

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Raffele De Caro

U.O.C. DI OTORINOLARINGOIATRIA

Direttore: Prof. Piero Nicolai

TESI DI LAUREA

**Chirurgia di preservazione dell'udito nel piccolo
neurinoma: risultati audiologici a medio e lungo
termine**

Relatore: Prof. Elisabetta Zanoletti

Correlatori: Dott. Diego Cazzador
Dott. Valerio Maria Di Pasquale Fiasca

Laureando: Thomas Melis

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO	5
ABSTRACT	8
I. INTRODUZIONE	11
1.1 ANATOMIA DEL DISTRETTO	11
1.2 SCHWANNOMA VESTIBOLARE	15
1.2.1 Epidemiologia	15
1.2.2 Patogenesi	16
1.2.3 Anatomia Patologica	19
1.2.4 Presentazione clinica	21
1.2.5 Diagnosi	27
1.2.5.1 Tecniche diagnostiche audiologiche	27
1.2.5.3 Imaging	36
1.2.6 Protocolli audiometrici	38
1.2.7 Diagnosi differenziale	40
1.2.8 Classificazione del Neurinoma	42
1.2.9 Trattamento	44
1.2.9.1 Osservazione	49
1.2.9.2 Radioterapia e radiochirurgia	50
1.2.9.3 Chirurgia	51
1.3 CHIRURGIA DI PRESERVAZIONE DELL'UDITO	58
1.3.1 Cenni storici	58
1.3.2 Criteri di eleggibilità	59
1.3.3 HPS, osservazione e radioterapia	59
1.3.4 Impianto cocleare	60
1.3.5 La stabilità dell'udito a lungo termine	61
II. SCOPO DELLO STUDIO	65
III. MATERIALI E METODI	67
IV. RISULTATI	71
V. DISCUSSIONE	81

VI. CONCLUSIONI	85
VII. BIBLIOGRAFIA	87

RIASSUNTO

Introduzione

La gestione terapeutica dello schwannoma vestibolare è dettata da fattori inerenti al paziente e fattori inerenti al tumore. Quando il tumore è piccolo e il paziente ha un udito funzionale e socialmente utile, si dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di preservarlo. Tutte e tre le modalità di trattamento quali osservazione, radioterapia e microchirurgia, possono offrire la conservazione iniziale dell'udito ma gli esiti a lungo termine hanno dimostrato risultati variabili.

Il trattamento con osservazione e radioterapia comporta un ottimo risultato nel breve termine ma un deterioramento inesorabile dell'udito proporzionale al tempo, viceversa la microchirurgia ha risultati lievemente inferiori nel breve termine ma questi sembrano essere mantenuti nel lungo termine.

Scopo dello studio

Definire gli esiti audiometrici a medio e lungo termine dei pazienti con piccolo schwannoma vestibolare sporadico trattati con chirurgia di preservazione dell'udito.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati 47 pazienti con schwannoma vestibolare sporadico sottoposti a chirurgia di preservazione dell'udito mediante accesso retrosigmoideo e meatotomia retrolabirintica, presi in carico dall'Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova dal 2011 al 2023.

Nello studio sono stati inclusi 21 pazienti (13 maschi, 8 femmine): 12 pazienti sono stati esclusi per il fallimento dell'HPS, 14 sono stati esclusi per un periodo di follow-up non adeguato. Il follow-up audiologico minimo considerato per la totalità del campione è stato di 36 mesi; dodici pazienti sul totale presentavano un follow-up audiologico minimo più lungo, di almeno 60 mesi.

Un'indagine del profilo audiologico è stata eseguita in ciascun paziente attraverso un esame audiometrico tonale e audiometrico vocale in tre intervalli del follow-up: immediato post-operatorio (2 mesi), 36 mesi e oltre i 60 mesi. Il PTA medio è stato calcolato seguendo le linee guida della consensus conference di Tokyo e l'udito dei pazienti è stato classificato secondo la AOO-HNS.

Quando è stato riscontrato un $\Delta\text{PTA} \geq 10\text{dB}$ tra il baseline e l'ultimo follow-up nell'orecchio non operato, il PTA medio dell'orecchio index è stato corretto al fine di identificare la perdita uditiva dovuta ad altre cause (es. invecchiamento).

Nel sottogruppo con ≥ 60 mesi di follow-up, per la analisi dell'udito a lungo termine sono state eseguite una valutazione logopedica del nervo faciale e l'Italian Matrix Sentence Test.

Risultati

Nel follow-up a medio termine (36 mesi), su 21 pazienti, 3 (14,3%) hanno migliorato la propria classe uditiva AAO-HNS, 17 (80,9%) si sono mantenuti stabili, mentre in un paziente (4,8%) l'udito è peggiorato passando dalla classe B alla classe D. In dettaglio, a 36 mesi dall'intervento 16 pazienti (76,2%) si presentavano in classe A o B secondo la classificazione AAO-HNS.

Nel sottogruppo di 12 pazienti con follow-up ≥ 60 mesi, all'ultima valutazione, un paziente (8,3%) ha migliorato la propria classe uditiva, 9 (75,0%) si sono mantenuti stabili, mentre due pazienti (16,7%) hanno peggiorato la classe uditiva AAO-HNS passando dalla classe B alla classe D e dalla classe B alla classe C, rispettivamente. Nello specifico, all'ultimo follow-up 8 pazienti su 12 (66,7%) si presentavano in classe A o B secondo la AAO-HNS.

Applicando l'estimatore di Kaplan-Meier è stato calcolato che a 5 anni la probabilità stimata di mantenere inalterata la propria classe uditiva A o B è pari al 91,7% (95%CI 53,9% - 98,8%).

L'SNR postoperatorio a lungo termine, rilevato al Matrix Test, ha dimostrato buona correlazione con i parametri dell'audiometria vocale a lungo termine. Di contro, il PTA a lungo termine non mostra una correlazione significativa con l'SNR.

L'esame logopedico è stato eseguito in 10 pazienti con follow-up a lungo termine, si è registrato in 9 soggetti (90%) un punteggio HB pari ai gradi I-II della scala di House-Brackmann, mentre in un paziente (10%) un punteggio HB di III.

Conclusioni

In questo studio abbiamo evidenziato che il trattamento microchirurgico di piccoli schwannomi vestibolari in pazienti con buon udito prima dell'intervento, nei casi operati con risultato favorevole, permette un mantenimento dell'udito senza variazioni statisticamente significative sia a medio che a lungo termine.

Confrontando i risultati con i recenti dati nel lungo periodo relativi alle modalità di osservazione o di radioterapia/radiochirurgia, l'opzione della *hearing preservation surgery* sembra offrire una conservazione dell'udito più stabile e duratura nel tempo.

ABSTRACT

Introduction

The therapeutic management of vestibular schwannoma is dictated by factors inherent to the patient and factors inherent to the tumor. When the tumor is small and the patient has functional and socially useful hearing, preservation should be considered. All three treatment modalities such as observation, radiotherapy and microsurgery can offer initial hearing preservation, but long-term outcomes have shown variable results.

Treatment with observation and radiotherapy results in a very good outcome in the short term but an inexorable deterioration of hearing proportional to time, conversely microsurgery has slightly lower outcomes in the short-term, but these appear to be maintained in the long term.

Aim of the study

To define the mid- and long-term audiometric outcomes of patients with small sporadic vestibular schwannoma treated with hearing preservation surgery.

Materials and methods

Forty-seven patients with sporadic vestibular schwannoma undergoing hearing preservation surgery by retrosigmoid access and retrolabyrinthine meatotomy who were taken care of by the Otolaryngology Department of the Azienda Ospedaliera-Università di Padova from 2011 to 2023 were selected.

Twenty-one patients (13 males, 8 females) were included in the study: 12 patients were excluded due to HPS failure, 14 were excluded due to inadequate follow-up period. The minimum audiological follow-up considered for the entire sample was 36 months; 12 patients out of the total had a longer minimum audiological follow-up of at least 60 months.

An investigation of the audiological profile was performed in each patient by tonal audiometric and speech audiometric examination at three intervals of follow-up: immediate postoperative (2 months), 36 months and beyond 60 months. Mean PTA was calculated following the Tokyo consensus conference guidelines, and patients' hearing was classified according to the AAO-HNS.

When $\Delta\text{PTA} \geq 10\text{dB}$ was found between baseline and last follow-up in the unoperated ear, the mean PTA of the index ear was corrected in order to identify hearing loss due to other causes (e.g., aging).

In the subgroup with ≥ 60 months of follow-up, a logopedic facial nerve assessment and the Italian Matrix Sentence Test were performed for long-term hearing analysis.

Results

At mid-term follow-up (36 months), out of 21 patients, 3 (14.3%) improved their AAO-HNS hearing class, 17 (80.9%) remained stable, and in one patient (4.8%) hearing deteriorated from class B to class D. In detail, at 36 months after surgery, 16 patients (76.2%) were in class A or B according to the AAO-HNS classification.

In the subgroup of 12 patients with follow-up ≥ 60 months, at the last evaluation, one patient (8.3%) improved their hearing class, 9 (75.0%) remained stable, and two patients (16.7%) worsened their AAO-HNS hearing class by moving from class B to class D and class B to class C, respectively. Specifically, at the last follow-up 8 out of 12 patients (66.7%) were in class A or B according to AAO-HNS.

Applying the Kaplan-Meier estimator, it was calculated that at 5 years, the estimated probability of maintaining one's hearing class A or B unchanged was 91.7% (95%CI 53,9% - 98,8%).

Long-term postoperative SNR, detected at the Matrix Test, showed good correlation with long-term speech audiometry parameters. In contrast, long-term PTA shows no significant correlation with SNR.

The speech-language examination was performed in 10 patients with long-term follow-up, an HB score of House-Brackmann scale grades I-II was recorded in 9 subjects (90%), and an HB score of III in one patient (10%).

Conclusions

In this study, we showed that microsurgical treatment of small vestibular schwannomas in patients with good hearing prior to surgery, in cases operated on with favorable outcome, allows for hearing preservation without statistically significant changes in both the medium- and long-term.

Comparing the results with recent data in the long-term regarding observation or radiotherapy/radiosurgery modalities, the option of hearing preservation surgery seems to offer more stable and long-lasting hearing preservation.

I. INTRODUZIONE

1.1 ANATOMIA DEL DISTRETTO

La conoscenza delle caratteristiche anatomiche della sede di sviluppo dello schwannoma vestibolare (VS) è essenziale per comprendere la patologia e le strategie terapeutiche adottabili per il suo trattamento.

L'apparato uditivo è formato da organi, deputati alla percezione di stimoli sonori e di accelerazione/decelerazione, che sono per la maggior parte contenuti all'interno dell'osso temporale. Questo apparato si compone di:

- Orecchio esterno: formato da padiglione auricolare e meato acustico esterno;
- Orecchio medio: costituito dal cavo del timpano, membrana timpanica, catena ossiculare, apparato mastoideo e tuba di Eustachio;
- Orecchio interno: comprende il labirinto osseo e il labirinto membranoso, separati tra loro dallo spazio perilinfatico, così chiamato per il liquido che contiene, la perilinfa.¹

Osso temporale

L'osso temporale è un osso pari e simmetrico costituito da cinque abbozzi embrionali che si fondono tra loro. È costituito da 3 porzioni:

- Squamosa: lamina disposta sul piano sagittale che partecipa alla formazione della volta cranica;
- Timpanica: collocata inferiormente alla squama, ha la forma di un anello incompleto. Delimita il meato acustico esterno e forma, in parte, il cavo del timpano;
- Petrosa: porzione diretta medialmente e in avanti, ha la forma di una piramide quadrangolare e partecipa alla costituzione della base del cranio inserendosi tra la grande ala dello sfenoide e la base dell'osso occipitale. È in questa porzione che sono accolti gli organi del sistema stato-acustico.¹

Secondo alcuni autori, possono essere considerate parti a sé stanti anche il processo mastoideo, a forma di tronco di cono posto postero-inferiormente alla squama, e il processo stiloideo, che si stacca dalla faccia inferiore della componente petrosa costituendo il canale del faciale in cui decorre il nervo omonimo.²

La parte petrosa ha una base rivolta verso l'esterno che corrisponde al meato acustico esterno, l'apice invece, che come già descritto si inserisce tra osso occipitale e sfenoide, presenta l'apertura del canale carotideo.

Nella faccia anteriore della piramide si individua il tegmen tympani, che costituisce il tetto della cavità timpanica, medialmente a questo l'eminenza arcuata, una sporgenza dovuta al canale semicircolare superiore. Anteriormente all'eminenza arcuata, si trovano l'apertura e il solco del nervo grande petroso superficiale.

La faccia posteriore della piramide presenta, lateralmente, l'apertura del canalicolo del vestibolo da cui fuoriesce il sacco endolinfatico. Medialmente invece, si osserva il foro acustico interno.¹

Condotta uditiva interna

Il meato acustico interno è un canale osseo che mette in comunicazione la fossa cranica posteriore e le strutture dell'orecchio interno. Ha un asse obliquo orientato in avanti e lateralmente che forma un angolo di 45° con l'asse maggiore della piramide del temporale.

Nel condotto decorrono il VII e VIII n.c. assieme all'arteria labirintica. Il fondo del meato è suddiviso in quattro aree da due creste ossee, una verticale e una orizzontale:

- Supero-anteriormente si colloca l'orifizio interno del canale nervo faciale;
- Antero-inferiormente si trova la base della chiocciola caratterizzata da dei piccoli fori che costituiscono il tractus spiralis foraminosus attraverso i quali passano i fasci del nervo cocleare;
- Posteriormente si individuano le aree vestibolari superiore e inferiore attraverso le quali passano i rispettivi fasci del nervo vestibolare.¹

Angolo ponto cerebellare

Il termine fu introdotto nel 1902 da Hennenberg e Koch per indicare indistintamente con l'espressione "tumore dell'angolo ponto cerebellare", tutte le neoplasie riscontrate in questa specifica area.³

L'APC ha una forma triangolare e si trova in prossimità del tubercolo giugulare, localizzata quindi nella fossa cranica posteriore. Quest'area è rivolta verso la superficie posteriore dell'osso occipitale ed è delimitata:

- superiormente, dai peduncoli cerebellari medi;

- lateralmente, dalla dura che riveste la faccia posteriore della rocca petrosa, dalla tonsilla cerebellare e dal flocculo;
- Medialmente, dalla superficie antero-ventrale del cervelletto e dalla superficie laterale del Ponte di Varolio;
- Inferiormente, dal corpo restiforme del bulbo. ⁴

L'APC è sede della cisterna omonima, uno spazio subaracnoideo che si continua antero-medialmente con la cisterna pontina e che contiene il V, VII e VIII n.c. oltre all'arteria cerebellare anteriore inferiore (AICA) e alla vena petrosa superiore. ⁵

A questo livello si trovano quindi concentrati diversi nervi cranici e, tra questi, il VII e l'VIII emergono dalle fossette sopra- e retro-olivari e decorrono centralmente all'APC in una guaina meningea comune, diretti verso il meato acustico interno. ^{1,4}

I nervi trocleare e trigemino si trovano superiormente a questa regione, inferiormente invece sono localizzati i nervi glossofaringeo, vago e accessorio. ⁶

Oltre a strutture nervose, nell'APC si trovano anche dei vasi: l'arteria cerebellare anteriore inferiore (AICA), da cui originano l'arteria labirintica e dei rami per VII e VIII n.c., e la vena petrosa. Questa drena il sangue dal cervelletto e dal tronco encefalico laterale. ⁷



Figura 1.1-1: illustrazione dell'area corrispondente all'angolo ponto-cerebellare ⁴

Nervo vestibolo-cocleare

L'VIII n.c. ha componenti distinte, il nervo vestibolare e il nervo cocleare. L'emergenza è comune a livello della fossetta retro-olivare del tronco encefalico. Da qui si dirige in avanti ed esternamente, insieme al VII n.c. e al n. intermedio per raggiungere il condotto uditivo interno. Al fondo del canale, le due componenti si separano: il nervo cocleare continua antero-inferiormente, il vestibolare postero-

superiormente e postero-inferiormente. Quest'ultimo, dopo aver fatto sinapsi al ganglio di Scarpa, si divide ulteriormente in un nervo superiore, che innerva l'utricolo e i canali semicircolari superiore e laterale, e un nervo inferiore, per l'innervazione del sacculo e del canale semicircolare posteriore.

Il nervo cocleare, superato il tractus spiralis foraminosus, percorre i canalicoli del modiolo della chiocciola e fa sinapsi al ganglio spirale di Corti. Le cellule ciliate dell'organo di Corti (deputate alla percezione uditiva), attraverso la via centripeta sinaptano anch'esse al ganglio e da qui l'informazione viene veicolata all'SNC attraverso il nervo cocleare.¹

Nervo faciale

Il VII n.c è un nervo misto motore somatico e motore viscerale ed è formato dal n. faciale propriamente detto e dal n. intermedio di Wrisberg.

Si caratterizza per la presenza di fibre:

- Motorie somatiche per i muscoli mimici;
- Motorie viscerali per l'innervazione delle ghiandole lacrimali, sottomandibolari e sottolinguali;
- Fibre sensitive somatiche esterocettive per la cute del padiglione auricolare;
- Fibre sensitive viscerali per la muscosa dell'orecchio e la volta della faringe;
- Fibre sensitive speciali gustative per il 2/3 anteriori della lingua.

Le due componenti del nervo emergono separate dalla fossetta retro-olivare, poi si uniscono e decorrono insieme verso il meato acustico interno. Al fondo del canale si portano antero-superiormente nel primo tratto del canale del faciale, il che è perpendicolare all'asse della piramide. Dopo circa 4mm inizia il secondo tratto, lungo 10mm e perpendicolare al primo, che piega bruscamente e si porta indietro e in fuori. Al ginocchio tra i due segmenti, si trova il ganglio genicolato, un rigonfiamento del nervo dal quale dipartono alcuni rami collaterali intra-petrosi (n. grande petroso superficiale, n. stapedio e la corda del timpano). Il nervo faciale nel suo ultimo tratto, lungo 10mm, si fa via via discendente e verticale ed esce dal forame stilo-mastoideo. Al di fuori del canale, il nervo decorre in avanti e penetra la parotide per poi dividersi nei suoi due rami terminali: il nervo temporo-faciale e il nervo cervico-faciale.⁵

1.2 SCHWANNOMA VESTIBOLARE

Lo schwannoma vestibolare (VS) è un tumore benigno che origina dalle cellule di Schwann che compongono la guaina mielinica del VIII n.c.¹

Questo genere di neoformazione può insorgere sulla branca vestibolare superiore, vestibolare inferiore e sulla branca acustica; tuttavia, ciò avviene più comunemente in quella inferiore.⁸ Non è attualmente stata chiarita la motivazione di tale localizzazione, sebbene sia noto che sia questa porzione del nervo che il ganglio di Scarpa tendano ad una iperproduzione di cellule di Schwann.⁹

Nonostante spesso, anche in letteratura, venga affermato che il tumore abbia origine dalla zona di transizione tra mielina centrale e mielina periferica del nervo, chiamata zona di Obersteiner-Redlich, recenti studi hanno evidenziato come molti schwannomi abbiano invece origine lateralmente a quest'area, nella parte mielinizzata del nervo.^{10,11}

Lo schwannoma vestibolare è caratterizzato da una crescita variabile nel condotto uditivo interno (CUI), in media di 2-3mm annui sebbene con ampia variabilità, con successiva estensione attraverso il meato acustico interno verso l'angolo ponto-cerebellare (APC).¹²

Una definizione precedente definiva questo genere di neoformazione come neurinoma del nervo acustico. Poiché questo genere di neoplasia origina più frequentemente dalla componente vestibolare del nervo, e poiché risulta derivare da cellule di Schwann, il termine accettato dalla Comunità Scientifica è "schwannoma vestibolare".¹³

1.2.1 Epidemiologia

Lo VS rappresenta l'8% di tutti i tumori intracranici ed è la neoplasia più comune dell'angolo ponto-cerebellare negli adulti.¹⁴ Rappresenta infatti l'85% delle neoformazioni in questo distretto anatomico.

Si rilevano con maggiore frequenza tumori sporadici unilaterali, tipicamente tra i 20 e i 40 anni, mentre la malattia bilaterale rappresenta meno del 5% dei casi ed è un riscontro tipico nella neurofibromatosi di tipo 2 (NF2), una patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante con incidenza di 1/35000. Generalmente nei pazienti si ha un esordio precoce di malattia, solitamente prima dei 30 anni.¹⁵

Fino al 1970, la diagnosi degli schwannomi vestibolari era tipicamente tardiva o post-mortem, con riscontro di neoformazioni di grandi dimensioni dovute a lunghi periodi

di libera evoluzione.¹⁶ Da un'incidenza di 1/100.000 persone-anno, ad oggi i tassi di incidenza sono cresciuti fino a 3-5/100.000 persone-anno. Questo aumento è maggiormente evidente nella popolazione con età maggiore di 70 anni, per la quale l'incidenza è di circa 20/100.000 persone-anno. Secondo alcuni studi si tratta di una conseguenza della maggiore accessibilità alla diagnostica avanzata, con un utilizzo sempre più diffuso della risonanza magnetica (RMN) con mezzo di contrasto. Un altro fattore rilevante è l'adozione più rigorosa di protocolli di screening per la perdita dell'udito asimmetrica.¹⁴

Diversi autori hanno cercato di dimostrare che anche fattori ambientali, come l'uso del cellulare o l'esposizione prolungata al rumore, aumentino il rischio di tumorigenesi, ma ampi studi caso-controllo non hanno confermato tali associazioni.^{17,18} Pertanto, a parte l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, non vi è consenso su altri fattori che aumentano il rischio di VS.¹⁹

Come diretta conseguenza dell'aumento dell'incidenza c'è stato un relativo aumento anche della prevalenza della patologia: ad oggi è di circa 1 su 2.000 adulti e 1 su 500 per persone di età superiore ai 70 anni.²⁰⁻²²

In passato si rilevavano tumori di dimensioni maggiori nelle donne, ad oggi si effettuano più frequentemente diagnosi negli uomini. È stato inoltre descritto come l'udito al momento della diagnosi sia migliore nelle donne.²³

In un'analisi di dati prospettici del registro nazionale della Danimarca dal 1976 al 2015 si è osservato che in generale l'intensità della perdita di udito al momento della diagnosi è diminuita in entrambi i sessi; si è visto anche come l'età media alla diagnosi sia aumentata da 49 a 60 anni e le dimensioni medie del tumore siano diminuite da 2,8 cm a 0,7 cm. Inoltre, in regioni con un ampio accesso alla MRI, i dati suggeriscono che fino al 25% di tutti i nuovi casi vengono diagnosticati incidentalmente durante l'imaging effettuato per indicazioni non correlate (ad esempio, mal di testa).²⁴

1.2.2 Patogenesi

Nella patogenesi del VS svolgono un ruolo fondamentale le mutazioni a carico del gene NF2. Questo gene si localizza sul cromosoma 22 (locus 22q12.2) e codifica per Merlin (Moesin Ezrin Radixin Like Protein) o Schwannomina.

Lo sviluppo dello schwannoma vestibolare si verifica quando entrambi gli alleli del gene soppressore del tumore NF2 sono inattivati. I pazienti con neurofibromatosi di

tipo 2 presentano già dalla nascita una copia mutata del gene, che viene trasmessa per via autosomica dominante. Tuttavia, una singola copia del gene alterata non è sufficiente a determinare la malattia fenotipica; lo schwannoma vestibolare o altri tumori del sistema nervoso, si sviluppano in seguito ad una mutazione somatica che si verifica nella vita del paziente.^{25,26}

I pazienti con la forma sporadica del tumore, non presentano mutazioni congenite del gene ed è quindi necessario che si verifichi l'inattivazione di entrambi gli alleli nella stessa linea cellulare, un evento piuttosto raro nella popolazione generale.²⁷

Merlin è una proteina di 595 aa che ha un'omologia strutturale con la superfamiglia delle “*ERM family proteins*” (Ezrina, Radixina, Talina e Moesina).¹²

Come altre proteine ERM, Merlin contiene tre domini:

- il dominio N-terminale (indicato anche come dominio FERM), che comprende circa i primi 300 residui;
- un frammento centrale a spirale (α – elica);
- un polipeptide C-terminale contenente gli ultimi 120 residui.

In condizioni normali, Merlin si trova in una conformazione chiusa con il dominio FERM e il C-terminale associati tra loro. Questo avviene per un'interazione intermolecolare o intramolecolare testa-coda tra i due domini che determinano la fosforilazione del polipeptide C-terminale a livello del residuo Ser518. Viceversa, la defosforilazione di questo residuo comporta il passaggio alla conformazione aperta, rettilinea. La molecola Merlin quando è defosforilata, quindi strutturalmente chiusa, è funzionalmente attiva e inibisce la crescita cellulare, mentre quando è fosforilata, risulta inattivata. Questa seconda conformazione è responsabile della proliferazione e della tumorigenesi.^{28,29}

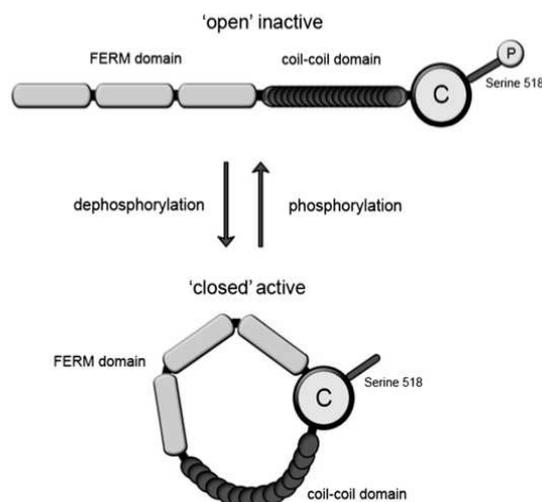


Figura 1.2-1: Struttura della proteina Merlin. Sopra in configurazione aperta, sotto nella configurazione chiusa, defosforilata.¹⁹

Il ruolo molecolare principale della proteina Merlin consiste nel collegare i recettori della membrana plasmatica all'actina del citoscheletro e di modulare le vie di segnalazione a valle che controllano proliferazione e sopravvivenza cellulare. Quando si ha la perdita di produzione di Merlin o una sua alterata funzione, l'attivazione delle vie elencate di seguito favorisce il processo di tumorigenesi:

- Rac1 e Pak1, implicati nella proliferazione cellulare attraverso una cascata di segnalazione che stimola la ciclina D1 del ciclo cellulare;
- Regolazione dell'adesione intercellulare e dell'inibizione da contatto;
- Ras, la cui cascata di trasduzione attiva le MAPK (*mitogen activated protein kinasi*);
- PI3K/AKT/mTORC1, implicata nella sopravvivenza cellulare;
- Hippo *pathway*, controlla le dimensioni degli organi attraverso la regolazione della proliferazione cellulare e dell'apoptosi.¹²

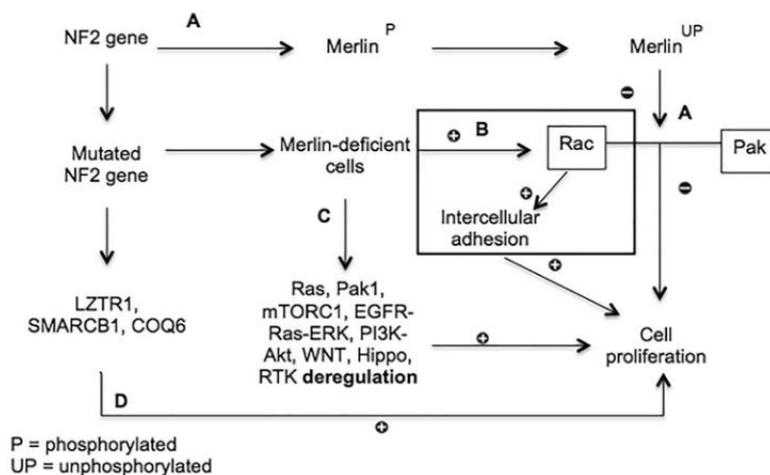


Figura 1.2-2: Meccanismo di sviluppo dello VS correlato al gene NF2. A: Merlin defosforilato limita le vie proliferative; B: Vie deregolate nel contesto di mutazioni del gene NF2; C: Altre pathways intra-cellulari deregolate per la ridotta concentrazione di Merlin; D: Pathways non note associate a NF2 mutato nella schwannomatosi.⁹

Sebbene le mutazioni del gene NF2 siano responsabili sia delle forme sporadiche che ereditarie, esiste una significativa variabilità nella presentazione clinica di entrambi i gruppi di pazienti. Le differenze sono correlate al tipo di mutazione: negli studi sui pazienti con NF2 è stata riscontrata un'ampia gamma di mutazioni non senso o frameshift che comportano un prodotto genetico non funzionale, con conseguenti manifestazioni cliniche più gravi. I pazienti con malattia più lieve presentano invece

mutazioni missenso o alterazioni del DNA che non vengono rilevate dalle tecniche convenzionali di rilevamento delle mutazioni.^{27,30,31}

Recenti studi hanno valutato anche la possibile implicazione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) nella patogenesi del VS. Tuttavia, non è stato stabilito se sia effettivamente un attore principale nella crescita tumorale; in aggiunta non sembra esserci alcuna relazione tra l'espressione di VEGF e le dimensioni del tumore o la durata dei sintomi.^{32,33}

Sia Merlin che VEGF sono stati al centro di importanti ricerche, dato il loro ruolo nella patogenesi tumorale. Con una maggiore comprensione delle varie vie di trasduzione del segnale, stanno emergendo molteplici potenziali bersagli. Alcuni esempi sono:

- Bevacizumab, il cui target è VEGF;
- Lapatinib, diretto contro HER2/Erb;
- AR42, molecola in studio che ha come target PIK3/AKT;
- Rapamicina diretta contro mTORC1.^{34,35}

1.2.3 Anatomia Patologica

Dal punto di vista macroscopico lo schwannoma vestibolare si presenta come una massa globosa o lobulata che si sviluppa dalla superficie del nervo d'origine. Il colore è solitamente omogeneo, da rosa chiaro a grigio. Si possono osservare anche aree con aspetti cistici, focolai di emorragia (di colore rosso scuro), aggregati di macrofagi (di colore giallo brillante) e aree bianche di fibrosi. Le alterazioni cistiche ed emorragiche possono essere estese nei tumori a rapida crescita o di dimensioni maggiori.

