



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Edoardo Stellini

U.O.C. DI OTORINOLARINGOIATRIA

Direttore: Prof. Pietro Nicolai

TESI DI LAUREA

L'influenza del nervo di origine nella chirurgia dello Schwannoma vestibolare sulla funzione uditiva

Relatore:

Ch.ma Prof.ssa E. Zanoletti

Laureanda:

Sofia Quaglia

Correlatori:

Dott.ssa Giulia Tealdo

Dott. V. M. Di Pasquale Fiasca

ANNO ACCADEMICO: 2023-2024

*Ai miei nonni, Silvana, Giuseppe e Lone
A nonno Enrico, che mi fa l'occhiolino da lassù*

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	5
I. INTRODUZIONE	7
1.1 ANATOMIA DEL DISTRETTO	7
1.2 SCHWANNOMA VESTIBOLARE	17
1.2.1 Definizione, fattori di rischio, epidemiologia	17
1.2.2 Patogenesi e biologia molecolare	18
1.2.3 Aspetti anatomo-patologico	19
1.2.4 Clinica	21
1.2.5 Diagnosi	24
1.2.6 Stadiazione del Neurinoma	42
1.2.7 Topodiagnostica	44
1.2.8 Strategie Terapeutiche	45
1.3 CHIRURGIA DI PRESERVAZIONE DELL'UDITO	57
1.3.1 Fattori Prognostici	57
II. SCOPO DELLO STUDIO	59
III. MATERIALI E METODI	61
IV. RISULTATI	67
V. DISCUSSIONE	75
VI. CONCLUSIONI	81
VII. BIBLIOGRAFIA	83

RIASSUNTO

Introduzione

Lo schwannoma vestibolare (SV) è un tumore benigno che origina dall'VIII nervo cranico e che determina inevitabilmente, nel corso della sua storia naturale, una perdita progressiva dell'udito omolaterale. Al giorno d'oggi, la preservazione dell'udito naturale per il maggior tempo possibile è diventato uno degli obiettivi principali del trattamento dello SV di piccole dimensioni. Se in passato per i tumori piccoli i trattamenti considerati conservativi (osservazione e radioterapia) venivano preferiti, attualmente la hearing preservation surgery (HPS) è diventata una valida alternativa terapeutica per la sua bassa morbilità; tuttavia, sebbene i risultati uditivi post-operatori siano molto buoni, in una percentuale di pazienti l'intervento chirurgico fallisce nella preservazione dell'udito ed esita in un'anacusia. L'analisi dei fattori prognostici clinico-patologici correlati ad un buon risultato uditivo post-operatorio è diventata quindi essenziale per migliorare la selezione dei pazienti e ottimizzare gli esiti funzionali di questo tipo di chirurgia.

Scopo dello studio

L'obiettivo principale di questo studio prospettico è stato valutare la correlazione tra gli outcome uditivi post-operatori e la branca vestibolare di origine dello SV nei pazienti sottoposti a HPS tramite approccio retrosigmoideo. L'obiettivo secondario è stato analizzare la capacità di alcuni test di funzionalità vestibolare eseguiti preoperatoriamente di predire la branca di origine del tumore, al fine di migliorare in futuro la selezione preoperatoria dei pazienti a cui proporre una HPS.

Materiali e metodi

Tra il 2012 e il 2024 sono stati operati di asportazione di neurinoma dell'VIII nc 290 pazienti. Di questi sono stati sottoposti ad exeresi del tumore tramite HPS 67 pazienti. Tra quest'ultimo gruppo di pazienti, sono stati inclusi nello studio quei pazienti che nell'ultimo anno e mezzo sono stati sottoposti a valutazione audiologica e vestibolare complete (comprendenti esame audiometrico tonale e

vocale, matrix test, Video Head Impulse Test, potenziali evocati miogenici vestibolari, posturografia, questionario DHI e videonistagmografia) e successiva exeresi di SV per via retrosigmoidea con intento di preservare l'udito naturale, secondo la tecnica della hearing preservation surgery.

Post-operatoriamente sono stati valutati i risultati uditivi tramite esame audiometrico tonale e vocale e questi sono stati messi in correlazione con la branca vestibolare (superiore od inferiore) di origine del tumore identificata intraoperatoriamente.

E' stata esplorata anche la concordanza della valutazione vestibolare preoperatoria con il dato riscontrato intraoperatoriamente.

Risultati

Globalmente, a 3 mesi di follow-up 2 pazienti (25%) non hanno conservato l'udito. I restanti 6 pazienti hanno conservato l'udito con valori medi di PTA4, SDT, RDS e SDS risultati rispettivamente 24.1 dB, 22.5 dB, 31.66 dB e 100%. I 2 pazienti che non hanno preservato l'udito sono risultati essere quelli con risultati peggiori agli approfondimenti audiologici (ABR e matrix test) preoperatori.

