008;29(7):1027-1031. doi:10.1097/mao.0b013e3181845854
66. Lee JM, Kim MJ, Kim JW, Shim DB, Kim J, Kim SH. Vibration-induced nystagmus in patients with vestibular schwannoma: Characteristics and clinical implications. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(7):1372-1379. doi:10.1016/j.clinph.2017.02.023
67. Dumas G, Perrin P, Schmerber S. Nystagmus induced by high frequency vibrations of the skull in total unilateral peripheral vestibular lesions. *Acta Oto-Laryngologica*. 2008;128(3):255-262. doi:10.1080/00016480701477677
68. Martin-Sanz E, Esteban-Sánchez J, González-Márquez R, et al. Acta Oto-Laryngologica Vibration-induced nystagmus and head impulse test screening for vestibular schwannoma Vibration-induced nystagmus and head impulse test screening for vestibular schwannoma. Published online 2021. doi:10.1080/00016489.2021.1872797
69. Taylor RL, Kong J, Flanagan S, et al. Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials. *Journal of Neurology*. doi:10.1007/s00415-015-7697-4
70. Taylor RL, Kong J, Flanagan S, et al. Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials. *Journal of neurology*. 2015;262(5):1228-1237. doi:10.1007/S00415-015-7697-4
71. Schmalbrock P, Chakeres DW, Monroe JW, Saraswat A, Miles BA, Welling DB. Assessment of internal auditory canal tumors: A comparison of contrast-enhanced T1-weighted and steady-state T2-weighted gradient-echo MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20(7):1207-1213.

72. Dang L, Tu NC yau, Chan EY. Current imaging tools for vestibular schwannoma. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2020;28(5):302-307. doi:10.1097/MOO.0000000000000647
73. Mohan S, Hoeffner E, Bigelow DC, Loevner LA. Applications of Magnetic Resonance Imaging in Adult Temporal Bone Disorders. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2012;20(3):545-572. doi:10.1016/j.mric.2012.06.001
74. Sriskandan N, Connor SEJ. The role of radiology in the diagnosis and management of vestibular schwannoma. *Clinical Radiology*. 2011;66(4):357-365. doi:10.1016/j.crad.2010.10.016
75. Renowden S. Imaging of the Vestibular Schwannoma Diagnosis, Monitoring, and Treatment Planning. doi:10.1016/j.nic.2021.05.006
76. Sriskandan N, Connor SEJ. The role of radiology in the diagnosis and management of vestibular schwannoma. *Clinical Radiology*. 2011;66(4):357-365. doi:10.1016/J.CRAD.2010.10.016
77. Renowden S. Imaging of the cerebello-pontine angle. doi:10.1136/practneurol-2014-000949
78. Erickson NJ, Schmalz PGR, Agee BS, et al. Koos Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *Clinical Neurosurgery*. 2019;85(3):409-414. doi:10.1093/neuros/nyy409
79. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(3):506-512. doi:10.3171/JNS.1998.88.3.0506
80. Atchley TJ, Erickson N, Chagoya G, et al. Hannover Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *World Neurosurgery*. 2022;158:e179-e183. doi:10.1016/j.wneu.2021.10.151

81. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Hearing function in 1000 tumor resections. *Neurosurgery*. 1997;40(2):248-262. doi:10.1097/00006123-199702000-00005
82. Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, Evans DG. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018;18(1):29-39. doi:10.1080/14737175.2018.1399795
83. Services C on I the Q of CCA the C of an APB on HC. Patient-Centred Communication and Shared Decision Making. Levit, L., Balogh, S., Nass, S., Ganz P, ed. *Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis Committee on Improving the Quality of Cancer Care: Addressing the Challenges of an Aging Population*. Published online 2013:91-152. Accessed February 26, 2022. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=18359
84. Nellis JC, Sharon JD, Pross SE, et al. Multifactor Influences of Shared Decision-Making in Acoustic Neuroma Treatment HHS Public Access. *Otol Neurotol*. 2017;38(3):392-399. doi:10.1097/MAO.0000000000001292
85. Zanoletti E, Mazzone A, d'Avella D. Hearing preservation in small acoustic neuroma: observation or active therapy? Literature review and institutional experience. *Acta neurochirurgica*. 2019;161(1):79-83. doi:10.1007/S00701-018-3739-X
86. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1983;46(9):797-803. doi:10.1136/JNRP.46.9.797
87. Mulder JJS, Kaanders JH, van Overbeeke JJ, Cremers CWRJ. Radiation therapy for vestibular schwannomas. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2012;20(5):367-371. doi:10.1097/MOO.0B013E328357D337
88. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(4):863-873. doi:10.3171/2008.12.JNS08611