Microscopicamente, anche se spesso vengono asportati in modo frammentario, può essere rilevata una pseudo-capsula fibrosa verso la periferia. La capsula contiene cellule neoplastiche, il che comporta implicazioni per la recidiva del tumore qualora non venisse escissa completamente nel contesto della rimozione chirurgica.³⁶

Lo VS presenta due regioni caratteristiche interconnesse e istologicamente distinte, denominate Antoni A e Antoni B.

Le regioni Antoni A sono composte da disposizioni compatte di cellule fusiformi, distribuite in fasci intersecanti e, occasionalmente, palizzate. I nuclei sono affusolati e ondulati, con nucleoli poco appariscenti. Le disposizioni a palizzata più

caratteristiche, definite “*corpi di Verocay*”, sono composte da due file parallele di nuclei separate da una zona relativamente anucleare di processi citoplasmatici fibrillari eosinofili.

Al contrario, le regioni Antoni B sono relativamente ipocellulari, con uno stroma lasso di colore blu pallido e mixoide. Le cellule tumorali sono globose, con nuclei più ovoidali o arrotondati e processi citoplasmatici ridotti rispetto alle cellule delle regioni di tipo A.

Le due tipologie istologiche non hanno una localizzazione definita nella massa tumorale e si trovano in proporzioni relative variabili.

Nei tumori di vecchia data, le cellule sparse possono mostrare alterazioni nucleari degenerative, con nuclei marcatamente ingranditi e ipercromici che possono occasionalmente mostrare pseudoinclusioni intranucleari.¹²

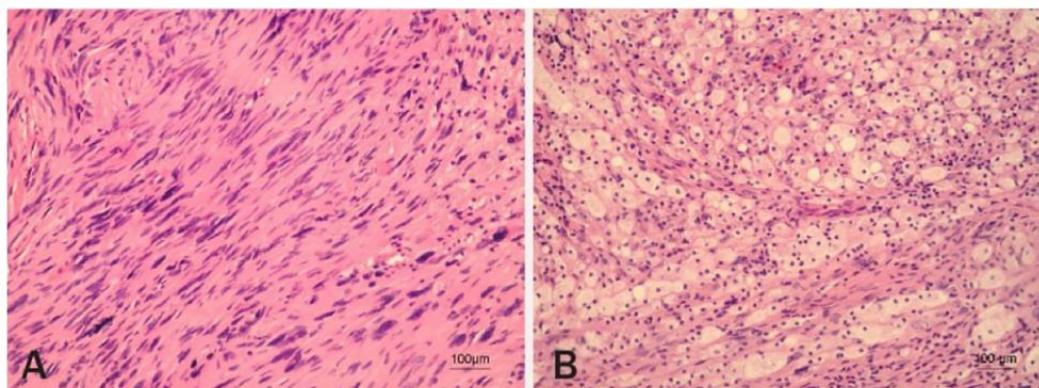


Figura 1.2-3: Immagine A: Illustrazione istologica di una regione Antoni A in cui si possono osservare anche i patognomonic ‘Corpi di Verocay’; Immagine B: Illustrazione istologica di una regione Antoni B³⁷

Gli schwannomi sono tipicamente ben vascolarizzati, con vasi sanguigni che variano da quelli a parete spessa e ialinizzati a quelli a parete sottile e dilatati.

Nei casi di lunga durata possono essere rilevati piccoli focolai di necrosi (simili a un infarto), di ialinizzazione e di calcificazione, ma non hanno alcun significato prognostico.³⁸

In base all’istologia, si distinguono diverse varianti del VS:

- Epitelioidi: le cellule hanno caratteristiche epitelioidi, con citoplasma più abbondante, bordi identificabili e un certo grado di atipia nucleare;
- Cellulare: variante con un’elevata cellularità, predominante di aree Antoni A e che spesso presenta un’elevata attività mitotica (in genere non più di 4 mitosi per 10 campi a forte ingrandimento). Nonostante l’alto indice mitotico,

è stato dimostrato che questi tumori hanno un comportamento simile a quello di uno schwannoma convenzionale. L'importanza di riconoscere questa variante sta nell'evitare una diagnosi errata di tumore maligno e un potenziale sovra-trattamento;

- Plessiforme: variante caratterizzata da una forma plessiforme o multinodulare. La crescita può essere di tipo convenzionale o cellulare. Sebbene possano presentare ipercellularità e un'aumentata attività mitotica, questi si comportano come tumori benigni. È stato osservato come questa variante sia maggiormente associata con la neurofibromatosi di tipo 2 e con la schwannomatosi;
- Melanocitica: variante rara, caratterizzata da una differenziazione avanzata delle cellule di Schwann e da un'estesa produzione di pigmento melaninico nell'angolo ponto-cerebellare. Questa forma è composta da cellule epitelioidi, con una moderata quantità di citoplasma e di granuli intracitoplasmatici di pigmento da marrone a nero. La scarsa frequenza di questa variante deve far prendere in considerazione un tumore melanocitico primario del sistema nervoso centrale, che ha un potenziale maligno.

Secondo la classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale dell'OMS del 2016, tutte queste varianti corrispondono a OMS di grado I. Fanno eccezione gli schwannomi melanotici, cui non è stato assegnato un grado poiché l'esperienza con questa forma è limitata.³⁸

1.2.4 Presentazione clinica

Gli schwannomi vestibolari, quando sono di piccole dimensioni, possono essere asintomatici o presentarsi con uno spettro sintomatico lieve e/o sfumato. Un numero sempre maggiore di schwannomi viene infatti diagnosticato incidentalmente con studi di imaging eseguiti per indicazioni diverse. Più frequentemente, tuttavia, si presenta con una disfunzione uditiva o vestibolare unilaterale.

I sintomi di presentazione più comuni dello VS sporadico comprendono: ipoacusia neurosensoriale omolaterale in oltre il 90% dei pazienti, vertigini o disequilibrio fino al 61% e acufeni asimmetrici nel 55%.^{39,40} Molti pazienti presentano un acufene unilaterale come sintomo iniziale, che può essere abbastanza intenso da influenzare la qualità della vita.⁴¹

Nonostante lo VS origini dalla componente vestibolare, è interessante notare come i primi sintomi possano interessare la componente cocleare del nervo. Questo è dovuto al fatto che questa componente è più propensa alla compressione per via della sede anatomica e perché la pressione del tumore può anche interferire con l'apporto ematico della coclea.⁴²

In relazione al quadro anatomico-patologico e al grado di compromissione delle strutture nervose del condotto uditivo interno (CUI) o dell'angolo ponto-cerebellare (APC) si riconoscono tre fasi che caratterizzano il decorso clinico della patologia:

1. fase otologica: il tumore è localizzato a livello del CUI e comprime le strutture del meato acustico interno. Questa fase è infatti caratterizzata dalla presenza di ipoacusia, acufeni e vertigini;
2. fase otoneurologica: coincide con le manifestazioni cliniche dovute alla compressione delle strutture nervose dell'angolo ponto-cerebellare. Si assiste ad un peggioramento dell'ipoacusia e degli acufeni e possono verificarsi segni di sofferenza del V n.c. e del VII n.c. Nel caso di sofferenza cerebellare, si possono riscontrare anche ipotonia, atassia, dismetria, tremori;
3. fase neurologica: quando il VS raggiunge dimensioni ragguardevoli può determinare la compressione di tronco encefalico e cervelletto determinando ipertensione endocranica e/o sindromi cerebellari fino all'exitus del paziente nel caso di compressione dei centri respiratori bulbo-pontini.⁴

Ipoacusia

L'ipoacusia può essere classificata in generale come neurosensoriale, trasmissiva o mista (in cui sono presenti entrambe le componenti). Nell'ipoacusia neurosensoriale, la patologia risiede nell'orecchio interno e nei meccanismi uditivi centrali nel cervello e nel tronco encefalico, mentre nell'ipoacusia trasmissiva vi è un'alterazione degli elementi che conducono il suono all'interno, come il condotto uditivo, la membrana timpanica o la catena ossiculare.⁴³

L'ipoacusia neurosensoriale unilaterale (con deficit uditivo in un solo orecchio) è la più frequente manifestazione clinica dello VS: in diverse coorti di grandi dimensioni che documentano la storia naturale di questi tumori, sono stati riportati deficit uditivi soggettivi dal 26 fino al 95% dei pazienti, con percentuali uguali o superiori rilevate dai test audiometrici.³⁹

L'ipoacusia si presenta nella maggior parte dei casi con una iniziale caratteristica perdita dell'udito alle alte frequenze, tuttavia, con l'evoluzione e la crescita della lesione può assumere connotati pantonali. La gravità della perdita uditiva risulta essere strettamente correlata alle dimensioni ed alla localizzazione della neoformazione.^{39,44}

Il primo segno di coinvolgimento del nervo cocleare si riscontra con la perdita di discriminazione vocale che risulta sproporzionata rispetto alla soglia audiometrica tonale dell'orecchio patologico. Nel 1955 Schuknecht e Woellner, dimostrarono attraverso studi su animali da esperimento che il 75% delle fibre può essere distrutto senza che ne consegua alcuna, o comunque trascurabile, perdita della soglia per i toni puri, ad eccezione di concomitanti lesioni dell'Organo di Corti. Ciononostante, mentre il 25% delle fibre nervose può essere sufficiente per la trasmissione dello stimolo soglia, questo non è altrettanto vero per una valida discriminazione vocale.⁴⁵ Ciò si rispecchia nella sintomatologia dei pazienti che, dopo l'iniziale perdita dell'udito, a volte quasi impercettibile, sviluppano una ipoacusia asimmetrica con caratteristiche retrococleari frequentemente riferite come difficoltà a localizzare i suoni e a comprendere il parlato in presenza di rumore di fondo.^{39,44}

Solo il 5% dei pazienti con schwannomi vestibolari presenta un'improvvisa perdita uditiva neurosensoriale. Questa perdita asimmetrica dell'udito può rispondere al trattamento con steroidi o può anche risolversi spontaneamente ma è importante non sottovalutare l'evento per via della guarigione spontanea e prendere in considerazione la RM come presidio utile nella valutazione dell'eziologia dell'ipoacusia improvvisa, per escludere la patologia retro-cocleare.⁴⁶

Acufene

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 unilaterale rappresenta il secondo sintomo cocleare più frequente nel contesto di VS, verificandosi nel 12-60% dei pazienti ed è spesso accompagnato da un senso aspecifico di pienezza uditiva. Nonostante ciò, il ritardo nell'identificazione di uno VS sottostante nei pazienti con sintomi uditivi è comune, con un tempo medio di diagnosi compreso tra 3,7 e 7,6 anni dopo l'insorgenza dei sintomi.

La severità e la tipologia dell'acufene sono variabili. Può essere costante o intermittente, con diversi gradi di severità, ad alta o bassa frequenza, stabile nel tempo o con carattere progressivo.

Si ritiene che l'acufene derivi dalla deafferentazione cocleare e dal disadattamento corticale, un meccanismo analogo al dolore da deafferentazione nella sindrome dell'arto fantasma. Pertanto, anche nei casi di perdita dell'udito profonda o di nervo cocleare reciso a causa di un intervento di microchirurgia, l'acufene può persistere.^{38,39,44}

In letteratura sono stati ipotizzati anche altri meccanismi alla base dello sviluppo di acufene in contesto di VS:

- Effetto efaptico: fusione di fasci di fibre del nervo cocleare per compressione esercitata dal tumore. Si verifica la formazione di sinapsi artificiali e l'accoppiamento di fibre nervose adiacenti quando, a causa della compressione, viene meno la capacità isolante della guaina mielinica. Tale condizione può influenzare quindi la tempistica e la sincronizzazione del potenziale d'azione nei neuroni ed essere rilevata come un prolungamento della latenza nel tracciato ABR;
- Disfunzione cocleare dovuta all'ischemia da compressione e/o alla degradazione biochimica;
- Riorganizzazione corticale successiva alla perdita uditiva: quest'ultima ipotesi, è vera esclusivamente nei casi di perdita uditiva da VS ma perde validità nel contesto di pazienti normoacusici.⁴

Sintomi vestibolari

La vertigine è un sintomo di movimento illusorio in cui, pur stando perfettamente fermi, si ha la falsa sensazione di movimento di © stessi o dell'ambiente.

Sebbene gli schwannomi vestibolari derivino dai nervi vestibolari e la perdita oggettiva della funzione vestibolare sia comune nei test di equilibrio, la presenza di solo questa classe di sintomi è rara (circa nel 10% dei pazienti); sono invece presenti nel 14-61% dei pazienti affetti da VS in concomitanza di altri sintomi. In realtà in letteratura i dati sulla frequenza si discostano molto nei vari studi. Questo è presumibilmente dovuto al fatto che i test specifici su individui asintomatici spesso rivelano un grado di disfunzione clinicamente insignificante o che il paziente è in grado di compensare inconsciamente. Probabilmente, incide anche la lenta

progressione della perdita vestibolare associata alla crescita indolente del tumore, che permette lo sviluppo di una compensazione centrale.⁴⁷

Nei casi in cui le vestibolopatie sono state analizzate in dettaglio e riportate in modo indipendente, il disturbo dell'andatura è stato osservato in circa il 40% dei casi, anche se è difficile stabilire in modo definitivo la frazione attribuibile alla concomitante compressione del tronco encefalico.³⁸

I più probabili meccanismi chiamati in causa nel disequilibrio sono una deafferentazione vestibolare scompensata unilaterale o un impulso persistente dal nervo vestibolare affetto.^{4,47}

Cefalea

La cefalea è presente in oltre il 60% dei pazienti e può presentarsi assieme ad altri sintomi tipici o come cefalea cronica isolata. Nonostante ciò, al momento della diagnosi è rara e si riscontra dall'1 al 12% dei pazienti.⁴⁸

Sintomi compressivi del V n.c.

Dopo la perdita dell'udito e la vestibolopatia, le alterazioni sensoriali craniofacciali dovute a una compressione del nervo trigemino rappresentano il gruppo di sintomi più comune di presentazione. Predomina la sensazione di intorpidimento, che colpisce dal 7 al 49% di tutti i pazienti.^{39,44} È raro l'interessamento del nervo ipsilaterale con conseguente sviluppo di nevralgia trigeminale o di una parestesia, si verificano infatti in circa l'1-3% dei pazienti. In questi soggetti, i tumori possono presentarsi con i classici sintomi della nevralgia del trigemino, come l'otalgia, o una sindrome dolorosa facciale non specifica.⁴⁹

I sintomi motori trigeminali vengono riportati raramente: sono stati osservati disturbi della masticazione nel 3% dei pazienti e l'assenza del riflesso corneale ipsilaterale alla lesione nel 15% dei casi.

Nella maggioranza dei pazienti che sviluppano sintomi trigeminali, i ritardi diagnostici sono meno significativi di quelli dell'ipoacusia.⁵⁰

Sintomi compressivi del VII n.c.

I sintomi del nervo facciale sono poco comuni e, la presenza di una paresi del nervo facciale al momento della diagnosi, dovrebbe aumentare significativamente il sospetto per un tumore primario del nervo facciale o di una neoplasia. Ciononostante,

diversi studi riportano un'incidenza limitata di debolezza facciale o spasmo emifacciale in pazienti con VS, con un'incidenza complessiva compresa tra l'1 e il 4%. I disturbi del gusto sono ancora più rari.^{39,44,51}

Può manifestarsi una diminuzione della sensibilità del condotto uditivo esterno e/o della faccia posteriore del padiglione auricolare, definita come segno di Hitselberger. È dovuto alla disfunzione della componente sensoriale del nervo facciale quando il tumore si espande all'interno dell'APC.⁵²

Compressione del cervelletto

Come si può intuitivamente supporre, la propensione alla compressione del tronco cerebrale e del cervelletto è fortemente associata all'aumento delle dimensioni del tumore. La compressione cerebellare può essere difficile da distinguere dalla vestibulopatia per via della sintomatologia comune, soprattutto nel dominio della deambulazione. Tuttavia, studi che hanno incluso esplicitamente test cerebellari come l'atassia, il tremore intenzionale o la disdiadococinesia hanno identificato segni specifici nel 14-20% dei pazienti.

Idrocefalo

Lo sviluppo di idrocefalo sintomatico necessita della presenza di un tumore molto esteso che determini una compressione significativa del quarto ventricolo e un'occlusione delle vie fisiologiche per l'efflusso del liquido cerebrospinale. Di conseguenza, i segni e i sintomi dell'ipertensione intracranica non si verificano quasi mai in assenza di altri deficit neurologici. Al contrario, la ventricolomegalia radiografica è frequentemente identificata nel contesto del VS. In uno studio su masse nell'APC, la maggior parte delle quali erano VS, la ventricolomegalia è stata osservata nel 14% dei pazienti, di cui il 12% ha mostrato ostruzione evidente.⁵³ Ulteriori valutazioni cliniche dei pazienti con idrocefalo ostruttivo hanno rivelato almeno un sintomo di idrocefalo a pressione normale nel 92% dei casi: rallentamento cognitivo, incontinenza urinaria e anomalie della deambulazione. Cambiamenti più precipitosi dello stato mentale attribuibili all'ipertensione intracranica, così come disturbi visivi tra cui diplopia e visione offuscata, possono verificarsi ma sono rari, sono stati segnalati infatti solo nel 1-3% dei pazienti.^{39,54}

1.2.5 Diagnosi

La diagnosi di VS deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che lamentano sintomi uditivi unilaterali o asimmetrici, con esordio progressivo o improvviso, senza altre cause evidenti. Si deve sospettare anche quando sono presenti alterazioni della sensazione facciale e disturbi dell'equilibrio non altrimenti spiegabili.¹²

Nei pazienti con una presentazione clinica suggestiva, la valutazione audiometrica insieme alla diagnostica vestibolare, consente di valutare con esami strumentali i deficit riscontrati attraverso l'anamnesi e l'obiettività del paziente. Questi esami permettono di selezionare i soggetti da sottoporre ad indagine con risonanza magnetica (RMN) con e senza mezzo di contrasto (m.d.c.), ad oggi il gold standard per la diagnosi.^{12,55}

L'età, da sola, non deve essere determinante nella decisione di indagare o meno un paziente con sintomi appropriati poiché anche la sola conoscenza della diagnosi, senza che venga offerto alcun trattamento, può aiutare nella gestione del paziente.⁵⁶

1.2.5.1 Tecniche diagnostiche audiologiche

Le tre metodiche principali per valutare la funzione uditiva sono:

- audiometria tonale;
- audiometria vocale;
- potenziali uditivi evocati del tronco encefalico (ABR).

Audiometria tonale a toni puri (PTA)

L'audiometria tonale è un test che viene effettuato in cabina silenziosa e in cui vengono fatte indossare delle cuffie (audiometro) al paziente, attraverso le quali vengono somministrati dei suoni. Questi, sono presentati in un range di frequenze tra 125 e 8000Hz ad intensità liminare, ovvero il livello minimo di udibilità dei suoni puri percepibili nell'orecchio umano: tra i -10 e i +90dB.

Si valuta un orecchio per volta e, nel controlaterale, può essere effettuato un mascheramento con un rumore bianco; questo perché un suono ≥ 40 dB emesso da un lato può essere avvertito controlateralmente per la diffusione delle vibrazioni per via ossea.

I suoni possono essere presentati sia ad intensità crescente che decrescente e, rispettivamente, il paziente segnala quando avverte il suono o quando non lo avverte più all'operatore, che è posizionato al di fuori della cabina.

L'esame, serve per valutare la soglia uditiva per la via aerea, che viene generalmente considerata fisiologica quando corrisponde a 20dB. Per valori maggiori si configura un quadro di ipoacusia, stratificata per severità in:

- lieve: tra 25 dB e 40 dB;
- moderata: tra 40 dB e 70 dB;
- grave: tra 70 dB e 90 dB;
- profonda: superiore a 90 dB.

Rilevata la soglia aerea, vengono somministrati gli stessi toni puri attraverso un vibratore collegato all'audiometro e posto sulla mastoide del paziente, con il fine di valutare anche la soglia per la via ossea.

Al termine dell'esame si ottiene un audiogramma, ossia la rappresentazione grafica delle soglie uditive aeree e ossee di entrambi i lati. Nell'asse orizzontale del grafico sono disposte le frequenze crescenti dei suoni puri espresse in Hz, nell'asse verticale si identifica invece l'intensità percepita espressa in dB.⁵⁷

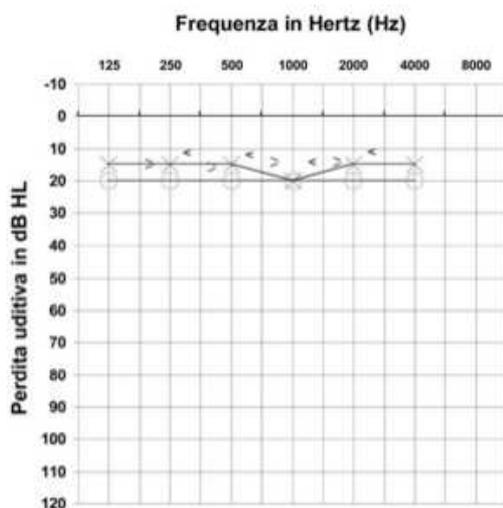


Figura 1.2-4: Audiometria tonale in soggetto normoacusico. Legenda: <> via ossea; O X via aerea (con i primi simboli riferiti all'orecchio dx, ed i secondi all'orecchio sx).

I pazienti con VS hanno tipicamente un'ipoacusia neurosensoriale che colpisce prevalentemente le alte frequenze, con soglie uditive asimmetriche più scarse nell'orecchio colpito. L'udito però, può anche essere completamente normale, senza che si noti alcuna asimmetria significativa. L'audiogramma inoltre, non fornisce informazioni sulla sede della lesione.⁵⁸

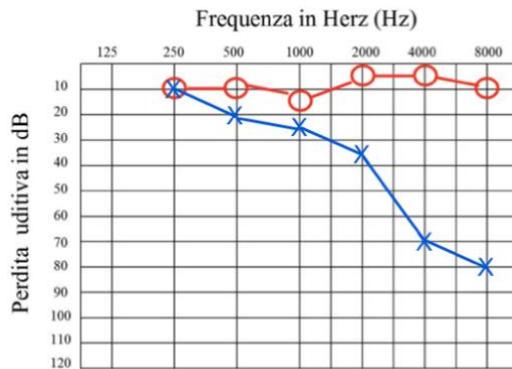


Figura 1.2-5: Audiogramma di una ipoacusia neurosensoriale unilaterale. Legenda: in blu l'orecchio sx, in rosso l'orecchio dx. La soglia aerea dx è rappresentata con il simbolo "O"; la soglia aerea sx con il simbolo "X"

Audiometria vocale

Nell'audiometria vocale, il paziente deve comprendere e ripetere dei logotomi (parole monosillabiche/bisillabiche, frasi di senso compiuto o unità verbali senza significato) che vengono somministrati tramite cuffia binauricolare o a campo libero. Le parole impiegate per lo studio vengono emesse ad intensità crescente al fine di identificare:

- la soglia di detezione (SDT): intensità alla quale lo stimolo è percepito ma non compreso;
- la soglia di percezione (SRT): intensità alla quale viene compreso 50% degli stimoli;
- la soglia di intellesione (SDS) o riconoscimento (WRS): intensità necessaria per cui venga compreso correttamente il 100% degli stimoli.

Il risultato viene riportato su un grafico in cui la percentuale di logotomi compresi è disposta sull'asse delle ordinate, sull'asse delle ascisse è invece riportata l'intensità del suono espressa in dB. Normalmente, quindi in pazienti normoacusici, il grafico assume la forma di una curva ad S italiana, con circa 20 dB di differenza tra la soglia di detezione e quella di intellesione.⁴²

Nei casi di deficit di tipo trasmissivo, in cui le capacità discriminatorie del paziente non sono alterate, la curva avrà la stessa morfologia ma si troverà spostata verso destra.

Nel caso invece di deficit neurosensoriale, la curva è meno ripida e presenta un gap tra soglia di detezione e di intellesione, che è proporzionale alla gravità del danno. In quadri gravi, inoltre, è anche possibile che non venga mai raggiunta la soglia di intellesione e paradossalmente, nel contesto di danno retrococleare (es. VS), si può riscontrare il fenomeno del *roll-over*: una diminuzione della SDS in funzione di livelli di presentazione sonora sempre più intensa.⁵⁹

Matrix Test

Il Matrix test è metodo diagnostico con similitudini all'audiometria vocale. Questo simula l'ascolto in condizioni di vita reale utilizzando un rumore di sottofondo.⁴²

È stato sviluppato per la prima volta da Hagerman (1982), in la lingua svedese, con la costruzione di una matrice di 10 nomi, 10 verbi, 10 numeri, 10 aggettivi e 10 sostantivi, pari ad un totale di 50 parole. Un sistema computerizzato forma frasi di cinque parole grammaticalmente corrette ma semanticamente imprevedibili, utilizzando una combinazione casuale di una parola di ciascun gruppo. Questo impedisce al soggetto sottoposto al test la memorizzazione dei vocaboli, che potrebbe alterare i risultati dell'esame.⁶⁰

Una delle principali preoccupazioni che si pensava potesse inficiare la qualità del test era data dal fatto che i materiali utilizzati sono in genere parole registrate singolarmente e che poi vengono unite, anziché essere frasi prodotte naturalmente. Di conseguenza, non presentano nessuna delle caratteristiche del parlato reale. Tuttavia, questa limitazione non sembra avere un grande impatto sui risultati complessivi del parlato nel rumore.⁶¹

Solitamente, vengono somministrate dieci frasi da cinque parole ciascuna perché si è visto essere un buon compromesso tra il requisito di un numero elevato di elementi del discorso (per assicurare un'elevata accuratezza della misurazione) e il requisito di tenere conto delle capacità di memoria del paziente.

Ad oggi, un grande vantaggio è che il formato supporta diverse lingue, pertanto, il test può essere utilizzato nella lingua madre del soggetto anche se l'operatore non la comprende. Inoltre, questo lo rende valido per il confronto standardizzato tra i dati di studi di diversi Paesi.⁶²

Durante l'esame, viene misurato automaticamente il rapporto segnale/rumore (SNR) necessario per ottenere il 50% delle risposte corrette, individuando la soglia di percezione del parlato (SRT). L'SRT misura la differenza in dB tra l'intensità del segnale e del rumore, ne consegue che il risultato è tanto migliore quanto più il numero è basso, può essere addirittura negativo.⁴²

L'esame è definito "adattativo" perché il sistema, considerando la percentuale di risposte corrette ed errate per ogni frase, applica automaticamente un aggiustamento del livello di segnale o del rumore in quelle successive. Viene ridotto il segnale per parole ad alta intelligibilità e aumentato per le parole a bassa intelligibilità; viceversa se ad essere adattato è il rumore. Ciò comporta una diminuzione della deviazione

standard degli SRT specifici delle parole e, di conseguenza, una funzione di intelligibilità specifica del test più elevata.

Fino a un PTA del paziente di circa 47 dB, l'SRT viene misurato con il rumore, solitamente fisso a 65dB; nei casi di perdita uditiva più grave, il messaggio viene necessariamente presentato in silenzio.⁶²

La valutazione della percezione del parlato nel rumore è importante e rivelatrice perché rappresenta uno dei principali disturbi delle persone con ipoacusia neurosensoriale e non può essere semplicemente dedotta dall'audiogramma del paziente. Infatti, le persone affette da ipoacusia neurosensoriale hanno spesso problemi sia di udibilità, tipicamente espressa dalla perdita uditiva stessa, sia di distorsione, solitamente espressa in termini di SNR.⁶³

L'esame può essere svolto sia in condizioni di ascolto monoaurale che binaurale, in cuffia od in campo libero; si possono variare anche la direzione del segnale o del rumore.

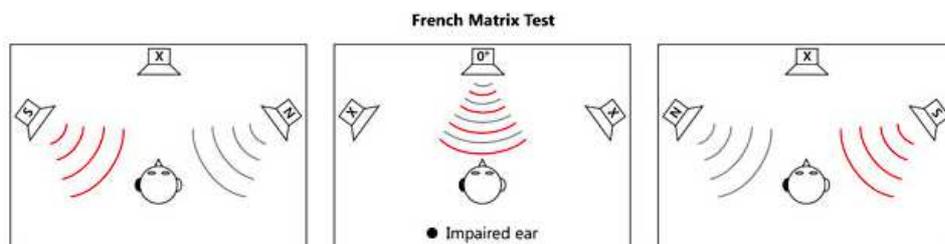


Figura 1.2-6: SRT in tre condizioni sonore. Legenda: segnale (S); Rumore (R).¹³⁵

In un recente studio è stato valutato il riconoscimento del parlato nel rumore in 35 soggetti con diverso grado di perdita uditiva unilaterale. In un sottogruppo di 14 soggetti, sono stati riscontrati punteggi di riconoscimento del parlato inferiori alle aspettative, soprattutto nella condizione di ascolto dicotico inverso. In 9 di questi, era stato diagnosticato uno schwannoma vestibolare che probabilmente influiva sulla funzione del tronco encefalico inferiore. Questi pazienti hanno mostrato soglie SNR nella condizione di ascolto dicotico inverso mediamente di 4dB superiori rispetto agli altri 21 soggetti con prestazioni normali.⁶⁴

Sistemi di classificazione dell'udito

In letteratura sono stati riportati diversi sistemi di classificazione per la valutazione della funzionalità uditiva residua. La più diffusa, attualmente, è quella proposta dall'American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS),

secondo la quale le soglie uditive devono essere riportate come media delle soglie dei toni puri per conduzione aerea a 0,5, 1, 2 e 3 kHz.⁶⁵

Tabella 1.2-1: Classificazione AAO-HNS per la funzionalità uditiva residua.⁶⁵

Classe (AAO-HNS)	PTA	SDS
A	≤ 30 dB	≥ 70%
B	≥ 30 et ≤ 50 dB	≥ 50%
C	> 50 dB	≥ 50%
D	Qualsiasi valore	< 50%

Tuttavia, sono state espresse valide critiche al sistema AAO-HNS, in particolare per quanto riguarda la proposta che i 3.000 Hz siano l'ultima delle quattro frequenze da calcolare come media, anziché i 4.000 Hz, utilizzati universalmente in tutto il mondo. In secondo luogo, la classificazione non è sufficientemente raffinata e separa l'udito solo in quattro categorie. La Consensus Conference di Tokyo si è proposta l'obiettivo di migliorare la precedente classificazione attraverso alcune considerazioni:

- Il PTA deve essere una media tra le soglie a 0.5, 1, 2 e 4.000 kHz;
- Necessità di una più accurata rappresentazione della Classe A (udito normale) rispetto all'utilità sociale;
- Le classi successive alla A e alla B devono essere il più possibile semplici e lineari (es. il PTA deve essere considerato con incrementi di 20 dB, ma il punteggio di discriminazione vocale solo con incrementi del 10);
- Quando la classe del PTA e del SDS sono discordanti, il paziente viene associato alla classe del SDS. Ad esempio, un paziente con 60 dB di PTA e 75% di SDS viene classificato nella classe C.⁶⁶

Tabella 1.2-2: Classificazione di Tokyo per la funzionalità uditiva residua⁶⁶

Classe (Tokyo Classification)	PTA	SDS
A	0 – 20 dB	80 – 100%
B	21 – 30 dB	70 – 79%
C	31 – 40 dB	60 – 69%
D	41 – 60 dB	50 – 59%
E	51 – 80 dB	40 – 49%
F	≥ 81 dB	0 – 39%

Esiste una terza scala di riferimento elaborata da Gardner e Robertson che utilizza il PTA (media tra 0,5 e 4 kHz) e la SDS per classificare i pazienti in 5 gradi (I -V). I primi due, considerano il soggetto con un livello di funzione uditiva residua sufficiente a sostenere una conversazione telefonica.⁶⁷

Tabella 1.2-3: Classificazione di Gardner e Robertson per la funzionalità uditiva residua⁶⁷

Grado	PTA	SDS
I	0 – 30 dB	70 – 100%
II	31 – 50 dB	50 – 69%
III	51 – 90 dB	5 – 49%
IV	90 – 100 dB	1 – 4%
V: Morte	0	0

Potenziali evocati del tronco encefalico

I potenziali evocati del tronco encefalico, chiamati ABR (*Auditory brainstem response*), sono la risposta (sotto forma di variazione elettrica) del sistema nervoso centrale in seguito ad una stimolazione acustica della via uditiva afferente sensoriale. Sono utilizzati soprattutto come stima affidabile della soglia uditiva in soggetti non collaboranti e per la valutazione di casi di sospetta patologia retrococleare (es. schwannoma vestibolare).

Si tratta di un esame non invasivo, che dura circa 20-30 minuti, in cui il paziente deve stare rilassato, possibilmente disteso, immobile e ad occhi chiusi così da evitare artefatti dovuti al movimento. Al soggetto vengono posizionati degli elettrodi sulla superficie cranica che rilevano la variazione dei potenziali d'azione (PdA) in risposta ad uno stimolo sonoro che viene somministrato, un “click” simile ad uno schiocco delle dita che permette un'attivazione sincrona della maggior parte delle cellule ciliate della coclea esaminata (corrispondenti alle frequenze tra 1 e 4 kHz).^{42,68}

Il tracciato ABR si presenta come una serie di 6-7 onde a picco positivo indicate con i numeri romani (I-VII); per individuare a quali stazioni della via uditiva corrispondessero queste onde sono stati fatti degli studi che hanno rilevato che i picchi si verificano quando il PdA:

- si muove da un mezzo ad un altro con una diversa conduttanza, come nel caso del nervo acustico che entra nell'osso petroso ed esce dal lato intracranico (rispettivamente le onde I e II);

- subisce un cambiamento nella geometria, come la ramificazione del nervo uditivo in tre parti per l'innervazione del nucleo cocleare (onda III);
- attraversa una curva nel tratto nervoso. ⁶⁹

Sulla base dell'ultima considerazione, è stato ipotizzato che gli assoni che passano senza interruzione dai nuclei cocleari al lemnisco laterale controlaterale, generino l'onda IV. L'intervallo tra le onde III e IV è quindi interamente determinato dal tempo di conduzione assonale. Di conseguenza, la popolazione di assoni che fa sinapsi nel nucleo olivare mediale genera l'onda V in un punto del lemnisco laterale controlaterale all'orecchio stimolato, ma con una componente ipsilaterale. ⁷⁰

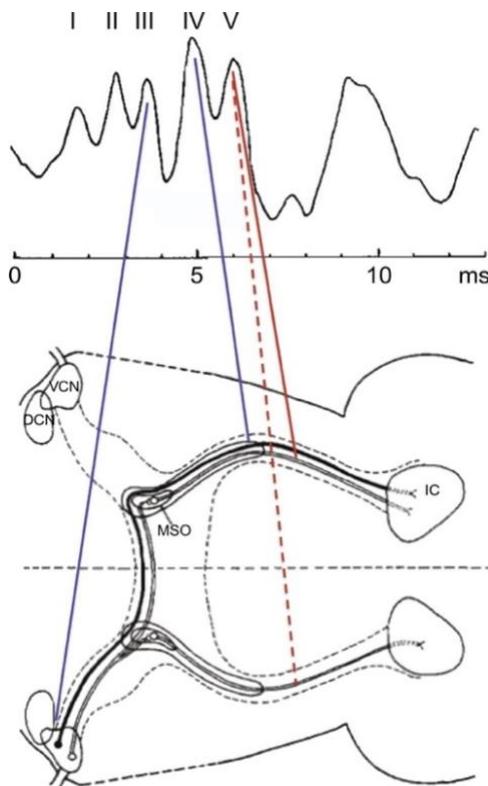


Figura 1.2-7: Rappresentazione di un tracciato ABR con associazione tra picchi d'onda e rispettiva localizzazione nella via uditiva ⁵⁴

Le principali caratteristiche del tracciato che si vanno a valutare sono:

- la latenza di risposta (misurata in millisecondi);
- la soglia uditiva: minima soglia in dB con cui è visibile l'onda V. Normalmente è sempre costante, con latenze di 5-5,5ms;
- Intensità di attivazione;
- Sincronia funzionale: il PdA attraversa in modo sincrono la via uditiva afferente con intervalli di massimo 1ms tra un centro e l'altro.

Nei soggetti con VS si è visto che l'effetto principale del tumore consiste nell'abolizione delle accensioni sincronizzate delle fibre ad alta frequenza che

corrono lungo la parte esterna del nervo acustico; questo causa un aumento del ritardo delle onde I-III e I-V.⁷¹

Il pattern tipico nel VS è quello di una lesione retro-cocleare:

- aumento della latenza nell'intervallo I-III di 2.5 ms, in quello III-V di 2.3 ms, e nel I-V di 4.4 ms;
- differenza interaurale di latenza dell'onda V > 0.2-0.3 ms;
- differenza interaurale nell'intervallo I-V > 0.2 ms;
- alterazioni della morfologia delle onde: solo alcune onde sono distinguibili, fino alla totale assenza delle stesse.⁷²

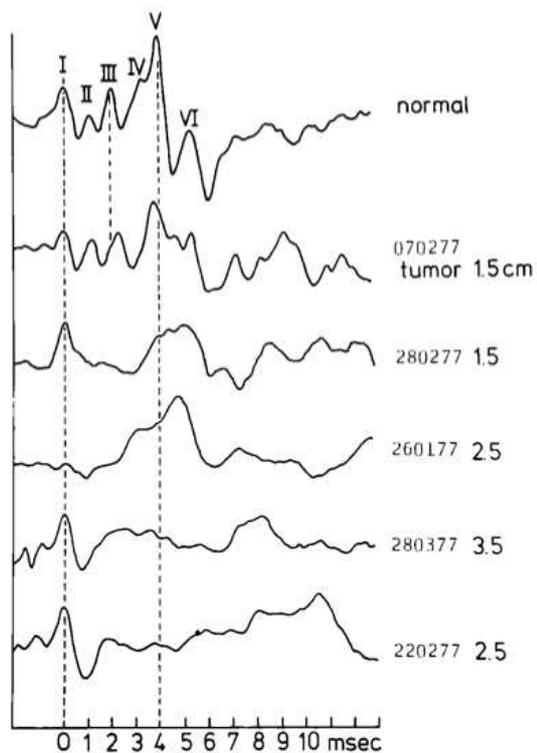


Figura 1.2-8: tracciati ABR in casi di schwannoma vestibolare. La normale morfologia visibile nel primo tracciato si osserva solo raramente nei casi di tumore. Il secondo tracciato è un esempio di ritardi I-III e I-V. Nella maggior parte dei casi, l'identificazione delle onde, tranne la I, diventa difficile.⁵⁶

Nella pratica clinica odierna, i potenziali evocati uditivi non rientrano negli esami di prima linea del VS. Questo perché si è osservato che i falsi negativi sono elevati, rappresentando fino al 30% per gli schwannomi di piccole dimensioni; nel 10% dei casi si possono inoltre riscontrare dei falsi positivi.⁷³ Tuttavia, è un esame molto valido in diversi scenari:

- pazienti in cui la risonanza magnetica è controindicata (obesità eccessiva o presenza di impianti metallici o pacemaker);

- pazienti anziani o malati terminali che non presentano rischi chirurgici, con sintomi minimi attribuibili alla neoplasia e in cui è necessario escludere tumori di grandi dimensioni;
- valutazione preoperatoria per prevedere la probabilità di conservazione dell'udito.⁷³

1.2.5.3 Imaging

Risonanza magnetica nucleare

Per diagnosticare precocemente lo schwannoma vestibolare è importante effettuare dei test che valutino i sistemi dell'udito e dell'equilibrio, vista la tipica presentazione clinica, tuttavia la conferma definitiva della diagnosi avviene tramite imaging cerebrale, in particolare attraverso una risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto paramagnetico.⁷⁴

I tumori piccoli e intracanalari (anche < 2 cm) sono meglio evidenziati dalla RMN 3D con sequenze a strato sottile di 1 mm orientate lungo il canale stesso.⁷⁵

Secondo le linee guida EANO del 2020, la RMN deve essere richiesta ed effettuata con sequenze T1 pesate, T2 pesate, DWI (*Diffusion Weighted Imaging*) e FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*).⁷⁴

La neoplasia è spesso localizzata nel CUI e, nelle sequenze T1, appare isointensa rispetto al parenchima circostante; in seguito alla somministrazione di gadolinio (m.d.c.), si presenta invece ipercaptante. Quando lo schwannoma sporge nell'APC, quindi ha una localizzazione intra ed extra canale, ha un aspetto tipico alla risonanza che prende il nome di “cono gelato”. Il cono è rappresentato dalla componente canale, mentre il gelato da quella extra-canale. Inoltre, quando l'estensione è particolarmente vasta, provocano rimodellamento osseo del CUI e lo slargamento del meato acustico interno, evidente al confronto con l'analoga struttura controlaterale.

Nelle sequenze T2 pesate, il tumore appare eterogeneamente iperintenso per l'eventuale presenza di aeree cistiche e/o emorragiche, soprattutto nel caso di grandi neoformazioni. Queste sequenze sono le migliori per valutare il nervo vestibolo-cocleare che appare come una struttura lineare ipointensa circondata dal liquido cerebrospinale delle cisterne adiacenti, che è invece iperintenso.

Le sequenze DWI sono utili per escludere cisti aracnoidee o epidermoidi.

Molte caratteristiche degli schwannomi vestibolari rilevabili con l'imaging hanno un valore prognostico nella conservazione dell'udito dopo la chirurgia. Sono fattori prognostici favorevoli:

- Dimensioni ridotte del tumore e la crescita lenta;
- Presenza di liquido cerebrospinale lateralmente al tumore, all'interno del CUI;
- Origine dalla branca superiore del nervo vestibolare.

Un fattore prognostico sfavorevole è invece il riscontro di un tumore cistico, perché tendenzialmente hanno una crescita più rapida e spesso vengono trattati come lesioni più aggressive. Secondo alcuni studi, anche un'umentata intensità di segnale del liquido perilinfatico nelle sequenze FLAIR può essere ritenuto un fattore prognostico negativo. Sembra che questa alterazione, riscontrata spesso nel contesto di VS, possa essere dovuta ad un aumento della concentrazione di proteine nella perilinfia.⁷⁴⁻⁷⁷

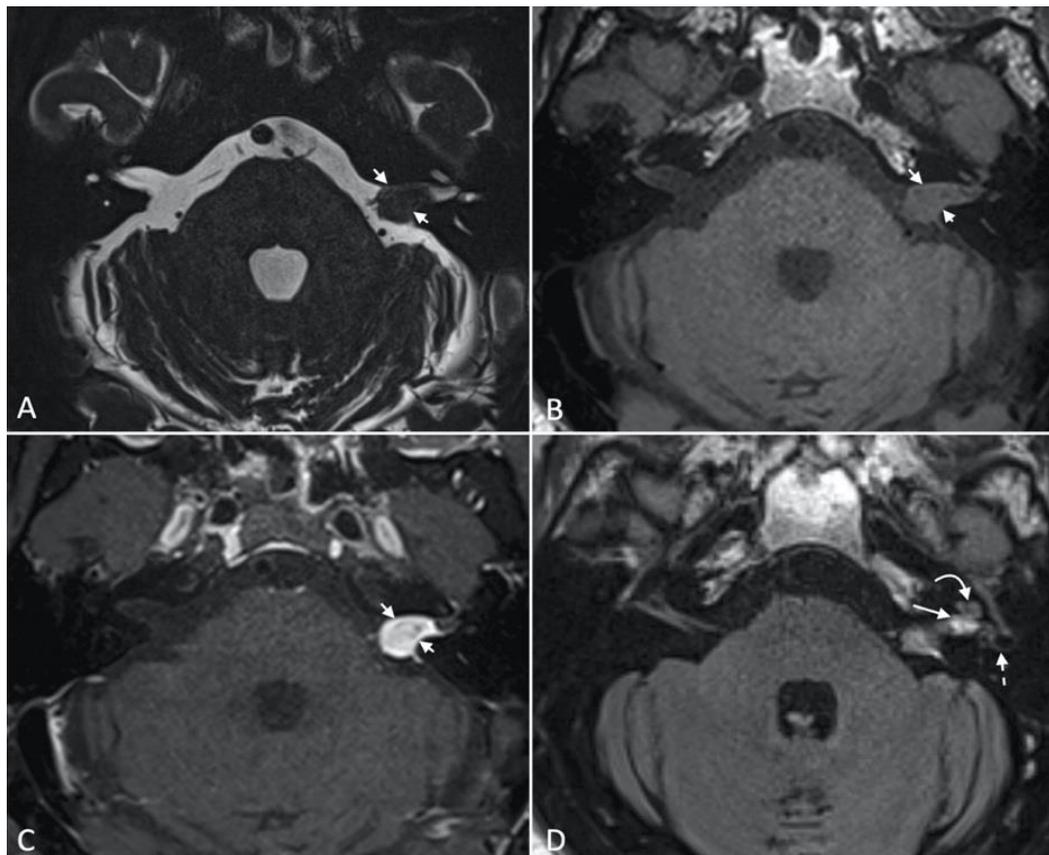


Figura 1.2-9: RMN 3D di uno schwannoma vestibolare in soggetto di 67 anni. Immagine A: sequenza T2 pesata; Immagine B: sequenza T1 pesata; Immagine C: sequenza T1 pesata con m.d.c.; Immagine D: sequenza FLAIR⁸²

Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

Quando il paziente non tollera la RMN, si può utilizzare la TC ad alta risoluzione con e senza m.d.c. in cui la lesione appare ipodensa rispetto al parenchima cerebrale; non si riescono tuttavia a identificare le lesioni più piccole (< 2cm). Attraverso l'instillazione di gas nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare e nel condotto uditivo interno, si può aumentare la sensibilità della tecnica. In questo modo però, si causa spesso l'insorgenza di cefalea acuta nei pazienti sottoposti alla procedura e inoltre, si incorre nel rischio di falsi positivi perché il gas nel CUI, soprattutto se stretto, può creare un difetto di riempimento a margini convessi che fa pensare ad uno VS intra-canalare.

La TC è anche utile come esame complementare alla RMN, perché fornisce informazioni importanti per quanto riguarda l'anatomia dell'osso temporale e, nello specifico, della sua componente petrosa. Nel caso di necessità di un intervento chirurgico, la visualizzazione del CUI e del labirinto osseo permette di valutare il migliore approccio per ridurre il rischio di complicanze secondarie all'intervento.^{78,79}

1.2.6 Protocolli audiometrici

La sensibilità e specificità della RMN con m.d.c. per lo schwannoma vestibolare e altre lesioni CPA è quasi del 100% ma, oltre ad essere costosa e richiedere tempo per essere svolta, si stima che solo l'1-5% delle risonanze effettuate nel sospetto di VS dia luogo a una diagnosi positiva.⁸⁰ La bassa resa diagnostica ha comportato l'ideazione di metodi di screening, che ad oggi rappresentano una possibile integrazione ai sistemi diagnostici radiologici.

I sistemi di screening sono stati basati sulla quantificazione della soglia audiometrica dei toni puri (PTA), valutando la differenza in decibel nelle varie frequenze tra le due orecchie.⁸¹ Un recente studio ha analizzato la letteratura dal 1999 al 2015 sull'uso dei protocolli audiometrici analizzandone sensibilità, specificità e rapporto costo-efficacia. Possono essere sia sensibili (50- 100%) che specifici (22,9-82,8%) ma la problematica principale è che nessun protocollo è allo stesso tempo altamente sensibile e specifico. Bisogna quindi capire quale fra i due parametri è prioritario: mentre in un centro di cura terziario possono essere preferibili i protocolli con un'alta sensibilità, in modo da limitare il numero di lesioni mancate, in regioni con scarsa disponibilità di risorse potrebbe invece essere preferibile un'alta specificità.⁸⁰

L'analisi dei protocolli di screening audiometrico per il VS ha mostrato che sono tutti statisticamente comparabili per quanto riguarda la sensibilità, che varia dall'81 al 95%. La variazione nella specificità è invece maggiore (25-60%).

Il rapporto di verosimiglianza positivo (LR+) più elevato è stato osservato per i protocolli Rule3000 e AAO-HNS. L'uso di questi protocolli sembra offrire un rapporto costo-efficacia senza compromettere la sensibilità.

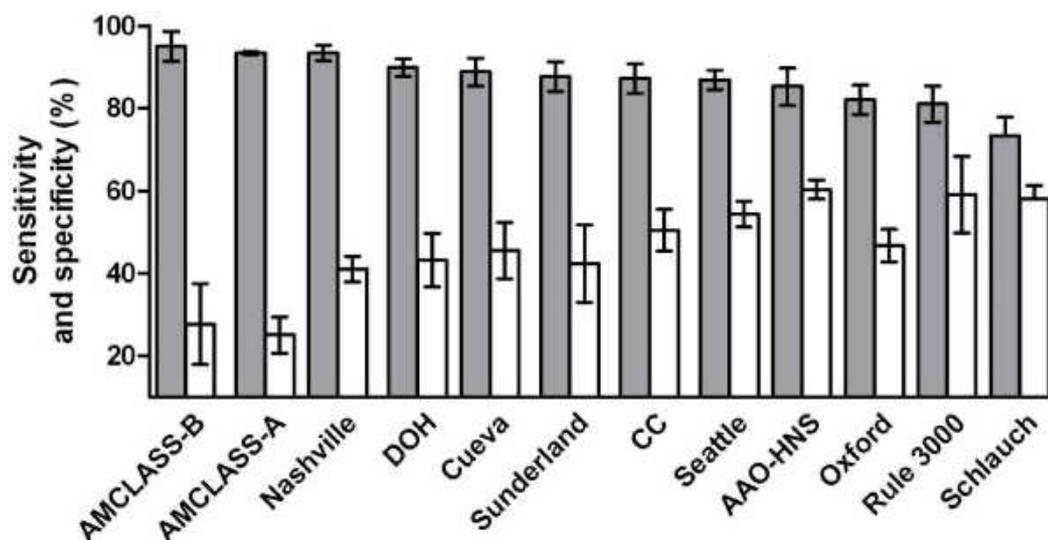


Figura 1.2-10: Rappresentazione grafica di sensibilità (in grigio) e specificità (in bianco) nei vari protocolli analizzati.⁸⁸

Il protocollo Rule 3000 prevede che la RMN venga effettuata nei pazienti con una perdita uditiva neurosensoriale asimmetrica ≥ 15 dB a 3 kHz di frequenza. Quando la perdita è inferiore è consigliato un follow-up audiometrico ogni due anni.⁸²

Il protocollo AAO-HNS prevede invece una differenza media di almeno 15dB tra i due lati nelle frequenze tra 0,5 e 3 kHz.

Le attuali tendenze gestionali sono a favore di pratiche più conservative e questa tendenza potrebbe favorire protocolli con minore sensibilità.^{80,83,84} Attualmente, non è disponibile dunque un protocollo di screening affidabile. La ricerca in questo ambito è una delle future sfide nella gestione del neurinoma.

1.2.7 Diagnosi differenziale

Lo schwannoma vestibolare è il tumore più frequente dell'angolo ponto-cerebellare ma non è l'unico. Il secondo tumore per frequenza è il meningioma, che rappresenta circa il 10% delle masse in questa regione.

Altri tumori che possono svilupparsi in questo distretto e con cui lo VS entra in diagnosi differenziale sono: cisti aracnoidee, cisti epidermoidi, lipomi.⁸⁵

Meningiomi: sono dei tumori, solitamente benigni (90% casi), che originano dalle cellule dell'aracnoide.

È difficile effettuare una diagnosi differenziale basandosi sulla clinica perché può essere del tutto sovrapponibile a quella dello schwannoma, con perdita dell'udito, acufeni e cefalea, fino a segni cerebellari e neuropatia trigeminale nei tumori più grandi.