89. Kalogeridi MA, Kougioumtzopoulou A, Zygogianni A, Kouloulis V. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy for acoustic neuromas. *Neurosurgical Review*. 2020;43(3):941-949. doi:10.1007/s10143-019-01103-6
90. Chopra R, Kondziolka D, Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-Term Follow-up of Acoustic Schwannoma Radiosurgery With Marginal Tumor Doses of 12 to 13 Gy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;68(3):845-851. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.001
91. Rueß D, Pöhlmann L, Grau S, et al. Long-term follow-up after stereotactic radiosurgery of intracanalicular acoustic neurinoma. *Radiation Oncology*. 2017;12(1). doi:10.1186/s13014-017-0805-0
92. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery*. 2006;58(2):241-246. doi:10.1227/01.NEU.0000194833.66593.8B
93. Régis J, Delsanti C, Roche PH. Editorial: Vestibular schwannoma radiosurgery: progression or pseudoprogression? *Journal of neurosurgery*. 2017;127(2):374-376. doi:10.3171/2016.7.JNS161236
94. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, Almutair T, Sequino G, Sanna M. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: The Gruppo Otologico experience and review of the literature. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2013;34(2):107-114. doi:10.1016/j.amjoto.2012.09.012
95. Theodosopoulos P v., Pensak ML. Contemporary management of acoustic neuromas. *The Laryngoscope*. 2011;121(6):1133-1137. doi:10.1002/LARY.21799
96. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *Journal of neurosurgery*. 2014;121:123-142. doi:10.3171/2014.8.GKS141506

97. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(4):985-997. doi:10.1016/J.IJROBP.2010.10.010
98. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *Journal of neuro-oncology*. 2009;93(1):41-48. doi:10.1007/S11060-009-9842-3
99. Shimizu Y, Miyamori T, Yamano J. Hydrocephalus after Gamma Knife Radiosurgery for Schwannoma. *Asian journal of neurosurgery*. 2019;14(2):487-490. doi:10.4103/ajns.AJNS_278_18
100. Li J, Wang Q, Zhang M, Zhang G, Zhang S, Hui X. Malignant Transformation in Vestibular Schwannoma: Clinical Study With Survival Analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;11:655260. doi:10.3389/fonc.2021.655260
101. Seferis C, Torrens M, Paraskevopoulou C, Psychidis G. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *Journal of neurosurgery*. 2014;121:160-166. doi:10.3171/2014.7.GKS141311
102. Mulder JJS, Kaanders JH, van Overbeeke JJ, Cremers CWRJ. Radiation therapy for vestibular schwannomas. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2012;20(5):367-371. doi:10.1097/MOO.0b013e328357d337
103. Jian BJ, Kaur G, Sayegh ET, Bloch O, Parsa AT, Barani IJ. Fractionated radiation therapy for vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(7):1083-1088. doi:10.1016/j.jocn.2013.11.005
104. Persson O, Bartek J, Shalom N ben, Wangerid T, Jakola AS, Förander P. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochirurgica*. 2017;159(6):1013-1021. doi:10.1007/s00701-017-3164-6

105. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2015;17(1):29-44. doi:10.1093/neuonc/nou284
106. Chen LH, Zhang HT, Sun K, Chen WJ, Xu RX. Microsurgery for vestibular schwannoma via retrosigmoid transmeatal approach with intraoperative monitoring techniques. *Balkan Medical Journal*. 2021;38(4):212-221. doi:10.5152/balkanmedj.2021.20145
107. Zanoletti E, Faccioli C, Martini A. Surgical treatment of acoustic neuroma: Outcomes and indications. *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2016;21(4):395-398. doi:10.1016/j.rpor.2015.11.002
108. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: A systematic review of complications by approach. *Neurosurgical Focus*. 2012;33(3). doi:10.3171/2012.6.FOCUS12163
109. Rahimpour S, Friedman AH, Fukushima T, Zomorodi AR. Microsurgical resection of vestibular schwannomas: complication avoidance. *Journal of neuro-oncology*. 2016;130(2):367-375. doi:10.1007/S11060-016-2260-4
110. Irving RM, Jackler RK, Pitts LH. Hearing preservation in patients undergoing vestibular schwannoma surgery: Comparison of middle fossa and retrosigmoid approaches. *Journal of Neurosurgery*. 1998;88(5):840-845. doi:10.3171/jns.1998.88.5.0840
111. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: A systematic review of complications by approach. *Neurosurgical Focus*. 2012;33(3). doi:10.3171/2012.6.FOCUS12163
112. Alzhrani G, Shelton C, Couldwell WT. Middle fossa approach for resection of vestibular schwannoma. *Acta neurochirurgica*. 2017;159(6):1023-1026. doi:10.1007/S00701-017-3169-1