La diagnosi differenziale si serve quindi dell'imaging. I meningiomi dell'APC sono, al contrario degli VS, eccentrici rispetto al meato acustico interno e formano degli angoli durali ottusi (acuti nel VS). Inoltre, non si estendono quasi mai al fondo del condotto uditivo interno e presentano caratteristiche di segnale alla RMN isointense omogenee rispetto al parenchima circostante. La captazione dopo la somministrazione di m.d.c. è più rapida ed omogenea rispetto allo VS. Un'altra caratteristica tipica dei meningiomi, anche se non patognomica, è l'ispessimento della dura madre che, all'imaging, presenta enhancement adiacente al tumore (*dural tail*). Possono anche essere osservate calcificazioni in circa il 10% dei casi; queste alterano il tipico segnale isointenso omogeneo producendo aree di ipointensità marcatamente evidenti.³⁸

La RMN di perfusione è una particolare sequenza basata sull'uso di un m.d.c. che permette di analizzare lo stato di perfusione del cervello e la permeabilità dei vasi. Attraverso l'utilizzo di questa tecnica, si è osservato che il rapporto medio di volume sanguigno cerebrale regionale dei meningiomi è superiore a quello dei schwannomi ed è risultato essere statisticamente significativo.^{85,86}

Un'altra tecnica di rilevante importanza per la distinzione tra VS e meningioma è la RMN spettroscopia, in grado di fornire "in vivo" informazioni utili sul metabolismo cerebrale. Nei meningiomi è tipica la presenza di un picco di colina, alanina, creatina e assenza o basse concentrazioni di N-acetilaspargato; gli Schwannomi hanno invece un aumento caratteristico di mioinositolo.⁸⁷

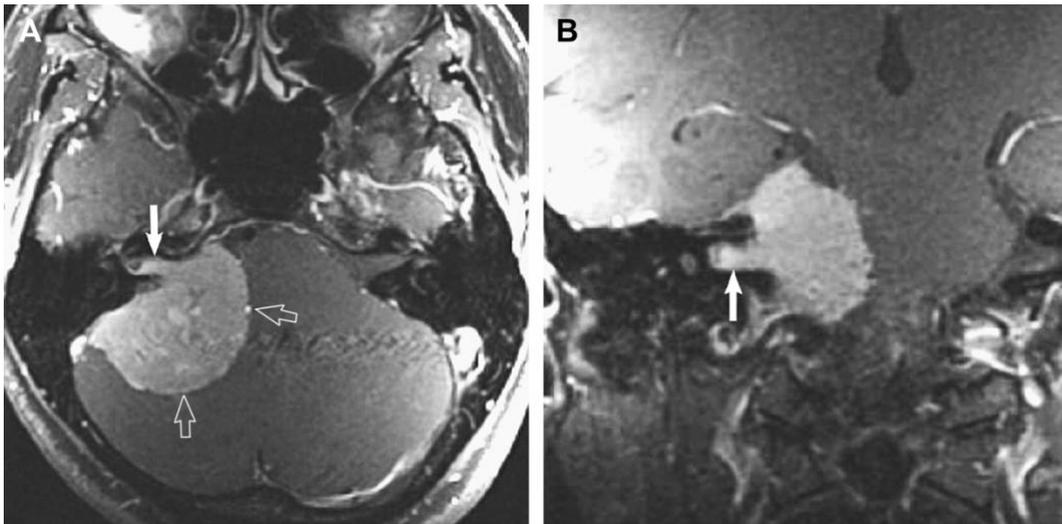


Figura 1.2-11: Massa nell'APC in paziente con ipoacusia neurosensoriale dx. Le immagini riportano una sequenza RM T1-pesata in proiezione assiale (immagine A) e coronale (immagine B). Si nota l'estensione della massa nel CUI (freccia bianca), che mima uno VS. Il lungo attaccamento durale è tuttavia indicativo di meningioma.⁸⁵

Cisti epidermoidi: sono la terza massa più frequente riscontrata nell'APC. Rappresentano il 5% di tutte le neoformazioni in questa sede.

Sono delle neoformazioni benigne, che originano durante l'embriogenesi per l'inclusione di ectoderma durante la chiusura del tubo neurale. Tenzialmente appaiono lobulate, irregolari, con la tendenza a insinuarsi tra i nervi e i vasi cranici. Hanno una consistenza soffice, pertanto, sono asintomatiche fino a quando non raggiungono grandi dimensioni. I sintomi sono simili a quelli degli schwannomi dunque, anche in questo caso, è quindi fondamentale l'imaging.

Le cisti epidermoidi alla TC e alla RM non captano il m.d.c. e appaiono ipointense in T1 e iperintense in T2, analogamente al liquor.

Le caratteristiche che distinguono queste lesioni dalle cisti aracnoidee sono una lieve iperintensità rispetto al liquor nelle sequenze FLAIR e una ridotta intensità del segnale di diffusione nelle sequenze DWI.⁸⁵

Cisti aracnoidee: sono delle masse congenite con parete sottile e contenenti liquor. Non aumentano di dimensioni, sono generalmente asintomatiche e vengono scoperte incidentalmente.

Le sequenze in RMN che permettono di distinguerle da altre neoformazioni sono le DWI e le FLAIR, in cui appaiono isointense rispetto al liquor. Non sono lesioni captanti m.d.c.⁸⁵

Lipomi: sono lesioni amartomatose benigne che possono essere scoperte incidentalmente o presentarsi secondariamente all'effetto massa sui nervi cranici adiacenti.

I lipomi sono composti da tessuto adiposo maturo perciò le loro caratteristiche all'imaging sono analoghe a quelle del grasso sottocutaneo, compresa la soppressione del segnale nelle sequenze STIR.⁸⁵

1.2.8 Classificazione del Neurinoma

La stadiazione di una neoplasia ne definisce l'estensione e l'evoluzione. È fondamentale perché, insieme ad altri fattori (sintomi, età del paziente, ecc.), permette di stabilire la prognosi e di identificare il miglior trattamento per ciascun paziente. Per quanto riguarda lo schwannoma vestibolare esistono diverse classificazioni; fra queste, ben nota è la classificazione di Koos (Tabella 1).⁷⁴ È stata introdotta nel 1998 ed è volta a stratificare la neoplasia in base alle dimensioni, considerando sia l'estensione intra che extra-meatale.⁸⁸

Tabella 1.2-4: Classificazione di Koos

Classificazione di Koos
Grado I: estensione esclusivamente intra-canalicolare (dimensione inferiore a 1cm)
Grado IIA: estensione all'angolo ponto-cerebellare inferiore a 10mm, misurata dal labbro del meato acustico interno
Grado IIB: estensione all'APC tra 11 e 18mm
Grado III: estensione a tronco encefalico e cervelletto ma senza compressione delle strutture (dimensioni inferiori a 3cm)
Grado IV: estensione a tronco encefalico e cervelletto con compressione delle strutture (dimensioni maggiori di 3cm)

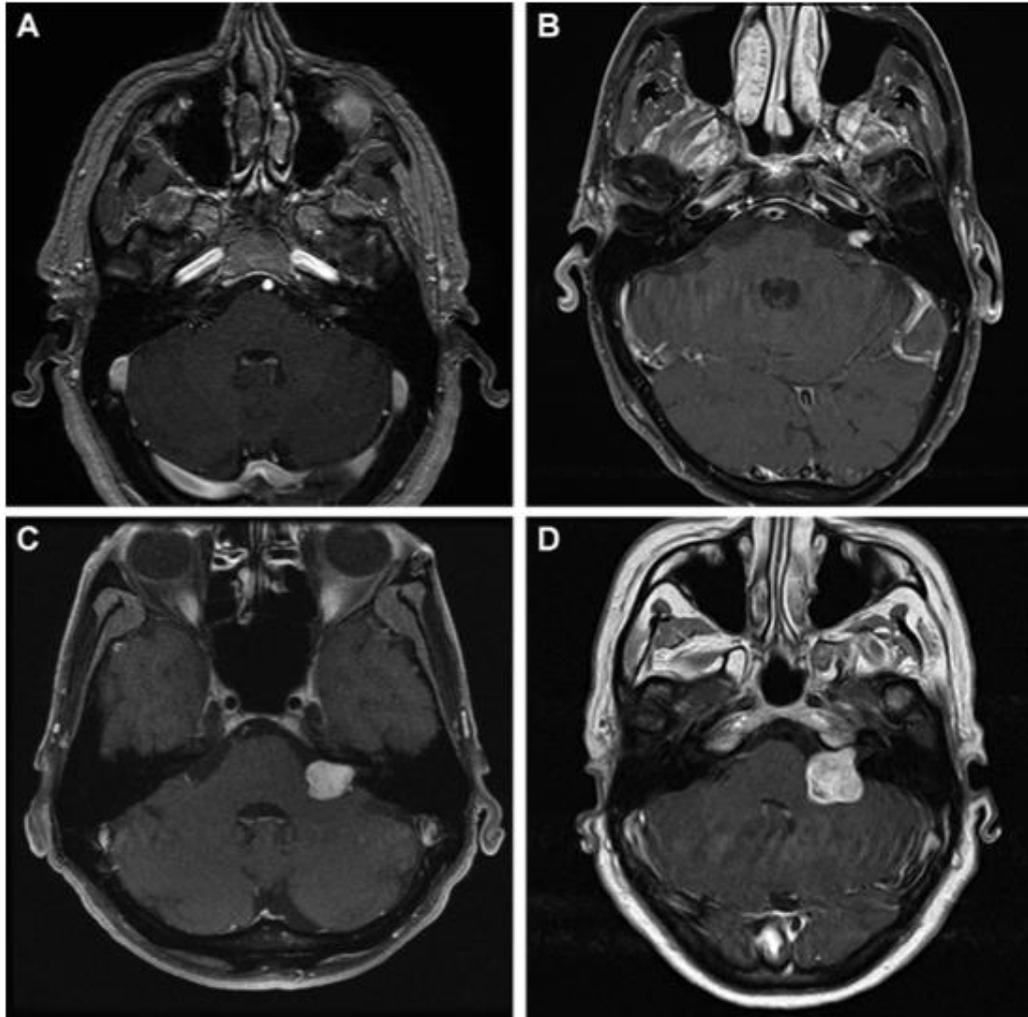


Figura 1.2-12: Sezioni di RMN rappresentative dei gradi Koos I (immagine A), Koos II (immagine B), Koos III (immagine C), Koos IV (immagine D).⁹⁶

Uno studio del 2018 ha per primo testato e dimostrato l'affidabilità della classificazione. È interessante notare come, nonostante l'ampio impiego clinico e in letteratura, non sia precedentemente stata valutata.⁹⁷

Secondo l'international consensus conference del 2003⁶⁶, tenutasi in Giappone, le dimensioni di un tumore che si estende all'APC devono essere determinate misurando il diametro maggiore della sola porzione extra-meatale. La porzione intra-meatale (espressa in millimetri) va invece misurata separatamente, indicandone come lunghezza, quella del tratto di CUI coinvolto e come larghezza, la massima estensione della neoplasia sul piano perpendicolare a quello del CUI.

Recentemente, diversi autori hanno però evidenziato la scarsa affidabilità del metodo di misurazione bidimensionale, proponendo l'adozione di sistemi volumetrici tridimensionali, che si sono dimostrati molto più precisi. Spesso infatti gli VS non sono sferici ma hanno una forma asimmetrica e questo, nelle misurazioni lineari, può determinare una sottostima dei tumori di dimensioni più piccole e una sovrastima di

quelli con dimensione maggiore. Per valutare la neoformazione con il calcolo volumetrico tridimensionale è necessario più tempo, ma permette di scegliere con maggiore precisione la strategia terapeutica.^{89,90}

Tabella 1.2-5: International Consensus Conference, 2003⁶⁶

Grading	Dimensione	Misura
1	Piccolo	1-10mm
2	Medio	11-20mm
3	Moderatamente largo	21-30mm
4	Largo	31-40 mm
5	Gigante	> 40mm

1.2.9 Trattamento

Le opzioni terapeutiche per i pazienti con diagnosi di schwannoma vestibolare sono molteplici. Fra queste, è possibile annoverare:

- condotta di osservazione, basata su follow-up con RMN seriate;
- il trattamento chirurgico tradizionale (volta alla rimozione del tumore senza mirare alla preservazione uditiva) e chirurgia di preservazione dell'udito (Hearing Preservation Surgery, HPS);
- la radioterapia, considerando in particolare le metodiche stereotassica a dose singola o multifrazionata, in particolare gamma-knife o cyber-knife.⁴

Storicamente, il trattamento dello schwannoma vestibolare era rivolto a neoformazioni di grandi dimensioni che ponevano un pericolo *quod vitam* per il paziente. L'avanzamento della tecnica al giorno d'oggi, permette ai terapeuti una gestione più efficace della patologia e di confrontarsi con masse di dimensioni inferiori. È in generale ridotto il rischio di deterioramento delle funzioni vitali (mortalità intraoperatoria attuale < 0.5%) e sono ridotte al minimo le complicanze neurologiche maggiori, anche nei tumori di dimensioni più elevate. L'obiettivo terapeutico odierno riguarda la guarigione dalla malattia a lungo termine e pone in considerazione gli outcome funzionali, in particolare per quanto riguarda la conservazione della funzione del nervo facciale e del nervo dell'udito.⁹¹

La funzione vestibolare, sebbene rappresenti generalmente la sintomatologia d'esordio, in caso di deterioramento si avvale del compenso controlaterale.

Nella scelta terapeutica molteplici sono le variabili da mettere a confronto, fra queste, si annoverano le dimensioni della neoplasia, la gravità della sintomatologia del paziente e le caratteristiche del paziente (età, eventuali comorbidità, ecc.).⁹² Nel processo decisionale è rilevante anche la volontà del paziente, che dovrà essere adeguatamente informato di tutte le possibili strategie con i rispettivi vantaggi e svantaggi.⁹³

La decisione terapeutica, in particolare per quanto riguarda i Schwannomi Vestibolari di piccole dimensioni, va confrontata con la storia naturale della malattia e la prevedibile preservazione della funzione facciale e uditiva, in relazione al momento in cui si decide di intervenire con la terapia attiva, chirurgica o radioterapica. Nei neurinomi di maggiori dimensioni le scelte sono più stringenti.

I diversi quadri clinico-radiologici saranno discussi nei seguenti profili:

- tumore piccolo con udito scadente;
- tumore piccolo con udito buono;⁹⁴⁻⁹⁶
- tumore di medie dimensioni;
- tumore di grandi dimensioni.⁹⁷

Tumore piccolo con udito scarso o assente

Il razionale del trattamento chirurgico di fronte a questo genere di quadro clinico è duplice:

- ridurre il rischio di una potenziale morbidità sul VII nervo cranico, che si verificherebbe in caso di crescita del tumore e/o di chirurgia su un tumore più grande;
- offrire cura del tumore e possibilità di riabilitazione uditiva con impianto cocleare.

Il piccolo tumore senza udito può altrimenti essere sottoposto a osservazione con RM seriate. Generalmente si esegue la prima a 6 mesi, seguita da controlli annuali. Ad oggi la letteratura è concorde sul non lasciare che la crescita superi il limite critico di 1 cm in angolo ponto cerebellare. Si è evidenziato che l'intervento chirurgico eseguito su tumori inferiori al cm (con o senza componente intra-meatale) si associa a percentuali molto buone di preservazione di un nervo facciale normale a 1 anno dall'intervento (> 90%). Tale percentuale è destinata a scendere progressivamente per dimensioni tumorali anche di poco superiori.

Le dimensioni ridotte dello schwannoma vestibolare inoltre, migliorano le possibilità di preservazione del nervo vestibolo-cocleare e la funzionalità residua idonea a ricevere l'impianto.

Altre ragioni per intervenire su un tumore piccolo, privo di udito e in assenza del dato di crescita (senza cioè sottoporlo ad osservazione), sono la presenza di sintomi vertiginosi invalidanti (rari), la concomitanza di difetto clinico-subclinico del VII nervo cranico e l'età del paziente. La possibilità di risolvere in modo definitivo il problema con un intervento a basso impatto e a trascurabile morbilità può essere preferita rispetto ad un protocollo radiologico di osservazione annuale.

La Radioterapia (RT) è di rara indicazione nel piccolo tumore in assenza di udito: solo se il dato di crescita è documentato e consistente (i criteri dimensionali sono meno stringenti sul quando decidere il trattamento attivo) essa trova applicazione con il blocco della crescita e stabilizzazione a medio termine della malattia. Nei tumori che crescono, la radioterapia sembra offrire un controllo di malattia intorno al 70%. I dati di arresto di crescita non sono ancora del tutto evidenti a lungo termine: i trattamenti conservativi, non chirurgici, necessitano la conferma con lungo follow-up, mentre la chirurgia ha un risultato più immediato, sia come cura della malattia sia come morbilità.^{94,96}

Tumore piccolo e udito buono

L'udito normale in presenza di neurinoma non è così infrequente, in particolare nei neurinomi piccoli. L'udito buono alla diagnosi è definito secondo la classe A della AAO-HNS o A-B della Tokyo, cui viene aggiunto l'esame ABR che è normale, o con latenze lievemente aumentate o ampiezze lievemente ridotte.

Un tumore piccolo che non cresce e con udito buono può essere sottoposto a un protocollo "wait and scan". È noto in letteratura che buona parte dei piccoli tumori non crescono o smettono di crescere (85% degli intracanalari e 70% di quelli inferiori al cm in angolo ponto cerebellare). D'altra parte, l'opzione chirurgica ha come obiettivo contemporaneamente la preservazione dell'udito e la cura della malattia. Nel caso in cui il tumore cresca, l'opportunità di una terapia attiva (chirurgica o radioterapica) sull'udito è invece preferibile.

Un effetto della politica "wait and see" è che l'udito è inesorabilmente candidato ad un progressivo declino anche in caso di assenza di crescita della neof ormazione. Le esperienze della letteratura che iniziano ad avere follow-up adeguati (10 anni almeno)

evidenziano come il buon udito (A-AAOHNS o A-B della Tokyo) alla diagnosi sia preservato nel 17% dopo 10 anni. Solo in quei casi selezionati in cui il WRS era del 100%, l'udito mostrava nel tempo un deterioramento più limitato nella discriminazione vocale, associata però ad un peggioramento della funzione tonale (PTA). Ad oggi l'osservazione è da considerare come scelta a meno che altri trattamenti non mostrino migliori risultati a lungo termine sulla funzione uditiva.

La radioterapia è il trattamento che per sua natura mira a bloccare la crescita del tumore. Nei tumori piccoli, che non crescono, in presenza di udito buono, il suo ruolo è da alcuni sostenuto per tentare una preservazione uditiva, con una finalità "proattiva", o di cura precoce. Tuttavia, in presenza di buon udito alla diagnosi, come emerge da letteratura radioterapica con dati reali riportati, la funzione è mantenuta nell' 80%, 55%, 48%, 38% e 23% a 1-, 3-, 5-, 7- e 10 anni. Secondo il nostro orientamento, la radioterapia per un neurinoma piccolo con udito buono è presa in considerazione come alternativa all'osservazione solo se non risulta applicabile una terapia chirurgica (età e condizioni generali del paziente, assenza di gruppo dedicato alla chirurgia di preservazione dell'udito), o se il neurinoma mostra evidente crescita, o per preferenza del paziente stesso.

La chirurgia di un tumore piccolo con udito buono alla diagnosi è un trattamento opportuno se vi sono le condizioni per mirare con buone probabilità di successo alla preservazione uditiva. Tali condizioni sono le dimensioni del tumore, situazione uditiva, età, condizioni generali del paziente, motivazione ed esperienza del centro ad eseguire gli approcci chirurgici dedicati. La cura definitiva della malattia (rimozione completa e rischio chirurgico intrinseco $< 0.5\%$) con buona preservazione del VII (rischio di danno $< 2\%$) ha tuttavia in © il rischio di fallimento del tentativo di preservazione dell'udito. Le possibilità di successo, 70-80% nelle migliori casistiche, si ottengono nelle migliori condizioni uditive (classi A AAO-HNS o A-B Tokyo, ABR normale) e tumore piccolo (al massimo 1 cm nell'angolo). Altri fattori che influiscono in modo positivo sulla possibilità di preservazione dell'udito sono: ridotto periodo di osservazione a monte della scelta chirurgica, la presenza di liquor al fondo del condotto.

Nel bilancio fra le scelte terapeutiche, la chirurgia comporta maggiori problematiche a breve termine sull'udito a causa dell'insuccesso e, in alcuni casi, transitoriamente sul facciale.

A lungo termine i risultati sono migliori e duraturi e non influenzati, come nelle terapie conservative, dalla storia naturale del tumore con inesorabile declino uditivo a lungo termine e con possibilità di crescita (osservazione) o ricrescita (radioterapia) della neoplasia. .^{94,96}

Tumore di medie dimensioni

Non è sempre chiaro che cosa si intende per tumore di medie dimensioni: con questa definizione, in genere ci si riferisce ad un tumore compreso tra 1 e 2 cm. Questi sono con molta probabilità tumori che crescono, con velocità non prevedibile. Generalmente, non risultano i casi ideali da sottoporre a chirurgia di preservazione uditiva. L'obiettivo della chirurgia è in questi casi la resezione radicale del tumore, con preservazione chirurgica di un buon nervo facciale. È rilevante considerare che la scelta chirurgica nei confronti di un tumore di 1.2, 1.5, o 1.8 cm ha una morbilità intrinseca sul facciale diversa e proporzionale alle dimensioni. Pertanto, osservare il tumore che cresce oltre il cm o che ha già raggiunto dimensioni oltre 1.5 cm espone il paziente ad una prevedibile prognosi peggiore sul VII. La prognosi scadente sul VII n.c. all'aumentare delle dimensioni ha portato recentemente a riconsiderare i protocolli di osservazione, non più ritenuti convenienti oltre la dimensione di 1 cm nell'angolo se non in casi selezionati (paziente anziano, condizioni di salute precarie).

Non si rilevano differenze nel trattare le diverse dimensioni all'interno della dimensione tra 1 e 2 cm nei pazienti per varie ragioni candidabili a radioterapia quale terapia attiva.

Tumore di dimensioni > 2 cm

Date le differenze fra le diverse tipologie di dimensione, si fa generalmente una distinzione fra neoformazioni di dimensioni comprese fra 2 e 3 cm e tumori molto grandi superiori ai 3 cm, per i quali spesso la terapia, necessariamente chirurgica, diventa procedura urgente.

Il trattamento dei tumori > ai 2 cm è sostanzialmente chirurgico. La rimozione completa del tumore, se fattibile senza morbilità maggiore su tronco o strutture vitali, è l'opzione in genere preferibile nei pazienti giovani, contrariamente a quanto presente anche in alcune esperienze di letteratura ove il primo obiettivo nel paziente giovane è la preservazione della funzione attraverso protocolli di chirurgia parziale.

Nei VS > 2 cm, la funzione del nervo facciale avrà una probabilità di buona preservazione inversamente proporzionale alla grandezza della neoformazione. Qualora non sia preservabile il nervo VII, la ricostruzione intraoperatoria immediata con innesto di nervo prelevato da altre sedi (nervo grande auricolare dal collo o surale dalla caviglia) è la soluzione ideale, e a lungo termine consente il recupero funzionale di una discreta funzione facciale. La fisioterapia dedicata e altre procedure “estetiche” migliorano ulteriormente il risultato.

Il paziente giovane è il paziente che avendo un’aspettativa di vita lunga può contare su una buona ripresa funzionale, ma l’esporsi a trattamenti di recupero può rivelare un impatto a morbidity superiore: la scelta di quale atteggiamento adottare è sempre da bilanciare con il paziente stesso su scala multifattoriale, ove una conoscenza di tutti gli aspetti correlati con la cura o non-cura della malattia vanno esposti e soppesati.

1.2.9.1 Osservazione

La diagnosi precoce ha apportato all’attenzione chirurgica un numero sempre maggiore di piccoli neurinomi. Viene ad oggi considerato il trattamento conservativo, con i seguenti obiettivi: il controllo della malattia efficace, a basso impatto e a lungo termine; la preservazione della funzione facciale; se possibile la preservazione della funzione cocleare. L’osservazione, o “wait and scan” si basa sulla consapevolezza che i piccoli schwannomi vestibolari possono non crescere o crescere molto lentamente. La crescita del tumore è valutata dal confronto tra due sequenze simili di RM (T1 con mdc o, più attendibile, T2 ad alta risoluzione) eseguite ad una distanza non inferiori a 6 mesi, in genere ripetibili con frequenza annuale. Oggi, nove più recenti acquisizioni riportano percentuali di crescita tumorale superiori a quelle calcolate con le misurazioni lineari, attraverso le apparentemente più attendibili misurazioni volumetriche.⁹⁵

L’ambito del “piccolo tumore” è ambito di vivo dibattito, considerando le maggiori aspettative sugli outcome funzionali.⁹⁷

L’osservazione consiste nella valutazione periodica di VS medio-piccoli e asintomatici attraverso scansioni di RMN e test audiologici, con lo scopo principale di monitorare la crescita della neoplasia considerando anche un eventuale peggioramento della funzione uditiva.

È impossibile prevedere il comportamento biologico dello schwannoma vestibolare, in quanto potrebbe rimanere costante nel corso del tempo, svilupparsi immediatamente oppure dopo un periodo di stabilità iniziale, oppure crescere inizialmente per poi arrestarsi.⁹⁷

Si è osservato che la crescita annuale media è compresa tra 0,4 e 2,9 mm ma, escludendo le neoformazioni stabili, la media si alza a 2-4 mm/anno. Inoltre, gli schwannomi con estensione extra-meatale hanno una maggiore probabilità di aumentare di volume rispetto a quelli intra-meatali, rispettivamente del 28,9% e del 17%.^{98,99}

La crescita si manifesta di solito entro i primi 3 anni dalla presentazione, pertanto il protocollo di osservazione raccomandato prevede il monitoraggio ogni 6 mesi per i primi due anni, per poi avere una cadenza annuale fino al quinto. Successivamente, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a scansione ogni 5 anni con un follow-up a vita.¹⁰⁰

Quando viene rilevato un aumento di almeno 2mm del diametro maggiore della massa, tenendo anche in considerazione la sintomatologia e la funzionalità uditiva, si deve valutare l'opportunità di passare ad un trattamento attivo.¹⁰¹

1.2.9.2 Radioterapia e radiochirurgia

Esistono tre forme di trattamento radioterapico per la gestione del VS:

1. la radiochirurgia stereotassica (SRS);
2. la radioterapia stereotassica frazionata (FSRT);

La SRS e la FRST sono le più comunemente utilizzate, poiché la disponibilità della terapia con fasci di protoni è limitata e le prove della sua efficacia sono insufficienti.¹⁰²

L'obiettivo della radioterapia è quello di controllare la crescita della neoplasia inducendone la regressione, attraverso il danneggiamento del DNA delle cellule tumorali e l'inibizione dell'angiogenesi. Dopo il trattamento, si possono notare temporanei rigonfiamenti, ma non è un segno di insuccesso; è causato dalla presenza di un'inflammatione secondaria focalizzata.¹⁰³

La SRS si serve della tecnologia "Gamma knife", introdotta negli anni '60 da Lars Laxsell, neurochirurgo svedese. Consiste nella convergenza di fasci radianti su un volume delineato, utilizzando immagini a sezione trasversale. In questo modo, vengono limitati i danni ai tessuti circostanti. Le dosi di radiazioni sono calcolate in

Gray (Gy), unità di misura dell'energia depositata dalla radiazione ionizzante per Kg di materia. Inizialmente, si utilizzavano dosi di 16-20 Gy, che permettevano un controllo tumorale nel 98% dei casi. Allo stesso tempo però, dosi così elevate comportavano una perdita precoce dell'udito nel 60% dei pazienti e l'insorgenza di neuropatie faciali e trigeminali nel 33%. La dose è quindi stata ridotta e oggi si utilizzano 11-12Gy nei pazienti con un buon udito, mentre in soggetti con una cattiva prognosi uditiva si possono usare dosaggi più elevati fino a 13-14Gy. Il controllo tumorale si raggiunge nel 90% dei casi ma solo l'1% dei pazienti incorre in complicanze.¹⁰⁴

La FRST, a differenza della SRS, è caratterizzata da sessioni multiple nel tentativo di mirare al tumore nella fase del ciclo cellulare più sensibile alle radiazioni. Un altro vantaggio di questa tecnica è quello di avere degli intervalli temporali tra una sessione e l'altra, in cui avviene una riparazione biologica di eventuali danni ai tessuti sani.^{105,106}

Sono stati confrontati i tassi di controllo delle due modalità e solo il 4,8% e il 5% dei pazienti necessitano di terapie di salvataggio, rispettivamente nella SRS e FRST. Sono però stati considerati solo due lavori per la FRST e non sono stati effettuati studi controllati randomizzati. La validità delle stime rilevate è quindi limitata.¹⁰⁷

Altri gruppi di lavoro hanno invece valutato con dei follow-up la conservazione dell'udito nei pazienti trattati con radioterapia. Quello che si è potuto osservare è che, rispetto alle convinzioni del passato basate su studi con una minore estensione temporale, solo il 23-24% dei pazienti mantiene un udito funzionante dopo 10 anni.^{108,109} Anche un recente studio caso-controllo ha rilevato una riduzione dal 53% a 5 anni al 34% a 10 e 15 anni. La perdita avviene a causa di danni nervosi a lungo termine a seguito dell'esposizione alle radiazioni.¹¹⁰

1.2.9.3 Chirurgia

La chirurgia del VS è compresa nel grande gruppo di interventi della base del cranio, un territorio di confine tra l'ambito neurochirurgico e otorinolaringoiatrico. La procedura chirurgica si serve di un'apertura che, attraverso l'osso, permette di raggiungere il bersaglio attraverso un "corridoio". Quest'ultimo viene creato rimuovendo, respingendo o bypassando tessuti e organi. L'apertura è solitamente più larga sia del corridoio che del bersaglio per consentire manovre precise e la

visualizzazione delle varie strutture. La cavità chirurgica deve comunque essere abbastanza ampia da ospitare strumenti e consentirne la manipolazione.⁹⁷

Gli approcci chirurgici principali per raggiungere la neoplasia sono tre: translabirintico (TL), retrosigmoideo (RS)¹¹¹ e attraverso la fossa cranica media (MFC).^{74,104}

Via transmeatale e via transcanalare

La via transmeatale e la via transcanalare passano attraverso il condotto uditivo esterno e attraverso la fresatura della coclea e del vestibolo (via transpromontoriale) raggiunge il fondo del CUI. Nella via “transmeatale” microscopica, il timpano resta in sede e non viene eseguita la canaloplastica con sutura del condotto uditivo esterno (CUE) a cul de sac. In quella “transcanalare” pura endoscopica, l’orecchio medio è asportato ed il condotto ampliato, suturato a cul de sac a livello del padiglione auricolare. La via transcanalare è stata anche ampliata da alcuni autori con incisione retroauricolare (“expanded”), fresatura transpromontoriale e petrosectomia prefacciale ad esporre anche porzioni limitate dell’angolo ponto cerebellare, con una tecnica combinata endo-microscopica, per rimuovere anche tumori che dal condotto aggettano nell’angolo ponto cerebellare.^{112,113}

Nel nostro centro la via transmeatale è utilizzata per piccoli tumori intrameatali puri e/o con estensione esclusiva nella coclea e/o nel vestibolo. Per tumori di dimensioni superiori, che aggettano nell’angolo, si preferisce una piccola via translabirintica che permette la preservazione dell’orecchio esterno. Nella via transmeatale microscopica o transcanalare pura endoscopica, la fresatura transpromontoriale sacrifica la coclea, e questo previene la possibilità eventuale di riabilitazione con impianto cocleare.¹¹⁴

Chirurgia per via translabirintica

La via translabirintica è un intervento che prevede la rimozione della mastoide, del labirinto con i canali semicircolari fino al vestibolo, esposizione del condotto uditivo interno previa esposizione della dura della fossa cranica media, della dura della fossa posteriore e del bulbo della giugulare. È in sostanza una craniectomia presigmoidea. L’angolo ponto cerebellare è esposto in modo ampio grazie alla rimozione di osso petroso e il cervelletto, dopo l’apertura durale, non subisce retrazione. Il tumore viene rimosso previa esposizione del nervo facciale al fondo del CUI e alla sua radice. La cavità che si crea dopo l’asportazione della lesione viene oblitterata con grasso

prelevato dall'addome. È una via a basso impatto su cervelletto e strutture nobili intradurali, ma comporta il sacrificio dell'udito. Viene utilizzata per tumori di ogni dimensione, quando non vi è udito presente, o udito scarso, o comunque non preservabile.

Approccio Retrosigmoideo

L'approccio retrosigmoideo si caratterizza per la craniotomia retrosigmoidea, apertura durale ed ingresso nell'angolo ponto cerebellare. Per evitare retrazione cerebellare strumentale un adeguato posizionamento ed anestesia sono richiesti, per ottenere una retrazione spontanea favorita anche dalla deliquorazione.

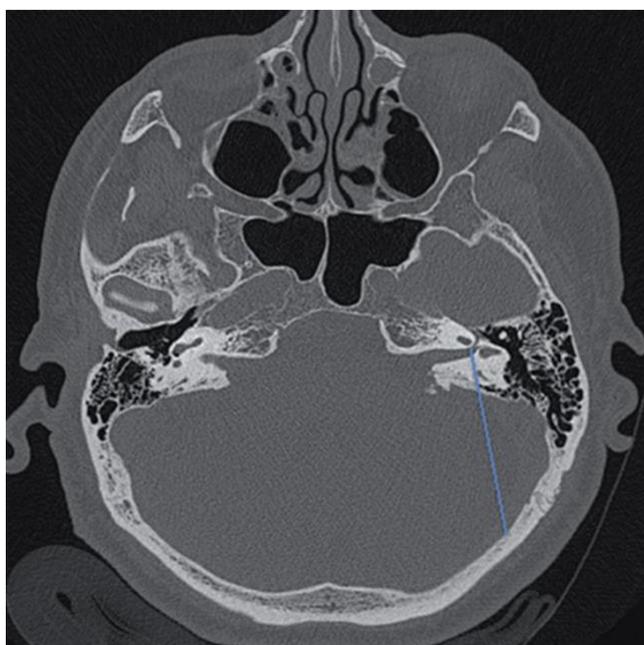


Figura 1.2-13: Immagine assiale TC che mostra lo spazio chirurgico ricercato nella meatomia retrolabirintica che decorre fra l'orifizio del canale di Fallopio e alla faccia posteriore della crus comune. La linea interseca i tessuti che vengono rimossi o dislocati, e risulta tangente al margine posteriore della craniotomia. ¹¹²

Viene esposto e dissecato il tumore nell'angolo, rispettando nervo VIII e nervo facciale. La porzione intra-meatale della lesione viene affrontata dopo adeguata esposizione del condotto uditivo interno (CUI). Tale esposizione deve rispettare il labirinto e, per non procedere nell'incertezza di sconfinare nel labirinto in modo accidentale, i reperi ossei del labirinto (canale superiore e posteriore) sono esposti. Dopo la fresatura del condotto uditivo interno fino al fondo, si completa la rimozione del tumore con il nervo cocleare e facciale sotto visione diretta.

Questo approccio, prevede che venga effettuata un'incisione cutanea a circa 8 centimetri dal solco retroauricolare. La mastoide e l'osso suboccipitale vengono esposti completamente dopo aver allestito e scollato un lembo fibro-muscolare leggermente di dimensione inferiore rispetto al lembo cutaneo. Si esegue una craniotomia partendo 2cm al di sotto dell'asterion. I limiti anteriore e superiore sono definiti rispettivamente dal seno sigmoideo e da quello trasverso.

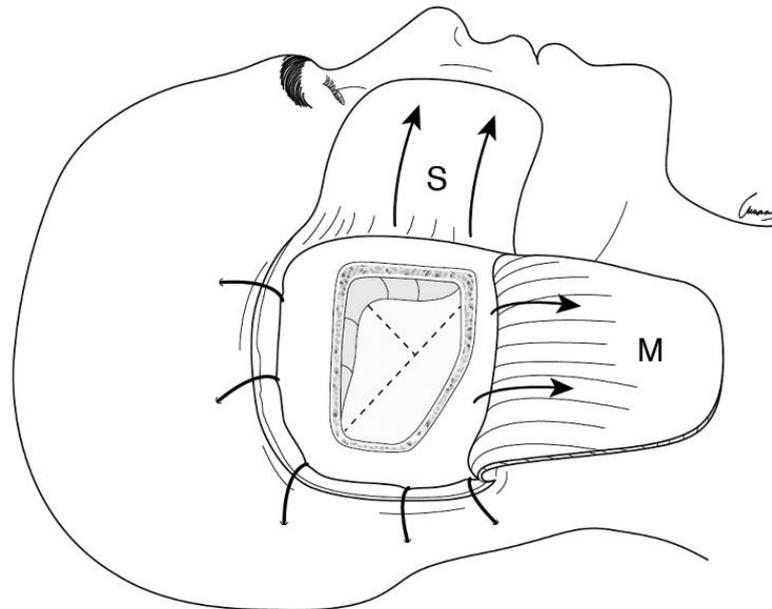


Figura 1.2-14: lembi chirurgici cutaneo (S) volto anteriormente e fibromuscolare (M) volto inferiormente e craniotomia retrosigmoidea con esposizione del seno trasverso e sigmoide. La linea tratteggiata indica il punto di sezione della dura madre. ¹¹²

Mediante l'utilizzo di un microscopio binoculare, si pratica una incisione tricuspide nella porzione anteriore della dura madre, iniziando posteriormente al seno sigmoideo e terminando anteriormente al seno trasverso. A questo punto, sono possibili l'esplorazione dell'APC e la dissezione della neoplasia. La manipolazione e lo scollamento si effettuano con strumenti a punta smussa e lentamente, in modo da evitare traumi delle strutture circostanti.

Un'area rettangolare di dura viene rimossa dalla superficie petrosa, che verrà fresata per esporre il labirinto. Tale area si estende dal poro acustico interno fino a 1-2 mm al di sotto del margine superiore della rocca petrosa, e dal medialmente allo sbocco dell'acquedotto vestibolare verso la porzione inferiore del seno sigmoide.

La fresatura viene praticata con una fresa diamantata, mantenendosi al di sopra e a distanza dall'acquedotto vestibolare, fino alla "blue line" del canale semicircolare

posteriore. Seguendo la blue line, si arriva ad esporre la crus comune, con particolare attenzione ad evitare lesioni dell'acquedotto vestibolare, che giace alla porzione inferiore della crus.

Il canale semicircolare superiore viene esposto fresando antero-medialmente al canale semicircolare posteriore. Il margine anteriore della meatotomia è rappresentato dalla linea tangente al margine posteriore del canale semicircolare superiore e l'acquedotto vestibolare.

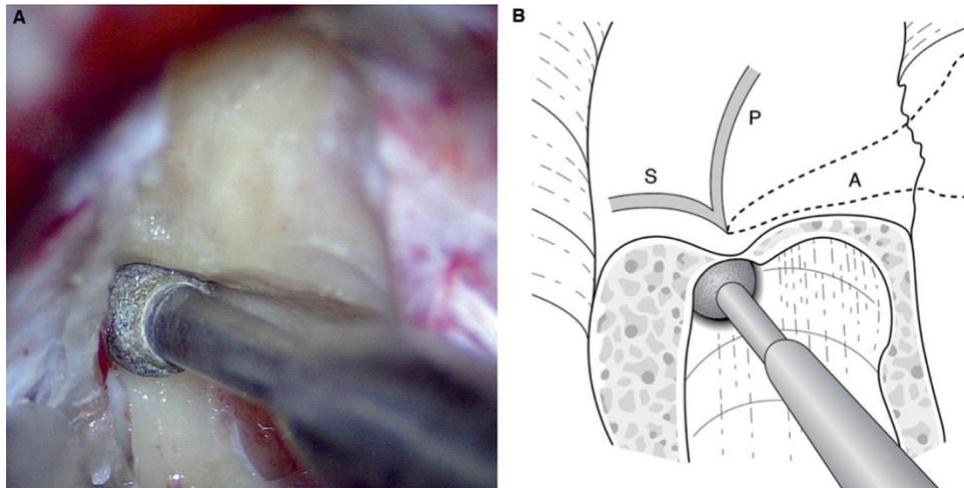


Figura 1.2-15: Fresatura del tetto della porzione distale del condotto uditivo interno, al di sopra del canale semicircolare superiore (A e B.). (S: canale semicircolare superiore; P: canale semicircolare posteriore; A: acquedotto vestibolare). ¹¹²

Si procede quindi alla meatotomia, con rimozione dell'osso fra questa demarcazione e il poro acustico. La fresatura deve portare ad esporre la dura del condotto uditivo interno, fino a circa 180° della sua circonferenza.

Si giunge quindi all'esposizione dell'entrata del canale di Falloppio, da cui è possibile la visione della crista transversalis e dell'orifizio cocleare.

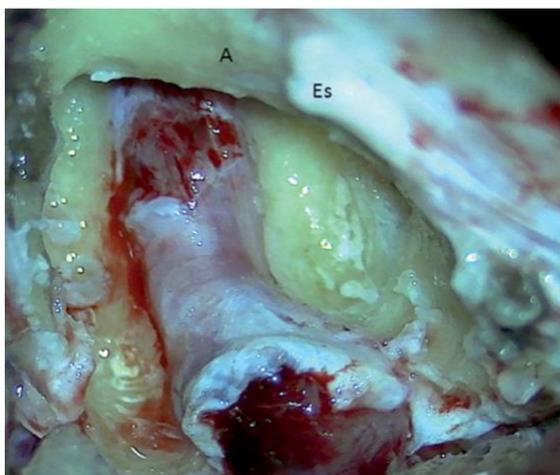


Figura 1.2-16: completamento della Meatotomia Retrolabirintica con esposizione del canale di Falloppio, dal meato al fondo. ¹¹²

Al momento dell'esposizione del Canale Uditivo Interno, è possibile la visualizzazione della massa al suo interno. Generalmente, al di sotto della massa sono visibili i nervi cranici VII e VIII. La dissezione del tumore parte generalmente dal suo poro posteriore, seguendo l'aracnoide all'interfaccia fra neoformazione e nervo vestibolare, e procedendo distalmente. Si procede ad una delicata dissezione della massa dai nervi cranici con tecnica alternata fra i due nervi e con una rimozione "piecemeal" della neoformazione, riducendo quanto possibile evitando possibili danni meccanici a carico delle strutture nervose.

Durante la dissezione bisogna evitare traumi dell'arteria uditiva interna, che decorre ventralmente al nervo facciale e dorsalmente al cocleare.

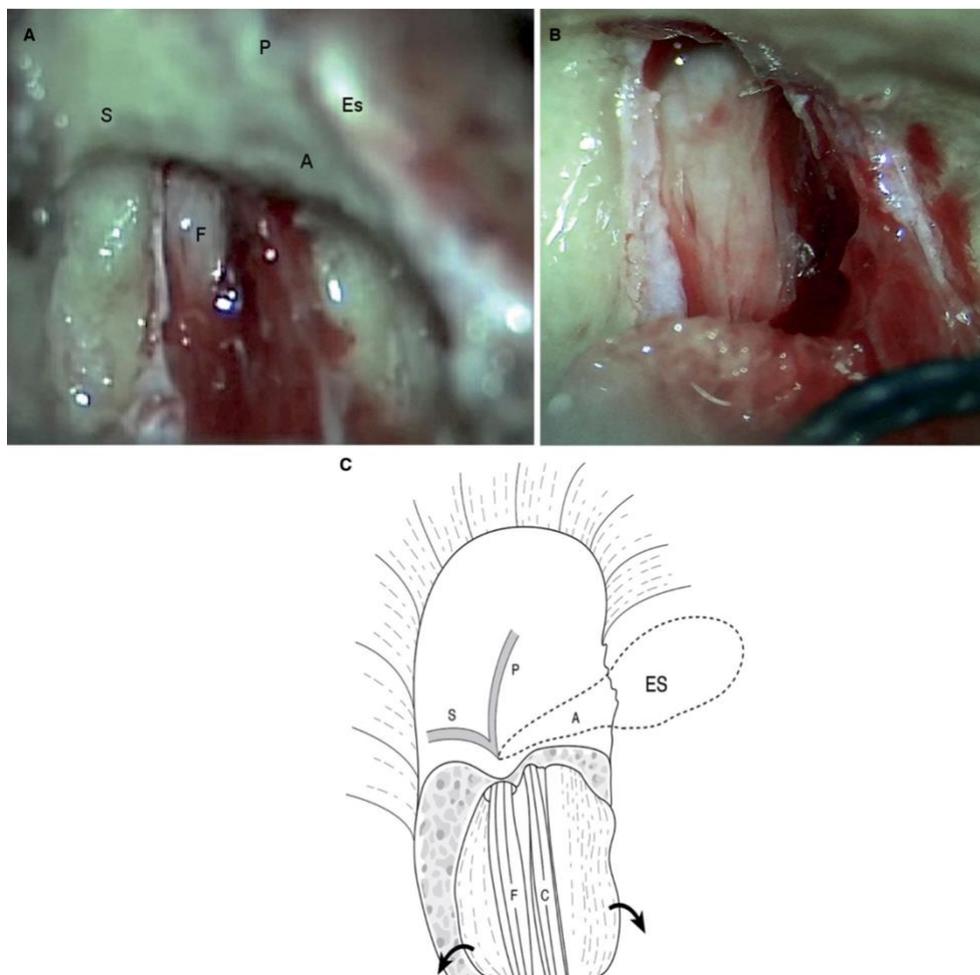


Figura 1.2-17: porzione distale del condotto uditivo interno dopo rimozione del tumore. A: il nervo facciale preserva il suo aspetto, mentre il nervo cocleare può risultare appiattito sul pavimento del condotto. Il sacco endolinfatico è visibile sulla porzione superiore dell'illustrazione. B ingresso del nervo facciale nel canale di Falloppio. C: raffigurazione al termine della procedura di canale semicircolare superiore (S) e posteriore (P), sacco endolinfatico (ES), acquedotto vestibolare (A), nervo facciale (F) e nervo cocleare (C). ¹¹²

Asportata la porzione intra-meatale, si procede con la chiusura dell'accesso chirurgico ponendo della cera per osso nelle cellularità aperte durante la fresatura, obliterando la cavità chirurgica (materiali disponibili sono vari, fra cui il tessuto adiposo autologo) e riposizionando l'opercolo osseo libero (precedentemente conservato).⁴

I vantaggi dell'approccio RS sono caratterizzati da:

- Possibilità di conservare l'udito del paziente;
- Rapidità di accesso all'APC;
- Migliore esposizione del polo caudale dello VS e dei nervi cranici inferiori.¹¹⁵

Gli svantaggi sono dovuti invece alla retrazione cerebellare e le possibili complicanze neurochirurgiche maggiori che possono derivarne. Molteplici studi hanno rilevato un maggior rischio di liquorrea e di cefalea persistente post-operatoria.

Approccio attraverso la fossa cranica media

Questo approccio fornisce una completa esposizione del versante endocranico del basicranio e del pacchetto acustico-facciale nel CUI. È attualmente indicata per masse di piccole dimensioni senza estensione in APC e buon udito preoperatorio (classe A e B dell'AAOHNS). Come il RS, anche questo è infatti un approccio volto alla conservazione dell'udito del paziente.⁷⁴

La tecnica chirurgica prevede un'incisione pre-auricolo-temporale e, dopo aver scollato cute-sottocute e muscolo temporale, una craniotomia di forma quadrangolare o rettangolare per l'ancoraggio del retrattore. I due terzi della finestra devono essere anteriori al processo zigomatico così che il terzo posteriore sia sopra il condotto uditivo esterno. Il limite caudale deve corrispondere il più possibile al pavimento della fossa cranica media, quello posteriore è rappresentato dal seno petroso superiore e quello anteriore dall'arteria meningea media.

Scollata la dura si evidenzino il nervo grande petroso superficiale e l'eminanza arcuata. Questa va fresata al fine di identificare il canale semicircolare superiore; l'esposizione della linea blu del canale semicircolare è utile per definirne la direzione così da poter presumere la sede della sua ampolla. Identificati i punti di reperi principali, è possibile individuare il CUI prossimale che appare come un'area blu. Inizialmente, si espone il condotto distalmente per circa 270° mentre a livello prossimale solo per circa 150° per evitare dei danni al giro basale della coclea.

Infine, si fresa anche il fondo del canale. A questo livello, il nervo facciale è separato dalla Bill's bar dal vestibolare superiore e si trova cranialmente rispetto al piano del CUI, pertanto compare per primo.

La dura viene aperta longitudinalmente sulla parete dorsale del condotto nella sua porzione posteriore in corrispondenza del nervo vestibolare. La dissezione del tumore viene condotta in senso lateromediale.

Al termine della procedura, il difetto meatale viene chiuso con un frammento di muscolo temporale. L'opercolo osseo viene riposizionato.⁴

I limiti di questa via sono rappresentati dalla posizione del nervo facciale, che si trova supero-anteriormente nel CUI.¹¹⁶

1.3 CHIRURGIA DI PRESERVAZIONE DELL'UDITO

1.3.1 Cenni storici

I pionieri della chirurgia di preservazione dell'udito sono stati Elliot e McKissock nel 1954, che riportarono due casi di rimozione del tumore con approccio suboccipitale. A questi seguirono Pertuiset, Smith, Bremond e Sterkers. Nel 1984 Jannetta fornì una descrizione dettagliata della tecnica chirurgica e del monitoraggio neurologico e riportò gli articoli pubblicati fino ad allora sulla chirurgia di conservazione dell'udito.

Nel campo otoneurologico, nel 1961 House descrisse la via della fossa cranica media per raggiungere il canale uditivo interno e negli anni successivi preservò l'udito in alcuni casi intra-canalicolari.

Glasscock et al. contribuirono a stabilire le basi dell'HPS sia con l'approccio della fossa cranica media che con l'approccio retrosigmoideo.

La diffusione della tecnica ha avuto un percorso lento e difficile con lo sviluppo empirico delle indicazioni, non solo per le terapie alternative di osservazione e radioterapia, ma anche per l'impossibilità di effettuare studi randomizzati per il principio inalienabile della scelta della terapia da parte del paziente.

Oggi, la gestione dello VS focalizzata sull'udito è un obiettivo di tutti e tre gli approcci, HPS, osservazione e radioterapia, e rimane oggetto di discussioni inconcludenti a causa della mancanza di studi ad alta evidenza e di una misura universale della qualità dell'udito preservato.⁹⁷

1.3.2 Criteri di eleggibilità

I criteri utilizzati per selezionare i pazienti per la chirurgia di preservazione dell'udito sono, in generale, basati sulle dimensioni del tumore e sullo stato audiologico.⁷⁴

I pazienti sono caratterizzati da classi AB della scala di Tokyo, ABR normale o con lieve alterazione delle onde III e V, e dimensioni del tumore contenute nel meato acustico e al di sotto dei 10 mm in angolo ponto-cerebellare, indipendentemente dalla loro crescita o estensione al fondo del condotto.⁹⁶

La correlazione tra un buon udito iniziale e un udito meglio conservato dopo l'intervento chirurgico si è dimostrata statisticamente significativa in ampie serie di casi.⁹⁴ Purtroppo, esiste però una notevole variabilità interindividuale e il valore predittivo di questi test per i singoli pazienti è limitato. Una batteria di test che preveda anche la valutazione dell'intelligibilità del parlato in condizioni di quiete e sensibilizzazione (come il test Matrix) e un test di discriminazione temporale potrebbe essere più sensibile e specifica.⁹⁷

1.3.3 HPS, osservazione e radioterapia

Nel caso di un paziente con un piccolo VS (intra-canalicolare o con estensione massima nell'APC di 1cm) e con buon udito (classi A-B di Tokyo o classe A della AOO-HNS), se il tumore non è in crescita, si può optare per un atteggiamento conservativo con l'osservazione, oppure per la chirurgia di preservazione dell'udito.⁴ Come già descritto infatti, nel trattamento con la radioterapia è stato evidenziato un deterioramento uditivo inesorabile a lungo termine, la cui entità è direttamente proporzionale al tempo.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Generalmente, si ritiene che l'osservazione offra le migliori possibilità di preservare l'udito a lungo termine, tuttavia, anche in questo caso si incorre in un peggioramento nel tempo e, quando parzialmente conservato, è di scarsa qualità. Uno studio ha mostrato che solo il 34% dei pazienti con VS intra-canalicolare ha preservato l'udito dopo 10 anni di follow-up.¹¹⁷ In assenza di intervento, il deterioramento è probabilmente dovuto all'aumento della compressione sulle strutture vascolari e nervose, nonché alla secrezione di metaboliti tossici tumorali.¹¹⁸

La microchirurgia, al contrario dell'osservazione, presenta un rischio più elevato di perdita uditiva nel periodo immediatamente successivo al trattamento, a causa di una lesione diretta o dello stiramento del nervo cocleare e/o dell'interruzione dell'apporto

ematico alla coclea o al nervo stesso. Una revisione sistematica di A. A. Hunt et al. ha valutato gli esiti uditivi a breve e medio termine dopo la microchirurgia. Nei 14 studi inclusi nell'analisi, in media il 58% dei pazienti con un buon udito preoperatorio lo ha mantenuto, un risultato paragonabile a quello della radioterapia. È stato però notato che in tutti questi pazienti il risultato è stato mantenuto nel tempo. Dunque, se l'udito è preservato nel periodo post-operatorio a breve termine, i pazienti possono aspettarsi di conservarlo anche a lungo termine.¹¹⁹ Analogamente, anche lo studio di Ahsan et al. ha riportato risultati simili.¹²⁰

In letteratura, i risultati dell'intervento di conservazione dell'udito sono molto diversi. Le percentuali complessive di successo riportate sia con l'approccio RS che con quello della MF sono comprese tra il 46% e l'82%, indipendentemente dalle dimensioni del tumore. Considerando solo VS di piccole dimensioni (≤ 10 mm nel CPA) e in base alla classificazione AAO-HNS, le classi preoperatorie A e B sono state mantenute nel 46%-85% dei casi.¹²¹⁻¹²³

Lo studio del gruppo Zanoletti et al. ha comparato le strategie di trattamento disponibili quando viene diagnosticato un piccolo VS, concentrandosi sull'udito come funzione a rischio nelle diverse terapie. I due gruppi di pazienti, sottoposti a osservazione (O) o HPS, sono omogenei in termini di parametri uditivi ma la scelta del trattamento è stata fatta dal paziente. L'osservazione, ha permesso un tasso di conservazione dell'udito migliore rispetto all'HPS nel breve termine, ma il progressivo declino ha portato gradualmente a un tasso di perdita dell'udito molto simile a quello del HPS: dopo due anni di follow-up, il tasso di conservazione della funzione uditiva "buona" era del 58% nel gruppo O e del 69% nel gruppo HPS. Nel 90% dei casi di conservazione dell'udito, questo è stato mantenuto anche dopo due anni.

Al fine di determinare quale sia la scelta terapeutica che meglio permette di rispettare la funzione uditiva nel tempo, sono necessari studi di follow-up più lunghi nel contesto di HPS.⁹⁴

1.3.4 Impianto cocleare

L'impianto cocleare (CI) è definito come "coclea artificiale" ed è uno strumento che si sostituisce alla coclea "naturale" inviando direttamente al nervo acustico linguaggio e rumori ambientali. Proprio per la funzione di sostituzione della trasmissione dell'informazione sensoriale al sistema nervoso, è considerata una

neuroprotesi. Si comporta come una vera e propria coclea, che ha funzione di filtro acustico e di traduzione. È costituito da una componente esterna e una interna: quella esterna è formata microfono-ricevitore, quella interna, posizionata mediante intervento chirurgico, è rappresentata da un ricevitore-stimolatore e un sistema di elettrodi.¹²⁴

Negli ultimi anni le indicazioni all'impianto cocleare (IC) si sono estese anche allo schwannoma vestibolare, se il nervo cocleare è conservato. Alcuni autori propongono il posizionamento dell'IC con l'intento di recuperare l'udito senza l'asportazione chirurgica dello schwannoma stesso, o come riabilitazione dopo la radioterapia. In realtà il ripristino dell'udito con un apparecchio acustico in caso di fallimento dell'HPS di solito ottiene un risultato funzionale migliore rispetto a un IC, come prima opzione. Un altro punto a favore della conservazione dell'udito nell'intervento chirurgico del neuroma acustico sta nel fatto che l'IC non può ripristinare una funzione uditiva normale. È vero che i bambini che indossano un IC fin dall'infanzia possono raggiungere abilità comunicative molto simili a quelle dei loro pari udenti, ma la variabilità interindividuale è ampia e il ci sono ancora numerosi svantaggi quando si tratta di ascoltare in ambienti rumorosi o di ascoltare musica, oltre a dipendenza tecnologica e costi elevati.