113. Jean WC, Mueller K, Kim HJ. Middle Fossa Approach for Resection of an Intracranial Vestibular Schwannoma. *Journal of neurologic surgery Part B, Skull base*. 2019;80(Suppl 3):S287. doi:10.1055/s-0039-1677859
114. Tanriover N, Sanus GZ, Ulu MO, et al. Middle fossa approach: microsurgical anatomy and surgical technique from the neurosurgical perspective. *Surgical neurology*. 2009;71(5):586-596. doi:10.1016/J.SURNEU.2008.04.009
115. Tatagiba MS, Roser F, Hirt B, Ebner FH. The retrosigmoid endoscopic approach for cerebellopontine-angle tumors and microvascular decompression. *World neurosurgery*. 2014;82(6 Suppl):S171-S176. doi:10.1016/J.WNEU.2014.08.001
116. Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, Evans DG. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert review of neurotherapeutics*. 2018;18(1):29-39. doi:10.1080/14737175.2018.1399795
117. Chamoun R, MacDonald J, Shelton C, Couldwell WT. Surgical approaches for resection of vestibular schwannomas: Translabyrinthine, retrosigmoid, and middle fossa approaches. *Neurosurgical Focus*. 2012;33(3). doi:10.3171/2012.6.FOCUS12190
118. Diaz Day J, Chen DA, Arriaga M, et al. Translabyrinthine Approach for Acoustic Neuroma. *Neurosurgery*. 2004;54(2):391-396. doi:10.1227/01.neu.0000103668.26590.5a
119. Yoshimoto Y. Systematic review of the natural history of vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery*. 2005;103(1):59-63. doi:10.3171/jns.2005.103.1.0059
120. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2006;27(4):547-552. doi:10.1097/01.MAO.0000217356.73463.E7

121. Zou J, Hirvonen T. “Wait and scan” management of patients with vestibular schwannoma and the relevance of non-contrast MRI in the follow-up. *Journal of otology*. 2017;12(4):174-184. doi:10.1016/j.joto.2017.08.002
122. Marinelli JP, Carlson ML, Hunter JB, et al. Natural History of Growing Sporadic Vestibular Schwannomas During Observation: An International Multi-Institutional Study. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2021;42(8):e1118-e1124. doi:10.1097/MAO.0000000000003224
123. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;32:1-8. doi:10.1016/j.jocn.2016.05.003
124. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurgical focus*. 2012;33(3). doi:10.3171/2012.6.FOCUS12192
125. Régis J, Carron R, Park MC, et al. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery*. 2010;113 Suppl:105-111. doi:10.3171/2010.8.gks101058
126. van de Langenberg R, de Bondt BJ, Nelemans PJ, Dohmen AJC, Baumert BG, Stokroos RJ. Predictors of volumetric growth and auditory deterioration in vestibular schwannomas followed in a wait and scan policy. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2011;32(2):338-344. doi:10.1097/MAO.0B013E3182040D9F
127. Charabi S, Thomsen J, Charabi B, et al. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): growth and surgical and nonsurgical consequences of the wait-and-see policy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American*

- Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;113(1):5-14.
doi:10.1016/S0194-5998(95)70138-9
128. Fiirgaard B, Pedersen CB, Lundorf E. The size of acoustic neuromas: CT and MRI. *Neuroradiology*. 1997;39(8):599-601. doi:10.1007/S002340050475
129. Vokurka EA, Herwadkar A, Thacker NA, Ramsden RT, Jackson A. Using bayesian tissue classification to improve the accuracy of vestibular schwannoma volume and growth measurement. *American Journal of Neuroradiology*. 2002;23(3):459-467.
130. Varughese JK, Wentzel-Larsen T, Vassbotn F, Moen G, Lund-Johansen M. Analysis of vestibular schwannoma size in multiple dimensions: a comparative cohort study of different measurement techniques. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2010;35(2):97-103. doi:10.1111/J.1749-4486.2010.02099.X
131. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*. 1988;96(5):379-394. doi:10.1111/j.1699-0463.1988.tb05320.x
132. Harris GJ, Plotkin SR, MacCollin M, et al. Three-dimensional volumetrics for tracking vestibular schwannoma growth in neurofibromatosis type II. *Neurosurgery*. 2008;62(6):1314-1319.
doi:10.1227/01.NEU.0000333303.79931.83
133. Luppino FS, Grooters E, de Bruïne FT, Zwinderman AH, van der Mey AGL. Volumetrical measurements in vestibular schwannoma, the influence of slice thickness and patient's repositioning. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2006;27(7):962-968.
doi:10.1097/01.MAO.0000235371.39998.A7

134. MacKeith S, Das T, Graves M, et al. A comparison of semi-automated volumetric vs linear measurement of small vestibular schwannomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(4):867-874. doi:10.1007/s00405-018-4865-z