In caso di insuccesso del trattamento HPS, quindi, è possibile la riabilitazione con impianto cocleare o apparecchio acustico quando l'udito è ancora presente.⁹⁷

1.3.5 La stabilità dell'udito a lungo termine

Grazie alla diagnostica per immagini, gli schwannomi vestibolari sono oggi diagnosticati con maggiore frequenza e spesso sono di piccole dimensioni e presentano sintomi lievi. L'obiettivo del trattamento deve essere quello di assicurare la guarigione a lungo termine della malattia senza ulteriore morbilità dei nervi cranici VII e VIII o sequele post-trattamento. Le tre possibili opzioni di trattamento da considerare (osservazione, microchirurgia e RT) non sono equivalenti. In letteratura sono stati riscontrati risultati simili in termini di rimozione del tumore e di funzione facciale, mentre la differenza principale risiede nella funzione uditiva. Tutti e tre gli approcci terapeutici comportano una perdita sostanziale di udito utilizzabile nel tempo: la chirurgia presenta vari tassi di perdita precoce dell'udito, mentre l'osservazione e la RT presentano tassi di udito utilizzabile migliori nel breve

termine. Rispetto all'approccio "wait and scan" i trattamenti attivi possono essere utili se riescono a preservare l'udito a lungo termine.⁹⁴

Come già osservato, la radioterapia sembra essere efficace nell'arrestare la crescita del tumore permettendo una buona conservazione dell'udito a breve termine, ma che diminuisce inesorabilmente a lungo termine, con un tasso di mantenimento solo del 23% a 10 anni^{38,125} (24 e 12% a 10 e 15 anni, rispettivamente¹²⁶) secondo recenti rapporti.

Un recente studio danese si è occupato di valutare i risultati a lungo termine (≥ 10 anni) sull'udito nei pazienti gestiti con approccio conservativo.¹¹⁷ In questo studio sono stati inclusi esclusivamente i pazienti con schwannoma intra-canalicolare alla diagnosi. Il PTA e la SDS sono stati classificati secondo la AAO-HNS e l'udito è stato considerato "buono" quando in classe A o quando la SDS $\geq 70\%$. Nell'orecchio con il tumore, alla diagnosi, il PTA medio era di 51 dB e la SDS media del 61%; all'ultimo follow-up il PTA medio è aumentato a 72 dB e la SDS media è diminuita al 34% ($p < .001$ per entrambi). In 27 pazienti che alla diagnosi presentavano una SDS del 100%, il tasso medio di perdita di SDS è stato dell'1,86%/a e il tasso medio di perdita di PTA è stato di 2,2 vs. 2,3 dB/a.

Dopo un decennio di osservazione, il buon udito è conservato nel 17% dei pazienti secondo la classificazione AAO-HNS e nel 42% secondo la classificazione WRS, mentre l'udito utilizzabile è conservato nel 34% e nel 58% dei pazienti, rispettivamente.¹¹⁷

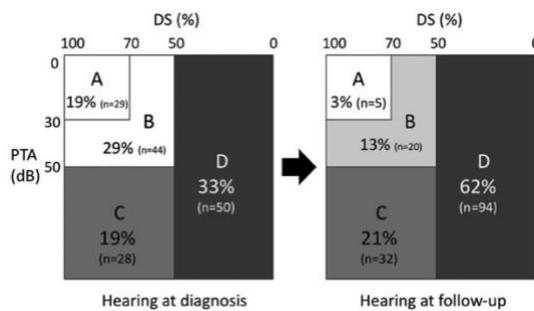


Figura 1.3-2: Distribuzione dell'udito nell'orecchio con tumore secondo la classificazione AAO-HNS (sinistra) e all'ultima valutazione (destra; n = 151). DS, punteggio di discriminazione vocale; PTA, media dei toni puri.⁵

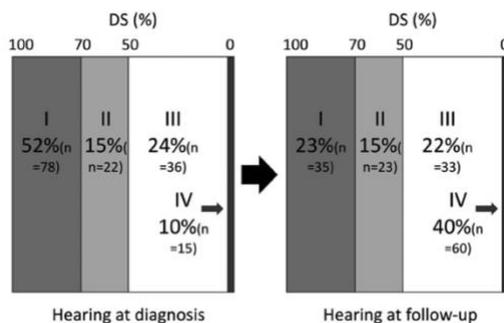


Figura 1.3-3: Distribuzione dell'udito nell'orecchio con tumore secondo la classificazione WRS alla diagnosi (sinistra) e all'ultima valutazione (destra; n = 151). DS, punteggio di discriminazione vocale.⁵

L'importanza di questi dati risiede nella possibilità di confrontarli con quelli a lungo termine della chirurgia, per determinare quale approccio possa essere opportuno quando l'obiettivo primario è quello della conservazione dell'udito del paziente.¹¹⁷ In letteratura non sono molti gli studi a lungo termine dell'HPS e variano molto anche in funzione dei criteri di inclusione dei pazienti e sull'approccio chirurgico utilizzato. Il gruppo Ahsan et Al¹²⁰ ha eseguito una revisione sistematica della letteratura sui risultati a lungo termine della conservazione dell'udito dopo la resezione dello schwannoma vestibolare (fig.1.3-4)

Study	Type of Study	MINORS— Quality of Study	Level of Evidence	Surgical Approach	Total Patients in Study	#PTS (Class A, B or GR-1/2)-IPO	Age (Yr)	Mean Follow-up Months (Range)	%>5 Year Hearing Preserved
Nakamizo et al. 2013	Retro	11	4	RS/SOC-100%	24	24	45.2 ± 11.1 (20–62)	68.8 ± 30.2 (14–123)	83.3
Mazzoni et al. 2012	Retro	11	4	DNS	94 (91>5 yr f/u)	54	DNS	168 (72–252)	87
Woodson et al. 2010	Retro	11	4	MCF-100%	49	46	48 (19–69)	85.6 (62–163)	92
Shelton et al. 1990	Retro	9	4	MCF-100%	25	17	44 (12–68)	96 (36–240)	82
Lin et al. 2005	Retro	12	4	RS/SOC-100%	113	30	47.3 (32–64)	114 (36–264)	60
Friedman et al. 2003	Retro	10	4	MCF-100%	119 (38>5 yr f/u)	23	Unknown	DNS-however >5 years	70
Wang et al. 2013	Retro	10	4	MCF-100%	103 (56> 5 yr f/u)	32	Unknown	DNS- however >5 years	84.4
Batchen et al. 2005	Retro	11	4	RS/SOC-100%	142	35	46.3 (25–66)	84	85.7
Chee et al. 2003	Retro	10	4	RS/SOC-100%	126	23	47.3 (32–64) SD 7.3)	113.6 (36–264)	69.6
Quist et al. 2015	Retro	10	4	MCF-100%	57	16	Unknown	>60 months	75

Class A, B—AAO-HNS grading scale.
DNS indicates did not specify; f/u, follow-up; GR, Gardner Robinson; IPO, immediate postop; MCF, middle cranial fossa; PTS, patients; Retro, retrospective; RS/SOC, retrosigmoid/suboccipital).

Figura 1.3-4: Studi considerati da Ahsan et Al. e relative caratteristiche ⁵

Mediamente, il 70% dei pazienti che hanno preservato l'udito (Classe A/B AAO-HNS) dopo l'intervento, ha mantenuto un udito utilizzabile all'ultimo follow-up (> 5 anni). Pertanto, in generale il 35-49% di tutti i pazienti sottoposti a intervento di conservazione dell'udito continuerà a mantenere un udito utilizzabile a 5 anni dall'intervento.¹²⁰

In particolare, il gruppo Roche et al.¹²⁷ ha riscontrato un tasso di conservazione a lungo termine (10-15 anni) dell'83%; risultati analoghi sono riportati dal gruppo Mazzoni et al.¹²⁸ con un tasso di stabilità dell'udito nell'87% dei casi (classe A+B) e un esito globale di classe A o B nel 25% dei casi (con un follow-up da 6 a 21 anni).

II. SCOPO DELLO STUDIO

Il progetto di tesi in questione si occupa di valutare i risultati audiologici di una serie omogenea di pazienti con schwannoma vestibolare sporadico di piccole dimensioni, sottoposti a chirurgia di preservazione dell'udito.

Sono state effettuate delle valutazioni audiologiche a medio e lungo termine nei soggetti che, in seguito all'intervento, hanno mantenuto un udito utile con l'obiettivo di determinare la percentuale di casi in cui è rimasto conservato.

La preservazione della funzione uditiva è attualmente il focus della terapia dello schwannoma vestibolare. In letteratura è stato osservato che, nonostante nel breve termine l'osservazione e la radioterapia abbiano una percentuale di conservazione migliore, questo sembra non essere altrettanto vero nel lungo termine, ove il fattore tempo incide in modo progressivo con un declino uditivo inesorabile.

Lo scopo del presente studio è verificare la stabilità, o il deterioramento, dell'udito nel medio-lungo termine dei casi sottoposti ad intervento, per valutare quanto il fattore tempo incida sull'udito conservato dopo asportazione del neurinoma.

Obiettivo secondario è quello di discutere i risultati alla luce di quanto riportato in letteratura sui trattamenti conservativi, quali osservazione e radioterapia.

III. MATERIALI E METODI

Criteri di selezione dei pazienti

Lo studio in oggetto include i pazienti con schwannoma vestibolare che si sono sottoposti ad un intervento di chirurgia di preservazione dell'udito.

I criteri di inclusione per la chirurgia sono:

- schwannoma vestibolare con estensione ≤ 10 mm (nell'angolo ponto-cerebellare, estensione intra-meatale variabile, con o senza coinvolgimento del fondo. Nello studio sono stati considerati anche pazienti con VS con estensione fino a 14mm nel APC ma fortemente motivati nell'attuazione di un approccio chirurgico;
- media dei toni puri (PTA) < 30 dB alle frequenze 500,1000,2000,4000 Hz, punteggio di discriminazione vocale (SDS) $> 70\%$, corrispondenti alle classi A e B della classificazione di Tokyo⁶⁶ e alla classe A della AOO-HNS⁶⁵;
- ABR presente e non destrutturato.

Tra questi pazienti, sono stati presi in considerazione nello studio solo quelli che hanno mantenuto un udito utile dopo la chirurgia e con periodo di follow-up minimo di almeno 3 anni (*medio termine*).

Dal 2011 al 2023 sono stati considerati 47 pazienti, di questi 21 (44,7%) sono stati inclusi nello studio e 26 (55,3%) sono stati esclusi. I motivi di esclusione sono stati il fallimento dell'HPS in 12 pazienti (25,5%) e un follow-up non adeguato in 14 (29,8%) pazienti. 12 pazienti presentavano un follow up $>$ a 5 anni e sono stati considerati per la valutazione a *lungo termine*.

Nello studio sono stati considerati anche pazienti con VS con estensione fino a 14mm nel APC ma fortemente motivati

Studio della funzionalità uditiva

Il profilo audiologico di ciascun soggetto è stato valutato attraverso l'esecuzione di un esame audiometrico tonale, un esame audiometrico vocale e dell'Italian Matrix Sentence Test. Ognuno di questi test è stato svolto nella cabina audiometrica del reparto di Audiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

La valutazione è stata effettuata prima dell'intervento, nell'immediato post-operatorio, a 2 mesi dall'intervento e poi ad intervalli regolari secondo follow-up. In

questo studio sono state considerate le valutazioni eseguite a 2 mesi dall'intervento, a 3 anni per il medio-termine e ≥ 5 anni per il lungo termine.

L'esame audiometrico tonale ha previsto la misura sia della soglia per via aerea che della soglia per via ossea, entrambe bilateralmente. Questo ha permesso di valutare la perdita progressiva dell'udito neurosensoriale anche nell'orecchio controlaterale a quello operato e, nei casi di $\Delta\text{PTA} \geq 10\text{dB}$ tra il baseline e l'ultimo follow-up, di correggere il PTA medio dell'orecchio operato sottraendo il ΔPTA controlaterale.

Il PTA corretto è stato calcolato con la seguente formula: (ultimo PTAc) – (PTAc preoperatorio) = ΔPTA ; (Ultimo PTAo) – (ΔPTA) = PTA corretto.

La media dei PTA è calcolata seguendo le linee guida della consensus conference di Tokyo⁶⁶, che prevede una media delle soglie a 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

L'udito dei pazienti è classificato secondo la scala di valutazione della AOO-HNS (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery)⁶⁵, al fine di poter confrontare i dati rilevati con quelli già presenti in letteratura.

L'Italian Matrix Sentence Test è un test vocale che si avvale di una metodica adattiva per valutare la comprensione di un paziente nel rumore. Sono stati valutati sia l'orecchio sano, sia l'orecchio operato, sia la modalità binaurale.

I potenziali evocati del tronco encefalico (ABR), eseguiti preoperatoriamente in ciascun paziente, sono stati misurati utilizzando il macchinario "Inventis", che utilizza un sistema che somministra dei "click" ad un rate di 21s e 61s.

Valutazione del nervo faciale

Ogni paziente, all'ultimo follow-up, è stato sottoposto ad una valutazione logopedica basata su un esame clinico volto a valutare l'esito chirurgico sulla funzionalità del VII n.c.

Sono state utilizzate due scale di valutazione:

- Scala House-Brackmann¹²⁹: assegna un grado da 1 a 6 e serve per determinare lo stato del VII n.c.;
- Scala SunnyBrook¹³⁰: assegna un punteggio da 0 (nessuna compromissione) a 100 (paralisi totale) e valuta anche il grado di sincinesie da 1 a 3.

Analisi statistica

Nell'analisi statistica descrittiva le variabili categoriali sono state espresse come frequenze assolute e percentuali, le variabili continue come mediana e range.

L'associazione tra variabili categoriali è stata calcolata con il test esatto di Fischer, mentre quella tra variabili continue attraverso il test di Wilcoxon dei ranghi per due campioni dipendenti. Il test di Friedman è stato applicato per comparare la mediana dei valori audiometrici (PTA, SDT, SRT, SDS) di tre campioni dipendenti, in tre diversi tempi di follow-up dall'intervento chirurgico (2 mesi, 36 mesi e ≥ 60 mesi). L'estimatore di Kaplan-Meier è stato utilizzato per analizzare la probabilità stimata di mantenere inalterata nel tempo la propria classe uditiva A o B secondo la classificazione AAO-HNS registrata alla valutazione audiometrica dell'immediato postoperatorio (2 mesi dall'intervento). Analisi di correlazione sono state condotte applicando il test di Spearman tra il risultato prodotto dal Matrix Test somministrato all'ultimo follow-up e i parametri audiologici delle audiometrie tonale e vocale.

IV. RISULTATI

Dati demografici e preoperatori

Sono stati inclusi nello studio 21 pazienti, 13 maschi (61,9%) e 8 femmine (38,1%), sottoposti ad exeresi di neurinoma dell'VIII nervo cranico con accesso retrosigmoideo e meatotomia retrolabirintica, nell'intento di preservare l'udito preoperatorio. La tabella 4.1 mostra le caratteristiche demografiche e preoperatorie del campione oggetto di studio. Tutti i pazienti presentavano alla diagnosi un neurinoma sporadico del nervo cocleo-vestibolare (VIII nervo cranico), che si estendeva in sede intra-meatale in 9 casi (42,9%) ed extra-meatale in 12 (57,1%). Questi ultimi presentavano un'estensione della componente cisternale di dimensioni non superiori ai 15 mm nell'angolo ponto-cerebellare.

Tabella 4.1: Dati demografici e preoperatori della totalità del campione.

VARIABILE	N (%)
Sesso	
Maschi	13 (61,9)
Femmine	8 (38,1)
Età, anni[§]	49; 29 – 70
Caratteristiche tumorali	
Sede di estensione	
CUI	9 (42,9)
APC	12 (57,1)
Dimensione, mm[§]	
CUI	5,0; (3 – 13)
APC	9,5; (5 – 14)
Udito preoperatorio index ear[§]	
PTA (dB)	21,25; (10 – 41,25)
SDT (dB)	10,0; (0 – 30)
SRT (dB)	25,0; (10 – 50)
SDS (%)	100; (100 – 100)
Udito preoperatorio index ear	
AOO-HNS classe A	16 (76,2%)
AOO-HNS classe B	5 (23,8%)
Udito controlaterale[§]	
PTA (dB)	13,5; (10 – 20)
SDT (dB)	7,5; (0 – 30)
SRT (dB)	15,0; (5 – 50)
SDS (%)	100; (100 – 100)
Udito controlaterale	
AOO-HNS classe A	21 (100)
Follow-up, mesi[§]	69; (36 – 113)

[§]Mediana; (range)

AOO-HNS: American Academy Otolaryngology-Head and Neck Surgery; APC: angolo ponto-cerebellare; CUI: condotto uditivo interno

L'udito preoperatorio nell'orecchio da operare (orecchio *index*) si manteneva conservato in classe A secondo la classificazione della AAO-HNS in 16 pazienti (76,2%) e in classe B nei restanti 5 (23,8%). L'udito controlaterale si dimostrava conservato in tutti i casi (classe A).

Il follow-up audiologico minimo per la totalità del campione era di 36 mesi (mediana: 69 mesi, range: 36–113). Dodici pazienti sul totale dei 21 inclusi nello studio (57,1%) presentavano un follow-up audiologico minimo più lungo, di almeno 60 mesi (mediana 86,5 mesi, range 67–113), rappresentando pertanto un sottogruppo del campione i cui dati vengono presentati ed analizzati separatamente. Nella tabella 4.2 sono illustrate le caratteristiche preoperatorie di tale sottogruppo.

Tabella 4.2: Dati demografici e preoperatori dei pazienti con follow-up audiologico minimo ≥ 60 mesi (follow-up a lungo termine).

VARIABILE	N (%)
Sesso	
Maschi	10 (83,3)
Femmine	2 (16,7)
Età[§]	49; 39 – 58
Caratteristiche tumorali	
Sede	
CUI	7 (58,3)
APC	5 (41,7)
Estensione, mm[§]	
CUI	5,0; (3 – 12)
APC	9,0; (5 – 12)
Udito preoperatorio index ear[§]	
PTA (dB)	16,25; (10 – 41,25)
SDT (dB)	10,0; (0 – 20)
SRT (dB)	15,0; (10 – 35)
SDS (%)	100; (100 – 100)
Udito preoperatorio index ear	
AAO-HNS classe A	10 (83,3%)
AAO-HNS classe B	2 (16,7%)
Udito controlaterale[§]	
PTA (dB)	12,0; (10 – 20)
SDT (dB)	5,0; (0 – 20)
SRT (dB)	15,0; (10 – 35)
SDS (%)	100; (100-100)
Udito controlaterale	
AAO-HNS classe A	12 (100)
Follow-up, mesi[§]	86,5; (67 – 113)

[§]Mediana (range)

AAO-HNS: American Academy Otolaryngology-Head and Neck Surgery; APC: angolo ponto-cerebellare; CUI: condotto uditivo interno

Pazienti	Preoperatorio					POST-OPERATORIO (2 mesi)					POST-OPERATORIO (3 anni)					POST-OPERATORIO (≥ 5 anni)					
	PTA (dB)	SDT (%)	SRT (%)	SDS (%; dB)	AOO-HNS	PTA (dB)	SDT (%)	SRT (%)	SDS (%; dB)	AOO-HNS	PTA (dB)	SDT (%)	SRT (%)	SDS (%; dB)	AOO-HNS	Follow-up (mesi)	PTA (dB)	SDT (%)	SRT (%)	SDS (%; dB)	AOO-HNS
1	21,25	10	25	100; 40	A	52,50	40	50	70; 80	C	47,50	30	45	100; 60	B	44	45,00	30	40	100; 70	B
2	23,75	10	15	100; 30	A	41,25	60	130	30; 80	D	37,50	50	90	50; 90	B	42	37,50	40	90	50; 90	B
3	10	0	10	100; 20	A	22,50	30	25	100; 40	A	47,50	40	55	100; 60	B	69	45	50	55	100; 70	B
4	40,00	30	40	100; 50	B	32,50	20	40	100; 60	B	41,25	30	45	100; 60	B	48	43,75	30	45	100; 80	B
5	16,25	5	15	100; 20	A	38,75	30	35	100; 50	B	43,75	30	45	100; 60	B	92	50,00	50	55	100; 70	B
6	30,00	20	25	100; 40	A	45,00	30	45	100; 60	B	50,00	40	60	80; 80	B	87	40,00	50	60	80; 90	B
7	21,25	10	25	100; 40	A	56,25	60	130	40; 70	C	52,50	30	45	90; 70	C	45	52,50	30	45	90; 70	C
8	17,50	10	20	100; 50	A	60,00	40	50	80; 60	C	48,75*	40	45	100; 70	B*	67	48,75*	40	45	100; 70	B*
9	41,25	20	35	100; 50	B	48,75	40	50	100; 70	B	50,00	40	55	100; 70	B	78	50	40	55	70; 70	B
10	15,00	10	50	100; 30	A	30,00	20	35	100; 50	A	37,50	30	47	100; 70	B	53	40,00	30	40	100; 70	B
11	32,50	20	35	100; 60	B	40,00	20	25	100; 80	B	40,00	10	25	100; 50	B	113	36,25*	20	55	100; 80	B*
12	38,75	20	40	100; 60	B	28,75	30	45	100; 60	A	47,50	30	45	100; 60	B	38	47,50	30	45	100; 60	B
13	30,00	20	30	100; 80	A	47,50	50	60	50; 60	B	58,75	60	130	40; 80	D	89	58,75	60	130	40; 80	D
14	16,25	0	10	100; 40	A	30,00	20	25	100; 50	A	23,75	10	25	100; 40	A	82	23,75	20	30	100; 50	A
15	15,00	0	12	100; 30	A	37,50	20	30	100; 50	B	50,00	40	55	80; 70	B	86	50,00	40	45	100; 80	B
16	21,25	10	30	100; 50	A	33,75	20	35	100; 50	B	40,00	40	47	100; 70	B	56	40,00	40	45	100; 70	B
17	36,25	30	50	100; 60	B	62,50	80	/	40; 90	D	85,00	80	130	0; 80	D	40	87,50	80	130	0; 80	D
18	11,25	10	5	100; 30	A	33,75	10	25	100; 50	B	33,75	20	25	100; 50	B	36	33,75	20	25	100; 50	B
19	16,25	10	15	100; 20	A	35,00	20	37	100; 40	B	42,50	30	45	100; 60	B	101	55,00	40	55	100; 90	C
20	15,00	0	10	100; 40	A	81,25	70	130	0; 70	D	68,75	70	130	0; 70	D	98	63,75	50	65	90; 80	C
21	16,25	10	15	100; 40	A	71,25	50	57	80; 70	C	58,75	40	50	90; 70	C	81	61,25	50	55	100; 90	C

Tabella 4.3: Caratteristiche audiologiche preoperatorie e postoperatorie per i singoli pazienti inclusi nello studio.

AOO-HNS: American Academy Otolaryngology-Head and Neck Surgery

*Corretto per udito controlaterale

Dati audiologici

La tabella 4.3 presenta i dati audiologici riportati per ognuno dei 21 pazienti inclusi nello studio in termini di PTA, audiometria vocale e classificazione uditiva secondo la AAO-HNS, registrati preoperatoriamente e a tre intervalli temporali di follow-up: nell'immediato postoperatorio (a 2 mesi dall'intervento), a 36 mesi, e a più di 60 mesi.

Il PTA dell'orecchio *index* è stato corretto laddove vi fosse riscontrata una variazione di PTA (Δ PTA) dell'orecchio controlaterale ≥ 10 dB, definita dalla sottrazione tra il valore di PTA preoperatorio e quello dell'ultimo follow-up. Alla valutazione audiologica intermedia -36 mesi- un paziente (4,7%, caso #8), presentava un Δ PTA di 15 dB nell'orecchio controlaterale a quello operato; pertanto, è stato corretto il PTA dell'orecchio *index*, come rappresentato in figura 4.3. Alla valutazione audiologica a lungo termine invece ≥ 60 mesi-, due pazienti (16,6%, casi #8 e #11), hanno manifestato un Δ PTA controlaterale di 15 dB ciascuno, determinando analogamente la necessità di correggere il PTA dell'orecchio *index* come riportato nella medesima tabella. Nelle successive analisi statistiche audiologiche sono stati considerati i valori di PTA-correcto, laddove presenti.

Nella figura 4.1 sono rappresentati i risultati uditivi postoperatori dell'orecchio *index* al tempo basale, ovvero a 2 mesi dalla chirurgia di HPS, e a medio termine (36 mesi). La figura 4.2 invece raffigura la distribuzione dei risultati uditivi dell'orecchio *index* del gruppo di pazienti con follow-up audiologico a lungo termine, riportati rispettivamente a 2 mesi, 36 mesi e ≥ 60 mesi dall'intervento.

Figura 4.1: Rappresentazione grafica (scattergrams) della distribuzione di PTA e SDS dell'udito postoperatorio a 2 mesi (A) e 36 mesi (B) di follow-up per i 21 pazienti inclusi nello studio.

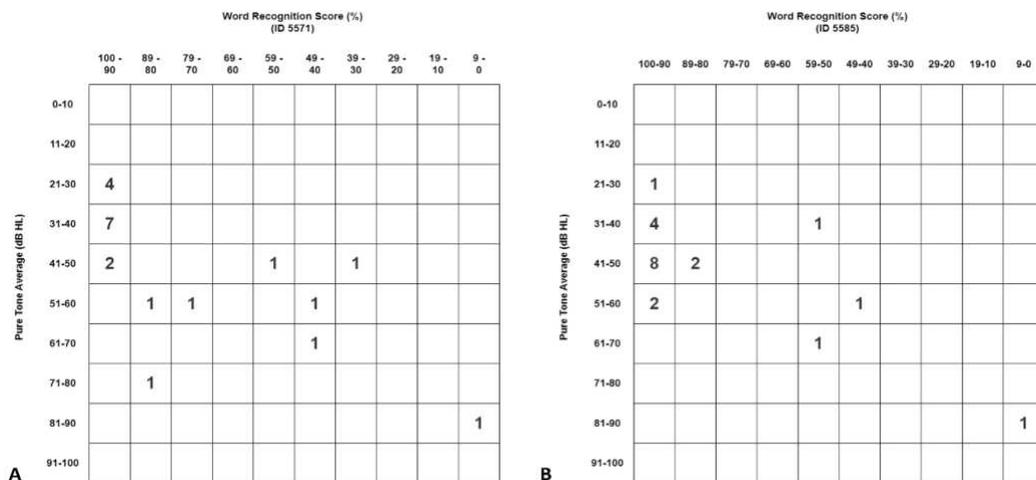
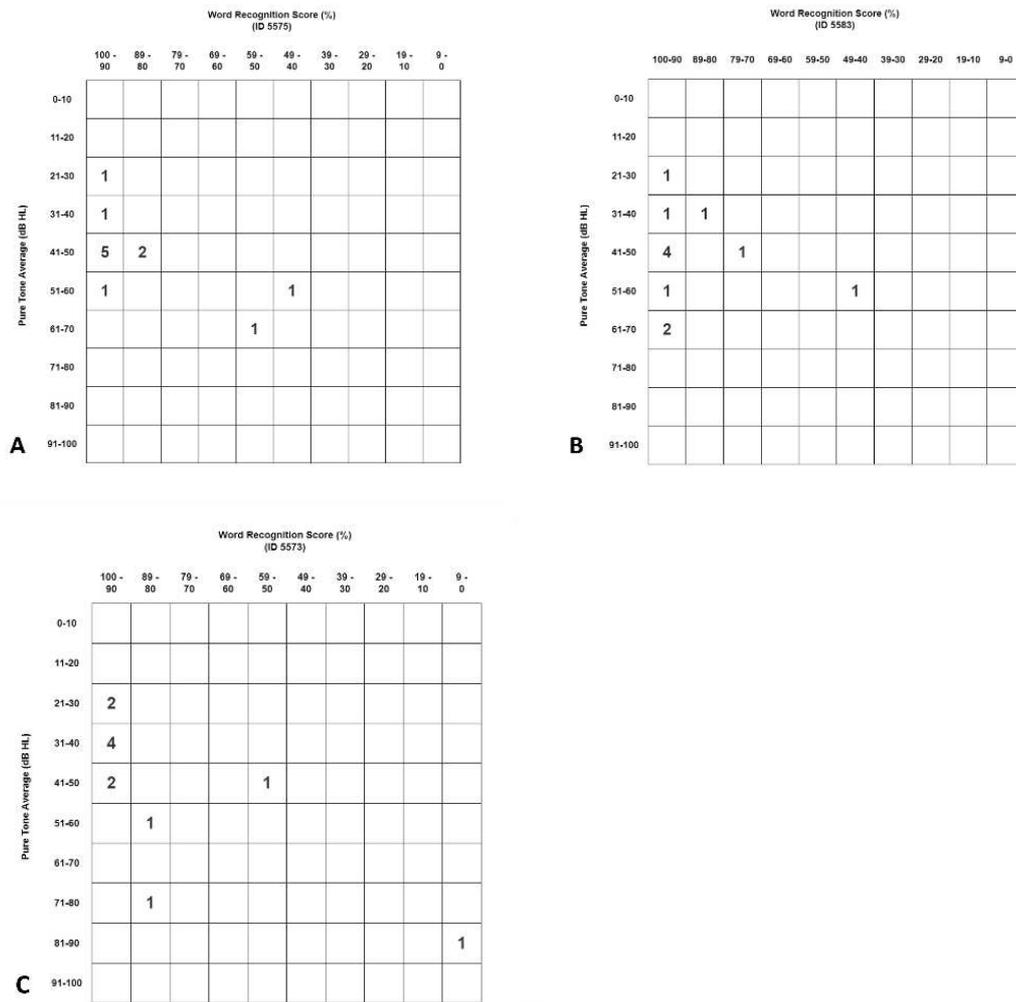


Figura 4.2: Rappresentazione grafica (scattergrams) della distribuzione di PTA e SDS dell'udito postoperatorio a 2 mesi (A), 36 mesi (B) e ≥ 60 mesi (C) di follow-up per i 12 pazienti con follow-up a lungo termine.



Confronto dei risultati audiologici a medio-termine

In tutti e 21 i pazienti sono stati confrontati i valori del PTA, SDT, SRT e SDS registrati a 2 mesi e a 36 mesi dall'intervento di exeresi di neurinoma per via retrosigmoidea e meatotomia retrolabirintica. La tabella 4.4 riporta i risultati uditivi ai due tempi di follow-up. I valori della mediana dei parametri audiologici testati non hanno subito variazioni significative nel tempo, mantenendosi stabili. Nello specifico, il confronto tra la mediana del PTA (40 dB a 2 mesi vs. 47,5 dB a 36 mesi) e quella dell'SDS (100% a 2 mesi vs. 100% a 36 mesi) tra i due tempi considerati ha determinato un valore di $p=0,153$ e $p=0,632$ rispettivamente (test di Wilcoxon).

Tabella 4.4: Confronto di risultati audiologici a 2 mesi e a 36 mesi dall'intervento chirurgico di HPS.

Variabile	t ₁ – postoperatorio 2 mesi	t ₂ – postoperatorio 3 anni	t ₁ vs. t ₂ p-value
PTA, dB	40,0; (22,5 – 81)	47,5; (23,75 – 85)	0,153 [†]
SDT, dB	30,0; (10 – 80)	40,0; (10 – 80)	0,450 [†]
SRT, dB	42,5; (25 – 130)	47,0; (25 – 130)	0,210 [†]
SDS, %	100; (0 – 100)	100; (0 – 100)	0,632 [†]
AAO-HNS*			
Classe A	4 (19%)	1 (4,8%)	-
Classe B	10 (47,6%)	15 (71,4%)	
Classe C	4 (19%)	2 (9,5%)	
Classe D	3 (14,3%)	3 (14,3%)	
AAO-HNS*			0,025 [#]
Udito <i>serviceable</i>	14 (66,7%)	16 (76,2%)	
Udito non <i>serviceable</i>	7 (33,3%)	5 (23,8%)	

I valori sono calcolati come mediana; (range) per n=21 pazienti con follow-up minimo a 36 mesi

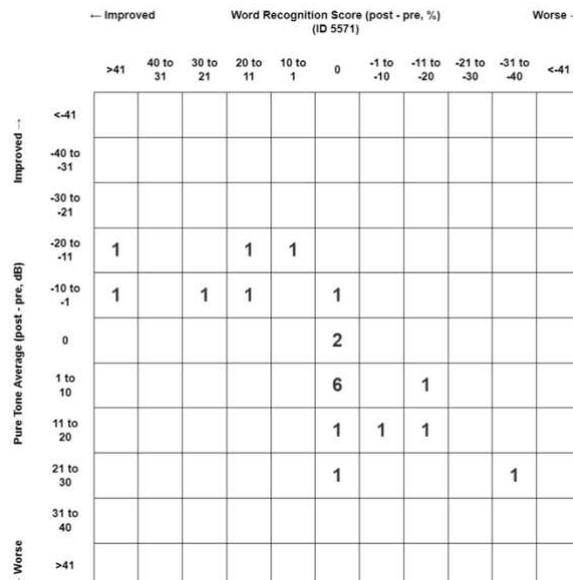
[†]Calcolato utilizzando il test di Wilcoxon

*Corretto per udito controlaterale

[#]Calcolato utilizzando il test esatto di Fischer

In generale, nel periodo intercorso tra l'immediato postoperatorio e il follow-up a medio termine (36 mesi), 3 pazienti (14,3%) hanno migliorato la propria classe uditiva AAO-HNS, 17 pazienti (80,9%) si sono mantenuti stabili, mentre in un paziente (4,8%) l'udito è peggiorato passando dalla classe B alla classe D. La figura 4.3 rappresenta la definizione grafica della variazione uditiva in termini di PTA e SDS a 36 mesi di follow-up.

Figura 4.3: Rappresentazione grafica (scattergrams) della variazione di PTA e SDS a 36 mesi di follow-up rispetto all'udito dell'immediato postoperatorio, per i 21 pazienti inclusi nello studio.



Più in dettaglio, a 36 mesi dall'intervento 16 pazienti (76,2%) si presentavano in classe A o B secondo la classificazione AAO-HNS. Rispettivamente, un paziente manteneva la classe A (4,8%) e 15 la classe B (71,4%). Rispetto all'immediato postoperatorio, a 36 mesi due pazienti hanno manifestato un miglioramento della soglia uditiva tale da passare da un udito classificato come *non-serviceable*, ad un udito "socialmente utile" (p=0,025, test esatto di Fischer).

Confronto dei risultati audiologici a lungo termine

Considerando i 12 pazienti con almeno 60 mesi di follow-up, sono stati confrontati i valori del PTA, SDT, SRT e SDS registrati a 2 mesi, a 36 mesi dall'intervento e all'ultimo follow-up. La tabella 4.5 riporta i risultati uditivi postoperatori confrontati tra le tre diverse tempistiche. Analogamente a quanto precedentemente osservato per il campione con follow-up a medio termine, anche a lungo termine i valori mediani di PTA, SDT, SRT e SDS non hanno mostrato variazioni statisticamente significative nel tempo (p=0,734 per la variazione di PTA, p=0,060 per SDT, p=0,076 per SRT, p=0,727 per SDS, test di Friedman).

Tabella 4.5: Confronto di risultati audiologici a 2 mesi, 36 mesi e a lungo termine dall'intervento chirurgico di HPS, per pazienti con follow-up audiologico minimo di 60 mesi (n=12).

Variabile	t ₁ – postoperatorio 2 mesi	t ₂ – postoperatorio 3 anni	t ₃ – postoperatorio ≥ 5 anni	p- value
PTA, dB	42,5; (22,5 – 81)	49,37; (23,75 – 68,75)	50,0; (23,75 – 63,75)	0,734 [§]
SDT, dB	30,0; (20 – 70)	40,0; (10 – 70)	45,0; (20 – 60)	0,060 [§]
SRT, dB	41,0; (25 – 130)	52,5; (25 – 130)	55,0; (30 – 130)	0,076 [§]
SDS, %	100; (0 – 100)	100; (0 – 100)	100; (40 – 100)	0,727 [§]
AAO-HNS*				
Classe A	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	-
Classe B	7 (58,3%)	8 (66,7%)	7 (58,3%)	
Classe C	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25,0%)	
Classe D	1 (8,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	
AAO-HNS*				
Udito <i>serviceable</i>	9 (75,0%)	9 (75,0%)	8 (66,7%)	0,236 [#]
Udito non <i>serviceable</i>	3 (25,0%)	3 (25,0%)	4 (33,3%)	

I valori sono calcolati come mediana; (range) per n=12 pazienti con follow-up minimo a 60 mesi

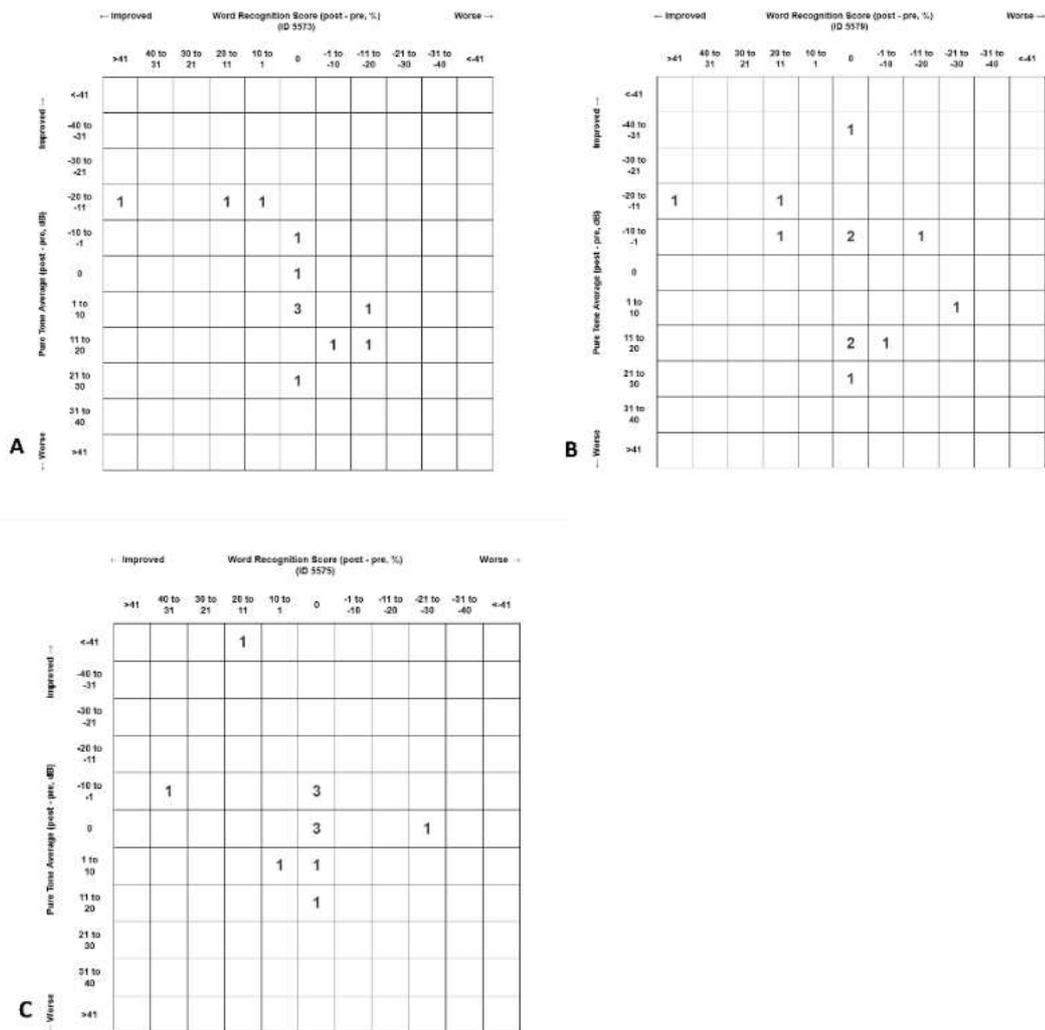
[§]Calcolato utilizzando il test di Friedman

[#]Calcolato utilizzando il test esatto di Fischer (t₁ vs. t₃)

In generale, nel periodo intercorso tra l'immediato postoperatorio e l'ultimo follow-up disponibile a lungo termine (mediana 86,5 anni), un paziente (8,3%) ha migliorato la propria classe uditiva, 9 pazienti (75,0%) si sono mantenuti stabili, mentre due pazienti (16,7%) hanno peggiorato la classe uditiva AAO-HNS passando dalla classe B postoperatoria alla classe D a 36 mesi di follow-up e dalla classe B alla classe C a 101 mesi, rispettivamente.

La figura 4.4 rappresenta la definizione grafica della variazione uditiva in termini di PTA e SDS a 36 mesi e a ≥ 60 mesi di follow-up.

Figura 4.4: Rappresentazione grafica (scattergrams) della variazione di PTA e SDS postoperatori tra 2 mesi e 36 mesi (A), tra 2 mesi e ≥ 60 mesi (B), e tra 36 mesi e ≥ 60 mesi (C) di follow-up per i 12 pazienti aventi follow-up a lungo termine.



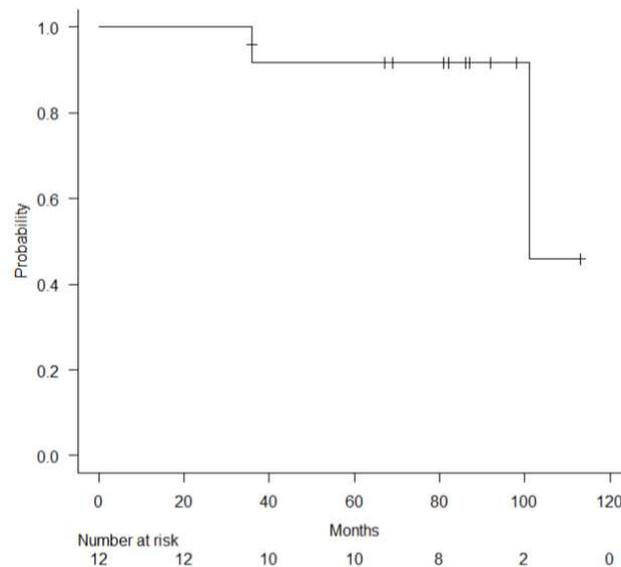
Nello specifico, all'ultimo follow-up 8 pazienti su 12 (66,7%) si presentavano in classe A o B secondo la AAO-HNS. Rispettivamente un paziente manteneva la

classe A (8,3%) e 7 la classe B (58,3%). Rispetto all'immediato postoperatorio, a lungo termine un solo paziente è passato da un udito definito "socialmente utile" ad un udito peggiore ($p=0,236$, test esatto di Fischer).

Stima della probabilità di mantenere un udito *serviceable* a lungo termine

Applicando l'estimatore di Kaplan-Meier per analizzare il tempo in cui si verifici l'evento di peggioramento di classe uditiva da udito *serviceable* (classe AAO-HNS A o B) a *non-serviceable* (classe AAO-HNS C o D), è stato calcolato che a 5 anni la probabilità stimata di mantenere inalterata la propria classe uditiva A o B è pari al 91,7% (95%CI 53,9% - 98,8%).

Figura 4.5: Curve di Kaplan-Meier per la probabilità di mantenere un udito *serviceable* (classe AAO-HNS pari ad A o B) conservato nel tempo per i 12 pazienti con follow-up a lungo termine.



Applicazione del Matrix Test a lungo termine

All'ultimo follow-up, per ciascuno dei 12 pazienti considerati, è stato eseguito parallelamente alla valutazione audiologica classica, anche l'Italian Matrix Sentence Test. Il Matrix test effettuato nell'orecchio *index*, ha rilevato un valore mediano di SNR= 3,20 dB (range +34,0 dB – -4,0 dB). L'SNR postoperatorio a lungo termine ha dimostrato buona correlazione con i parametri dell'audiometria vocale a lungo termine. I coefficienti Rho di Spearman per SDT, SRT e SDS erano rispettivamente di $r_s=0,83$, $p=0,002$; $r_s=0,80$, $p=0,005$; $r_s=-0,70$, $p=0,024$. Di contro,

il PTA a lungo termine non mostra una correlazione significativa con l'SNR ($r_s=0,60$, $p=0,07$).

Il Matrix Test effettuato in campo libero ha presentato valore mediano di SNR= -3,6 dB (range -2,0 dB – -5,0 dB).

Valutazione logopedica a lungo termine

All'esame obiettivo preoperatorio tutti i pazienti non presentavano deficit del nervo VII. L'esame logopedico eseguito all'ultima valutazione clinica a lungo termine, che includeva 10 pazienti, ha osservato in 9 soggetti (90%) un punteggio HB pari ai gradi I-II della scala di House-Brackmann, mentre in un paziente (10%) si è registrato un punteggio HB di III. La scala di valutazione del nervo facciale secondo Sunnybrook somministrata all'ultimo follow-up mostra un punteggio mediano di 99 (range 100 – 44).

V. DISCUSSIONE

La gestione dello schwannoma vestibolare di piccole dimensioni, ad oggi la più frequente tipologia di presentazione dello schwannoma vestibolare, è molto dibattuta. Come già esposto, molteplici sono le strategie terapeutiche di possibile scelta. Considerando il basso tasso di crescita del tumore, alcuni autori hanno proposto il protocollo di osservazione, con un programma di follow-up caratterizzato da uno scanning seriato per mezzo di RMN dell'angolo ponto-cerebellare con mezzo di contrasto. Un' ulteriore proposta ha riguardato il trattamento attivo con la radioterapia/radiocirurgia, con l'obiettivo del controllo della crescita tumorale, affiancata a una conservazione dell'udito migliore. Sebbene i risultati a breve e medio termine siano soddisfacenti, in recenti studi è stato rilevato che sia l'osservazione che la radioterapia hanno scarse percentuali di preservazione dell'udito a lungo termine. Nel caso dell'osservazione questo dato può essere correlato alla crescita della massa nel tempo, o all'inevitabile danno arrecato da una massa, seppur stazionaria nelle dimensioni, giacente sul nervo. Il deterioramento uditivo nel caso della radioterapia invece, sembra essere associato ad un danno secondario alle radiazioni.

L'approccio chirurgico, sebbene comporti immediati rischi a carico della funzione facciale e uditiva del paziente, sembra permettere una conservazione dell'udito a medio-lungo termine in tutti i pazienti che lo hanno mantenuto in seguito all'intervento. Tuttavia, i dati disponibili in letteratura sono scarsi.

Il presente studio ha avuto come obiettivo quello di indagare l'effettiva preservazione uditiva nei pazienti che si sono sottoposti alla microchirurgia.

Un aspetto preliminare nella scelta terapeutica tra osservazione e chirurgia di preservazione dell'udito è la selezione dei pazienti secondo criteri stabiliti, che nel gruppo di otoneurochirurgia di Padova sono: dimensione ideale del tumore ≤ 10 mm nell'APC (con estensione intra-meatale variabile), udito del paziente in classe A secondo la AAO-HNS, ABR presente e non destrutturato con presenza almeno dell'onda V (l'assenza di tracciato all'ABR è un fattore prognostico negativo)¹³³.

Il gruppo Zanoletti et al.¹³¹ ha indagato i fattori prognostici sull'esito uditivo dei pazienti trattati con HPS, per verificare retrospettivamente la validità del protocollo effettivo adottato. I risultati hanno mostrato che il cutoff ottimale per le dimensioni del tumore nell'APC era di 7 mm utilizzando la classificazione AAO-HNS, e le

soglie uditive preoperatorie che predicono buoni risultati uditivi post-operatori erano $PTA < 21$ dB e $SDS \geq 90\%$. Con la classificazione di Tokyo, i cutoff erano gli stessi per le dimensioni del tumore nella CPA (7 mm) e la $SDS (\geq 90\%)$, mentre la soglia PTA era di < 27 dB. Questi risultati hanno confermato, in modo ancora più restrittivo, l'opportunità di considerare favorevoli alla HPS i casi con dimensioni inferiori o uguali a 10 mm in APC e con udito con PTA non peggiore di 30 db e ABR normale o solo lievemente alterato.

Nei nostri 47 pazienti operati, 35 (74,5%) hanno mantenuto un udito socialmente utile dopo l'intervento ma 14 sono stati esclusi per un periodo di follow-up limitato. Sono stati considerati 21 pazienti con almeno 36 mesi di follow-up per un confronto dei risultati audiologici a medio termine e, tra questi, 12 con almeno 60 mesi per un confronto a lungo termine. In entrambi i momenti del follow-up, non sono state evidenziate variazioni statisticamente significative del PTA medio, dei dati dell'audiometria vocale e della classe uditiva né al confronto con i valori dell'immediato post-operatorio (2 mesi), né a quello tra i 3 anni e l'ultimo follow-up e nemmeno tra tutti e tre i controlli. Le classi A o B, secondo la classificazione AOO-HNS sono state mantenute nel 66,67% a 2 mesi, 61,9% a 3 anni e nel 25% a ≥ 5 anni. In diversi lavori sono state riscontrate percentuali simili di preservazione dell'udito nell'immediato post-operatorio, comprese tra il 40 e il 70%.

Inoltre, abbiamo constatato che la probabilità di mantenere l'udito stabile nel tempo, in chi lo ha conservato dopo l'intervento, è del 91,7% a 5 anni.¹³²⁻¹³⁵

Questi risultati, se considerati con i dati a disposizione della letteratura a medio-lungo termine sui pazienti con neurinoma sottoposto a osservazione, confermano una migliore probabilità di conservazione dell'udito quando viene attuato il trattamento chirurgico. Nello studio di Kirchmann et. Al¹¹⁷, dopo un periodo medio di osservazione di 9,5 anni, il PTA medio è aumentato da 51 a 72 dB e la SDS è diminuita dal 60% al 34%. L'udito utilizzabile era conservato nel 34% dei casi secondo la classificazione AAO-HNS (classe A-B) e nel 58% secondo il punteggio di riconoscimento delle parole (classe I-II).¹¹⁷

I nostri risultati, anche messi a confronto con quanto riportato in letteratura sulla radioterapia, suggeriscono che la chirurgia ha un miglior esito sulla conservazione dell'udito del paziente. L'approccio radioterapico comporta un'inesorabile

peggioramento a lungo termine, con un tasso di mantenimento uditivo solo del 23% a 10 anni^{38,125} (24 e 12% a 10 e 15 anni, rispettivamente¹²⁶) secondo recenti rapporti. Considerando invece altri studi come quelli del gruppo Roche et al. e Betchen et al che, analogamente al nostro, si sono occupati di valutare gli esiti nel lungo periodo della chirurgia sulla funzione uditiva, si osserva che c'è stata una conservazione uditiva a lungo termine rispettivamente del 83% e dell'85%, rispettivamente.^{127,136} In un precedente studio di Mazzoni et al. è stata riscontrata una stabilità dell'udito nell'87% dei casi (classe A+B), con un esito globale di classe A o B in 47 casi su 189 (25%).¹²⁸

Il gruppo Lin et al.¹³⁵ ha riportato che solo 18 soggetti su 113 (15,9%) hanno mantenuto un udito utilizzabile all'ultimo follow-up (media di 9,5 anni). È plausibile che la percentuale ridotta sia dovuta all'inclusione nello studio di pazienti con VS fino a 20mm di estensione nell'APC, ad ulteriore dimostrazione che le ridotte dimensioni del tumore sono un fattore predittivo positivo nella conservazione dell'udito. Il confronto di dati andrebbe fatto su popolazioni omogenee per dimensioni di tumore e udito di partenza, cosa non sempre possibile ma auspicabile per una messa a fuoco più oggettiva della tematica.

Nel presente studio, per ciascuno dei 12 pazienti con almeno 60 mesi di follow-up, è stato eseguito il Matrix test. Questa indagine audiologica oggettiva ci ha permesso di confrontare l'udito dell'orecchio operato con l'udito binaurale, in campo libero. Nei nostri casi, In tutti i pazienti è stato riscontrato un udito in campo libero valido, anche in quei casi in cui è stato individuato un pessimo udito nell'orecchio operato, infatti il valore mediano è stato di -3,60 dB in un range di valori tra -5 dB e -2 dB. Questa indagine audiologica oggettiva ci ha permesso di confrontare l'udito dell'orecchio operato con l'udito binaurale, in campo libero. La valutazione della percezione del parlato nel rumore è importante perché rappresenta uno dei principali disturbi delle persone con ipoacusia neurosensoriale e non può essere semplicemente dedotta dall'audiogramma del paziente. Infatti, le persone affette da ipoacusia neurosensoriale hanno spesso problemi sia di udibilità, sia di distorsione. Il Matrix test fornisce quindi una rappresentazione oggettiva dell'udito in condizioni più quotidiane, pertanto sarebbe opportuno in futuro svolgere questo test in tutti i pazienti affetti da VS sia prima del trattamento, qualunque esso sia (osservazione, radioterapia, chirurgia), sia in tutti i momenti del follow-up.

L'utilizzo del Matrix Test potrebbe favorire una standardizzazione dell'udito dei pazienti tale da permettere, qualora anche altri centri la utilizzassero come metodica comune, un confronto oggettivo tra i dati riportati in letteratura. Ad oggi infatti, come già descritto, sono diverse le scale uditive utilizzate dai vari centri: AOO-HNS, Tokyo, Gardner-Robertson, WRS. Queste differiscono sia nei fattori considerati (PTA, SDS), sia nei cut-off delle varie classi e, allo stesso tempo, nel numero di classi. A questo si aggiunge il fatto che nella classificazione di Tokyo, quando la classe del PTA e del SDS sono discordanti il paziente viene associato alla classe del SDS. Questo avrebbe permesso, nel nostro studio, di ottenere delle percentuali migliori sia sul mantenimento di classe che, in generale, sul mantenimento di un buon udito a medio e lungo termine. Tuttavia, la nostra scelta, è stata quella di classificare i pazienti con la scala AOO-HNS in modo da poter confrontare i nostri risultati con un maggior numero di studi già presenti in letteratura; la AOO-HNS è infatti, attualmente, la classificazione maggiormente utilizzata e diffusa.

La principale limitazione dello studio risiede nella scarsa numerosità dei partecipanti, che potrebbe non rappresentare adeguatamente la popolazione generale. Ciò potrebbe aver causato una possibile sottostima o sovrastima dei risultati. È doveroso precisare che l'HPS rappresenta una quota esigua dei casi che vengono operati di neurinoma, in quanto richiede una selezione accurata di pazienti con tumore piccolo, udito buono alla diagnosi, decisione del paziente a sottoporsi precocemente a trattamento attivo a fini funzionali, e non necessariamente legati al dato di crescita della neoplasia, età relativamente giovane e buone condizioni generali, omogeneità della procedura chirurgica, sia come tecnica che come operatori.

Un altro fattore che potrebbe aver influito sui risultati è l'utilizzo di un criterio bidimensionale per determinare l'estensione della neoplasia, che in alcuni casi potrebbe aver sottostimato le dimensioni dello schwannoma. È noto che la misurazione volumetrica fornisce dati più precisi della reale dimensione del tumore, tuttavia non è oggi ancora così applicata nella pratica clinica.

Infine, sarebbe auspicabile un follow-up più prolungato per ottenere risultati maggiormente significativi sulla conservazione dell'udito a lungo termine.

VI. CONCLUSIONI

Il trattamento del piccolo neurinoma sporadico, condizione oggi più frequente che in passato grazie alla diagnosi precoce, dovrebbe essere associato ad una miglior prognosi funzionale sul VII e VIII nervo cranico. Mentre sono ormai assodati i buoni risultati sul VII, la preservazione dell'udito è ancora un aspetto dibattuto, anche perché non è frequente fare diagnosi di piccolo neurinoma con udito perfettamente conservato. La valutazione di efficacia terapeutica delle varie opzioni sulla preservazione dell'udito in quei casi che presentano udito buono alla diagnosi, deve essere verificata nei trattamenti conservativi (osservazione, radioterapia) a medio e lungo termine. Lo stesso è auspicabile anche nella chirurgia, perché nonostante il risultato sia evidente già nel post-operatorio (udito conservato o non conservato), è importante capire se l'udito mantenuto si deteriora nel tempo, ed in che misura. Questo, al fine di supportare o meno il ruolo della chirurgia di preservazione dell'udito in casi selezionati.

In questo studio abbiamo evidenziato che il trattamento microchirurgico di piccoli schwannomi vestibolari in pazienti con buon udito prima dell'intervento, permette una conservazione uditiva senza variazioni statisticamente significative sia a medio che a lungo termine.

Confrontando i risultati con i recenti dati nel lungo periodo relativi alle modalità di osservazione o di radioterapia/radiocirurgia, l'opzione della *hearing preservation surgery* (HPS) sembra offrire una conservazione dell'udito più stabile nel medio-lungo termine.

La maggior parte dei cambiamenti nel grado di udito dei pazienti è attribuibile alla progressiva perdita uditiva neurosensoriale in entrambe le orecchie, dovuta alla presbiacusia, non imputabile quindi ad una fragilità intrinseca dell'udito conservato dopo la chirurgia. La scarsa numerosità della casistica non permette conclusioni evidenti, ma conferma per il momento, in casi selezionati con criteri stabiliti, la stabilità a lungo termine dell'udito che, aspetto non trascurabile, si associa anche alla avvenuta cura definitiva della malattia.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi, G. *Trattato di anatomia umana*. (Edi.Ermes, 2006).
2. Rhoton, A. L. The Temporal Bone and Transtemporal Approaches. *Neurosurgery* **47**, S211–S265 (2000).
3. Henneberg & Koch, M. Ueber „centrale“ Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). *Arch. Für Psychiatr. Nervenkrankh.* **36**, 251–304 (1902).
4. Raso, F. AOOI: Il neurinoma dell’acustico. in (2015).
5. *Gray’s anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. (Elsevier Limited, 2016).
6. Samii, M. & Gerganov, V. Microsurgical Anatomy of the Cerebellopontine Angle by the Retrosigmoid Approach. in *Surgery of Cerebellopontine Lesions* 9–72 (Springer Berlin Heidelberg, 2013). doi:10.1007/978-3-642-35422-9_2.
7. Dekker, S. E., Glenn, C. A., Bershady, E. M. & Suarez, J. I. Neurology. in *Surgery of the Cerebellopontine Angle* (eds. Bambakidis, N. C., Megerian, C. A. & Spetzler, R. F.) 51–58 (Springer International Publishing, 2022). doi:10.1007/978-3-031-12507-2_4.
8. Khrais, T., Romano, G. & Sanna, M. Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. *J. Laryngol. Otol.* **122**, 128–131 (2008).
9. Xenellis, J. E. & Linthicum, F. H. On the Myth of the Glial/Schwann Junction (Obersteiner-Redlich Zone): Origin of Vestibular Nerve Schwannomas: *Otol. Neurotol.* **24**, 1 (2003).
10. Neely, J. G., Britton, B. H. & Greenberg, S. D. MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF THE ACOUSTIC TUMOR IN RELATIONSHIP OF ITS NERVE OF ORIGIN: *The Laryngoscope* **86**, 984–991 (1976).
11. Tallan, E. M., Harner, S. G., Beatty, C. W., Scheithauer, B. W. & Parisi, J. E. Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas? *Am. J. Otol.* **14**, 131–134 (1993).
12. Bailey, Johnson & Rosen. *Bailey’s Head and Neck Surgery: Otolaryngology (2 volume set) (Head Neck Surgery- Otolaryngology)*. vol. Opera in due volumi (Lippincott Williams).
13. Dublin, A. Acoustic Neuroma or Vestibular Schwannoma? *Skull Base* **19**, 375–375 (2009).

14. Carlson, M. L. & Link, M. J. Vestibular Schwannomas. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1335–1348 (2021).
15. Gupta, V. K., Thakker, A. & Gupta, K. K. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head Neck Pathol.* **14**, 1058–1066 (2020).
16. Ramsden, R. T. The bloody angle: 100 years of acoustic neuroma surgery. *J. R. Soc. Med.* **88**, 464P-468P (1995).
17. Pettersson, D. *et al.* Long-term Mobile Phone Use and Acoustic Neuroma Risk: *Epidemiology* **25**, 233–241 (2014).
18. Cao, Z., Zhao, F. & Mulugeta, H. Noise exposure as a risk factor for acoustic neuroma: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Audiol.* **58**, 525–532 (2019).
19. Ron, E. *et al.* Tumors of the Brain and Nervous System after Radiotherapy in Childhood. *N. Engl. J. Med.* **319**, 1033–1039 (1988).
20. Stewart, T. J., Liland, J. & Schuknecht, H. F. Occult Schwannomas of the Vestibular Nerve. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **101**, 91–95 (1975).
21. Leonard, J. R. & Talbot, M. L. Asymptomatic Acoustic Neurilemoma. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **91**, 117–124 (1970).
22. Marinelli, J. P., Grossardt, B. R., Lohse, C. M. & Carlson, M. L. Prevalence of Sporadic Vestibular Schwannoma: Reconciling Temporal Bone, Radiologic, and Population-based Studies. *Otol. Neurotol.* **40**, 384–390 (2019).
23. Reznitsky, M., Petersen, M. M. B. S., West, N., Stangerup, S.-E. & Cayé-Thomasen, P. Epidemiology and Diagnostic Characteristics of Vestibular Schwannomas—Does Gender Matter? *Otol. Neurotol.* **41**, e1372–e1378 (2020).
24. Reznitsky, M., Petersen, M. M. B. S., West, N., Stangerup, S.-E. & Cayé-Thomasen, P. Epidemiology Of Vestibular Schwannomas – Prospective 40-Year Data From An Unselected National Cohort. *Clin. Epidemiol.* **Volume 11**, 981–986 (2019).
25. Rouleau, G. A. *et al.* Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* **363**, 515–521 (1993).
26. Welling, D. B., Packer, M. D. & Chang, L.-S. Molecular studies of vestibular schwannomas: a review. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **15**, 341–346 (2007).

27. Welling, D. B. *et al.* Mutational spectrum in the neurofibromatosis type 2 gene in sporadic and familial schwannomas. *Hum. Genet.* **98**, 189–193 (1996).
28. Kang, B. S., Cooper, D. R., Devedjiev, Y., Derewenda, U. & Derewenda, Z. S. The structure of the FERM domain of merlin, the neurofibromatosis type 2 gene product. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **58**, 381–391 (2002).
29. Pećina-Šlaus, N. Merlin, the NF2 Gene Product. *Pathol. Oncol. Res.* **19**, 365–373 (2013).
30. Sainz, J. *et al.* Mutations of the neurofibromatosis type 2 gene and lack of the gene product in vestibular schwannomas. *Hum. Mol. Genet.* **3**, 885–891 (1994).
31. Cooper, J. & Giancotti, F. G. Molecular insights into *NF2* /Merlin tumor suppressor function. *FEBS Lett.* **588**, 2743–2752 (2014).
32. Cayé-Thomasen, P. *et al.* VEGF and VEGF Receptor-1 Concentration in Vestibular Schwannoma Homogenates Correlates to Tumor Growth Rate: *Otol. Neurotol.* **26**, 98–101 (2005).
33. Cayé-Thomasen, P., Baandrup, L., Jacobsen, G. K., Thomsen, J. & Stangerup, S.-E. Immunohistochemical Demonstration of Vascular Endothelial Growth Factor in Vestibular Schwannomas Correlates to Tumor Growth Rate: *The Laryngoscope* **113**, 2129–2134 (2003).
34. De Vries, M., Van Der Mey, A. G. L. & Hogendoorn, P. C. W. Tumor Biology of Vestibular Schwannoma: A Review of Experimental Data on the Determinants of Tumor Genesis and Growth Characteristics. *Otol. Neurotol.* **36**, 1128–1136 (2015).
35. Ammoun, S. & Hanemann, C. O. Emerging therapeutic targets in schwannomas and other merlin-deficient tumors. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 392–399 (2011).
36. Kuo, T. C., Jackler, R. K., Wong, K., Blevins, N. H. & Pitts, L. H. Are Acoustic Neuromas Encapsulated Tumors? *Otolaryngol. Neck Surg.* **117**, 606–609 (1997).
37. Pećina-Šlaus, N. *et al.* Frequency of loss of heterozygosity of the NF2 gene in schwannomas from Croatian patients. *Croat. Med. J.* **53**, 321–327 (2012).
38. *Comprehensive management of vestibular schwannoma.* (Thieme, 2019).
39. Matthies, C. & Samii, M. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Clinical Presentation: *Neurosurgery* **40**, 1–10 (1997).

40. Sweeney, A. D. *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Otologic and Audiologic Screening for Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* **82**, E29–E31 (2018).
41. Grauvogel, J., Kaminsky, J. & Rosahl, S. K. The Impact of Tinnitus and Vertigo on Patient-Perceived Quality of Life After Cerebellopontine Angle Surgery. *Neurosurgery* **67**, 601–610 (2010).
42. Gelfand, S. A. & Calandruccio, L. *Essentials of audiology*. (Thieme, 2023).
43. Shapiro, S. B., Noij, K. S., Naples, J. G. & Samy, R. N. Hearing Loss and Tinnitus. *Med. Clin. North Am.* **105**, 799–811 (2021).
44. Rosenberg, S. I. MOSHER AWARD HONORABLE MENTION: Natural History of Acoustic Neuromas. *The Laryngoscope* **110**, 497–508 (2000).
45. Schuknecht, H. F. *Pathology of the ear*. (Harvard University Press, 1974).
46. Sauvaget, E., Kici, S., Kania, R., Herman, P. & Tran Ba Huy, P. Sudden sensorineural hearing loss as a revealing symptom of vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **125**, 592–595 (2005).
47. Dayal, M., Perez-Andujar, A., Chuang, C., Parsa, A. T. & Barani, I. J. Management of vestibular schwannoma: focus on vertigo. *CNS Oncol.* **2**, 99–104 (2013).
48. Carlson, M. L. *et al.* Risk factors and analysis of long-term headache in sporadic vestibular schwannoma: a multicenter cross-sectional study. *J. Neurosurg.* **123**, 1276–1286 (2015).
49. Matsuka, Y., Fort, E. T. & Merrill, R. L. Trigeminal neuralgia due to an acoustic neuroma in the cerebellopontine angle. *J. Orofac. Pain* **14**, 147–151 (2000).
50. Berrettini, S., Ravecca, F., Russo, F., Bruschini, P. & Sellari-Franceschini, S. Some uncharacteristic clinical signs and symptoms of acoustic neuroma. *J. Otolaryngol.* **26**, 97–103 (1997).
51. Han, I.-B., Chang, J. H., Chang, J. W., Huh, R. & Chung, S. S. UNUSUAL CAUSES AND PRESENTATIONS OF HEMIFACIAL SPASM. *Neurosurgery* **65**, 130–137 (2009).
52. Mehta, G. U., Lekovic, G. P., Maxwell, A. K., Brackmann, D. E. & Slattery, W. H. Effect of Vestibular Schwannoma Size and Nerve of Origin on Posterior External Auditory Canal Sensation: A Prospective Observational Study. *Otol.*

Neurotol. **41**, e1145–e1148 (2020).

53. Gerganov, V. M. *et al.* Hydrocephalus associated with vestibular schwannomas: management options and factors predicting the outcome: Clinical article. *J. Neurosurg.* **114**, 1209–1215 (2011).

54. Van Meter, W. S., Younge, B. R. & Harner, S. G. Ophthalmic Manifestations of Acoustic Neurinoma. *Ophthalmology* **90**, 917–922 (1983).

55. British Association of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Acoustic neuroma: clinical effectiveness guidelines. (2002).

56. Basu, S., Youngs, R. & Mitchell-Innes, A. Screening for vestibular schwannoma in the context of an ageing population. *J. Laryngol. Otol.* **133**, 640–649 (2019).

57. Davies, R. A. Audiometry and other hearing tests. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 137 157–176 (Elsevier, 2016).

58. Johnson, E. W. Auditory Test Results in 500 Cases of Acoustic Neuroma. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **103**, 152–158 (1977).

59. Dirks, D. D., Kamm, C., Bower, D. & Betsworth, A. Use of Performance-Intensity Functions for Diagnosis. *J. Speech Hear. Disord.* **42**, 408–415 (1977).

60. Hagerman, B. Sentences for Testing Speech Intelligibility in Noise. *Scand. Audiol.* **11**, 79–87 (1982).

61. Harianawala, J., Galster, J. & Hornsby, B. Psychometric Comparison of the Hearing in Noise Test and the American English Matrix Test. *J. Am. Acad. Audiol.* **30**, 315–326 (2019).

62. Kollmeier, B. *et al.* The multilingual matrix test: Principles, applications, and comparison across languages: A review. *Int. J. Audiol.* **54**, 3–16 (2015).

63. Vermiglio, A. J., Soli, S. D., Freed, D. J. & Fisher, L. M. The Relationship between High-Frequency Pure-Tone Hearing Loss, Hearing in Noise Test (HINT) Thresholds, and the Articulation Index. *J. Am. Acad. Audiol.* **23**, 779–788 (2012).

64. Vannson, N. *et al.* Speech-in-noise perception in unilateral hearing loss: Relation to pure-tone thresholds and brainstem plasticity. *Neuropsychologia* **102**, 135–143 (2017).

65. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) *. *Otolaryngol. Neck Surg.* **113**, 179–180 (1995).

66. Kanzaki, J., Tos, M., Sanna, M. & Moffat, D. A. New and Modified Reporting Systems from the Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma: *Otol. Neurotol.* **24**, 642–649 (2003).
67. Gardner, G. & Robertson, J. H. Hearing Preservation in Unilateral Acoustic Neuroma Surgery. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **97**, 55–66 (1988).
68. Eggermont, J. J. Auditory brainstem response. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 160 451–464 (Elsevier, 2019).
69. Stegeman, .F., Van Oosterom, A. & Colon, E. J. Far-field evoked potential components induced by a propagating generator: computational evidence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **67**, 176–187 (1987).
70. Ponton, C. W., Moore, J. K. & Eggermont, J. J. Auditory Brain Stem Response Generation by Parallel Pathways: Differential Maturation of Axonal Conduction Time and Synaptic Transmission: *Ear Hear.* **17**, 402–410 (1996).
71. Eggermont, J. J., Don, M. & Brackmann, D. E. Electrocochleography and Auditory Brainstem Electric Responses in Patients with Pontine Angle Tumors. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **89**, 1–19 (1980).
72. Portmann, M. & Portmann, C. *Precis d'audiometrie clinique.* (1978).
73. Doyle, K. J. Is There Still a Role for Auditory Brainstem Response Audiometry in the Diagnosis of Acoustic Neuroma? *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* **125**, 232 (1999).
74. Goldbrunner, R. *et al.* EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-Oncol.* **22**, 31–45 (2020).
75. Benson, J. C., Carlson, M. L. & Lane, J. I. MRI of the Internal Auditory Canal, Labyrinth, and Middle Ear: How We Do It. *Radiology* **297**, 252–265 (2020).
76. Curtin, H. D. Rule out eighth nerve tumor: contrast-enhanced T1-weighted or high-resolution T2-weighted MR? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **18**, 1834–1838 (1997).
77. Dunn, I. F. *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* **82**, E32–E34 (2018).
78. Sriskandan, N. & Connor, S. E. J. The role of radiology in the diagnosis and management of vestibular schwannoma. *Clin. Radiol.* **66**, 357–365 (2011).

79. Curtin, H. D. & Hirsch, W. L. Imaging of acoustic neuromas. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **25**, 553–607 (1992).
80. Conley, M. & Diaz, R. C. Asymmetric sensorineural hearing loss and vestibular schwannoma: when to image? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **28**, 335–339 (2020).
81. Cheng, T. C. & Wareing, M. J. Three-Year Ear, Nose, and Throat Cross-sectional Analysis of Audiometric Protocols for Magnetic Resonance Imaging Screening of Acoustic Tumors. *Otolaryngol. Neck Surg.* **146**, 438–447 (2012).
82. Saliba, I., Martineau, G. & Chagnon, M. Asymmetric Hearing Loss: Rule 3,000 for Screening Vestibular Schwannoma. *Otol. Neurotol.* **30**, 515–521 (2009).
83. Vnencak, M. *et al.* Evaluation of pure-tone audiometric protocols in vestibular schwannoma screening. *J. Otol.* **16**, 138–143 (2021).
84. Bhargava, E. K., Coyle, P., Wong, B., Masood, A. & Qayyum, A. To Scan or Not to Scan—A Cross-Sectional Analysis of the Clinical Efficacy and Cost-Effectiveness of Audiometric Protocols for Magnetic Resonance Imaging Screening of Vestibular Schwannomas. *Otol. Neurotol.* **40**, S59–S66 (2019).
85. Lakshmi, M. & Glastonbury, C. M. Imaging of the Cerebellopontine Angle. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **19**, 393–406 (2009).
86. Hakyemez, B. *et al.* Meningiomas with conventional MRI findings resembling intraaxial tumors: can perfusion-weighted MRI be helpful in differentiation? *Neuroradiology* **48**, 695–702 (2006).
87. Gallucci, M., Cirillo, S., Andreula, C. & Scarabino, T. *Manuale di Neuroradiologia*. (Poletto Editore, 2016).
88. Koos, W. T., Day, J. D., Matula, C. & Levy, D. I. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J. Neurosurg.* **88**, 506–512 (1998).
89. Li, D., Tsimpas, A. & Germanwala, A. V. Analysis of vestibular schwannoma size: A literature review on consistency with measurement techniques. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **138**, 72–77 (2015).
90. Walz, P. C., Bush, M. L., Robinett, Z., Kirsch, C. F. E. & Welling, D. B. Three-Dimensional Segmented Volumetric Analysis of Sporadic Vestibular Schwannomas: Comparison of Segmented and Linear Measurements. *Otolaryngol. Neck Surg.* **147**, 737–743 (2012).

91. Koerbel, A., Gharabaghi, A., Safavi-Abbasi, S., Tatagiba, M. & Samii, M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurg. Focus* **18**, 1–6 (2005).
92. Quaranta, N. *et al.* Defining current practice patterns of vestibular schwannoma management in Italy: results of a nationwide survey. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **41**, 185–191 (2021).
93. Moshtaghi, O., Goshtasbi, K., Sahyouni, R., Lin, H. W. & Djalilian, H. R. Patient Decision Making in Vestibular Schwannoma: A Survey of the Acoustic Neuroma Association. *Otolaryngol. Neck Surg.* **158**, 912–916 (2018).
94. Zanoletti, E. *et al.* Multi-option therapy vs observation for small acoustic neuroma: hearing-focused management. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **38**, 384–392 (2018).
95. Zanoletti, E. *et al.* Early surgery and definitive cure in small sporadic vestibular schwannoma. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **42**, 481–486 (2022).
96. Zanoletti, E., Mazzoni, A. & d’Avella, D. Hearing preservation in small acoustic neuroma: observation or active therapy? Literature review and institutional experience. *Acta Neurochir. (Wien)* **161**, 79–83 (2019).
97. Zanoletti, E. *et al.* Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **39**, S1–S146 (2019).
98. Stangerup, S.-E., Caye-Thomasen, P., Tos, M. & Thomsen, J. The Natural History of Vestibular Schwannoma: *Otol. Neurotol.* **27**, 547–552 (2006).
99. Yoshimoto, Y. Systematic review of the natural history of vestibular schwannoma. *J. Neurosurg.* **103**, 59–63 (2005).
100. Martin, T. P. C., Senthil, L., Chavda, S. V., Walsh, R. & Irving, R. M. A Protocol for the Conservative Management of Vestibular Schwannomas. *Otol. Neurotol.* **30**, 381–385 (2009).
101. Zou, J. & Hirvonen, T. “Wait and scan” management of patients with vestibular schwannoma and the relevance of non-contrast MRI in the follow-up. *J. Otol.* **12**, 174–184 (2017).
102. Weber, D. C. *et al.* Proton Beam Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: Tumor Control and Cranial Nerve Toxicity. *Neurosurgery* **53**, 577–588 (2003).
103. Langenhuizen, P. P. J. H. *et al.* Prediction of transient tumor enlargement using MRI tumor texture after radiosurgery on vestibular schwannoma. *Med. Phys.*

47, 1692–1701 (2020).

104. Lin, E. P. & Crane, B. T. The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas. *Am. J. Neuroradiol.* **38**, 2034–2043 (2017).

105. Pawlik, T. M. & Keyomarsi, K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* **59**, 928–942 (2004).

106. Combs, S. E., Welzel, T., Schulz-Ertner, D., Huber, P. E. & Debus, J. Differences in Clinical Results After LINAC-Based Single-Dose Radiosurgery Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Patients With Vestibular Schwannomas. *Int. J. Radiat. Oncol.* **76**, 193–200 (2010).

107. Persson, O. *et al.* Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir. (Wien)* **159**, 1013–1021 (2017).

108. Carlson, M. L. *et al.* Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline: Clinical article. *J. Neurosurg.* **118**, 579–587 (2013).

109. Roos, D. E., Potter, A. E. & Zacest, A. C. Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. *Radiother. Oncol.* **101**, 420–424 (2011).

110. Frischer, J. M. *et al.* Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: a single-center study. *J. Neurosurg.* **130**, 388–397 (2019).

111. Mazzoni, A., Zanoletti, E., Denaro, L., Martini, A. & Avella, D. d'. Retrolabyrinthine Meatotomy as Part of Retrosigmoid Approach to Expose the Whole Internal Auditory Canal: Rationale, Technique, and Outcome in Hearing Preservation Surgery for Vestibular Schwannoma. *Oper. Neurosurg.* **14**, 36–44 (2018).

112. Marchioni, D. *et al.* Exclusive endoscopic transcanal transpromontorial approach: a new perspective for internal auditory canal vestibular schwannoma treatment. *J. Neurosurg.* **126**, 98–105 (2017).

113. Marchioni, D. *et al.* Expanded Transcanal Transpromontorial Approach: A Novel Surgical Technique for Cerebellopontine Angle Vestibular Schwannoma Removal. *Otolaryngol. Neck Surg.* **158**, 710–715 (2018).

114. Mazzone, A. *et al.* Transmeatal microsurgery for intralabyrinthine and intrameatal schwannomas: a reappraisal. *Acta Otorhinolaryngol. Ital. Organo Uff. Della Soc. Ital. Otorinolaringol. E Chir. Cerv.-facc.* **40**, 390–395 (2020).
115. Jackler, R. K. & Pitts, L. H. Selection of surgical approach to acoustic neuroma. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **25**, 361–387 (1992).
116. Carlson, M. L., Link, M. J., Wanna, G. B. & Driscoll, C. L. W. Management of Sporadic Vestibular Schwannoma. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **48**, 407–422 (2015).
117. Kirchmann, M. *et al.* Ten-Year Follow-up on Tumor Growth and Hearing in Patients Observed With an Intracanalicular Vestibular Schwannoma. *Neurosurgery* **80**, 49–56 (2017).
118. Dilwali, S., Landegger, L. D., Soares, V. Y. R., Deschler, D. G. & Stankovic, K. M. Secreted Factors from Human Vestibular Schwannomas Can Cause Cochlear Damage. *Sci. Rep.* **5**, 18599 (2015).
119. Hunt, A. A., Cass, N. D., Coughlin, A. & Gubbels, S. P. Time-based Assessment of Hearing Preservation Rates After Microsurgical Resection of Vestibular Schwannomas: A Systematic Review. *Otol. Neurotol.* **41**, 679–685 (2020).
120. Ahsan, S. F., Huq, F., Seidman, M. & Taylor, A. Long-term Hearing Preservation After Resection of Vestibular Schwannoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otol. Neurotol.* **38**, 1505–1511 (2017).
121. Scheich, M., Ehrmann-Müller, D., Shehata-Dieler, W. & Hagen, R. Hörergebnisse nach transtemporaler Resektion kleiner (T1/T2) Akustikusneurinome. *HNO* **65**, 751–757 (2017).
122. Yamakami, I., Ito, S. & Higuchi, Y. Retrosigmoid removal of small acoustic neuroma: curative tumor removal with preservation of function: Clinical article. *J. Neurosurg.* **121**, 554–563 (2014).
123. Wang, A. C. *et al.* Durability of hearing preservation after microsurgical treatment of vestibular schwannoma using the middle cranial fossa approach: Clinical article. *J. Neurosurg.* **119**, 131–138 (2013).
124. Naples, J. G. & Ruckenstein, M. J. Cochlear Implant. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **53**, 87–102 (2020).
125. Carlson, M. L. *et al.* Long-term hearing outcomes following stereotactic

radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline: Clinical article. *J. Neurosurg.* **118**, 579–587 (2013).

126. Watanabe, S. *et al.* Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *J. Neurosurg.* **125**, 64–72 (2016).

127. Roche, J. P., Woodson, E. A., Hansen, M. R. & Gantz, B. J. Ultra Long-Term Audiometric Outcomes in the Treatment of Vestibular Schwannoma With the Middle Cranial Fossa Approach. *Otol. Neurotol.* **39**, e151–e157 (2018).

128. Mazzoni, A., Zanoletti, E. & Calabrese, V. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma: long-term results. *Acta Otorhinolaryngol. Ital. Organo Uff. Della Soc. Ital. Otorinolaringol. E Chir. Cerv.-facc.* **32**, 98–102 (2012).

129. House, J. W. & Brackmann, D. E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **93**, 146–147 (1985).

130. Ross, B. G., Fradet, G. & Nedzelski, J. M. Development of a Sensitive Clinical Facial Grading System. *Otolaryngol. Neck Surg.* **114**, 380–386 (1996).

131. Zanoletti, E., Mazzoni, A., Frigo, A. C., Borsetto, D. & Cazzador, D. Hearing Preservation Outcomes and Prognostic Factors in Acoustic Neuroma Surgery: Predicting Cutoffs. *Otol. Neurotol.* **41**, 686–693 (2020).

132. Meyer, T. A. *et al.* Small Acoustic Neuromas: Surgical Outcomes Versus Observation or Radiation. *Otol. Neurotol.* **27**, 380–392 (2006).

133. Staecker, H., Nadoljr, J., Ojeman, R., Ronner, S. & Mckenna, M. Hearing preservation in acoustic neuroma surgery: middle fossa versus retrosigmoid approach. *Am. J. Otolaryngol.* **21**, 399–404 (2000).

134. Quist, T. S., Givens, D. J., Gurgel, R. K., Chamoun, R. & Shelton, C. Hearing Preservation after Middle Fossa Vestibular Schwannoma Removal: Are the Results Durable? *Otolaryngol. Neck Surg.* **152**, 706–711 (2015).

135. Lin, V. Y. W. *et al.* Unilateral Acoustic Neuromas: Long-Term Hearing Results in Patients Managed with Fractionated Stereotactic Radiotherapy, Hearing Preservation Surgery, and Expectantly: *The Laryngoscope* **115**, 292–296 (2005).

136. Betchen, S. A., Walsh, J. & Post, K. D. Long-term hearing preservation after surgery for vestibular schwannoma. *J. Neurosurg.* **102**, 6–9 (2005).