Durante l'intervento, il nervo vestibolare inferiore (IVN) è stato identificato come sito di origine del tumore in 4 pazienti; in tutti questi pazienti è stato preservato l'udito naturale.

Nei 2 tumori ad origine dal nervo vestibolare superiore (SVN) (25%), l'udito naturale è stato preservato in 1 paziente. Nei restanti 2 pazienti (25%) non è stato possibile identificare intra-operatoriamente la branca di origine del tumore.

In quei pazienti in cui è stata possibile l'identificazione pre ed intraoperatoria del nervo di origine, la concordanza tra valutazione vestibolare preoperatoria e riscontro intraperatorio è stata dell'80%.

Conclusioni

Contrariamente a quanto riportato in letteratura, dal nostro studio emerge come i tumori originanti dalla branca inferiore del nervo vestibolare possano avere un buon outcome uditivo post-operatorio, soprattutto se la funzione uditiva preoperatoria è ben conservata. I nostri dati supportano quindi la chirurgia precoce per i tumori

piccoli con buon udito preoperatorio, indipendentemente dalla supposta branca di origine. Inoltre, la valutazione vestibolare preoperatoria può essere un utile strumento per prevedere la branca di origine del tumore, anche se sono necessari ulteriori studi per confermare i nostri dati e creare dei protocolli di studio standardizzati.

ABSTRACT

Introduction

Vestibular schwannoma (VS) is a benign tumor originating from the eighth cranial nerve, which inevitably leads to progressive ipsilateral hearing loss over its natural course. Currently, preserving natural hearing for as long as possible has become one of the primary objectives in the treatment of small VS. While in the past, conservative treatments (observation and radiotherapy) were preferred for small tumors, hearing preservation surgery (HPS) has now emerged as a valid therapeutic alternative due to its low morbidity. However, despite very good postoperative auditory outcomes, a percentage of patients experience surgical failure in hearing preservation, resulting in anacusis. Therefore, analyzing the clinical-pathological prognostic factors associated with good postoperative hearing outcomes has become essential for improving patient selection and optimizing the functional outcomes of this type of surgery.

Objective

The primary objective of this prospective study was to evaluate the correlation between postoperative auditory outcomes and the vestibular branch of origin of VS in patients undergoing HPS via a retrosigmoid approach. The secondary objective was to analyze the ability of certain preoperative vestibular function tests to predict the tumor's branch of origin, aiming to improve the preoperative selection of patients suitable for HPS in the future.

Materials and Methods

Between 2012 and 2024, 290 patients underwent surgical removal of vestibular schwannoma (VIII cranial nerve). Among these, 67 patients underwent tumor excision via Hearing Preservation Surgery (HPS). From this latter group, the study included patients who, in the last year and a half, underwent comprehensive audiological and vestibular evaluations (including pure-tone and speech audiometry, matrix test, Video Head Impulse Test, vestibular evoked myogenic

potentials, posturography, Dizziness Handicap Inventory questionnaire, and videonystagmography) followed by retrosigmoid surgical excision of the vestibular schwannoma with the intent of preserving natural hearing, according to the technique of hearing preservation surgery. Postoperatively, auditory outcomes were assessed using pure-tone and speech audiometry and were correlated with the intraoperatively identified vestibular nerve branch (superior or inferior) from which the tumor originated. The concordance between the preoperative vestibular evaluation and the intraoperative findings was also explored.

Results

Overall, at the 3-month follow-up, 2 patients (25%) did not retain hearing. The remaining 6 patients preserved hearing with mean values of PTA4, SDT, RDS, and SDS at 24.1 dB, 22.5 dB, 31.66 dB, and 100%, respectively. The 2 patients who did not preserve hearing had the worst preoperative audiological results (ABR and matrix test). During surgery, the inferior vestibular nerve (IVN) was identified as the tumor's origin site in 4 patients; in all these patients, natural hearing was preserved. In the 2 tumors originating from the superior vestibular nerve (SVN) (25%), natural hearing was preserved in 1 patient. In the remaining 2 patients (25%), it was not possible to intraoperatively identify the tumor's branch of origin. In those patients where preoperative and intraoperative identification of the nerve of origin was possible, the concordance between the preoperative vestibular evaluation and the intraoperative findings was 80%.

Conclusions

Contrary to what is reported in the literature, our study shows that tumors originating from the inferior vestibular nerve can have a good postoperative auditory outcome, especially if preoperative hearing function is well preserved. Our data, therefore, support early surgery for small tumors with good preoperative hearing, regardless of the supposed branch of origin. Furthermore, preoperative vestibular evaluation can be a useful tool to predict the tumor's branch of origin, although further studies are necessary to confirm our data and establish standardized study protocols.

I. INTRODUZIONE

1.1 ANATOMIA DEL DISTRETTO

La comprensione della patologia e la scelta delle possibili strategie terapeutiche per trattare lo Schwannoma Vestibolare (SV) richiede una conoscenza approfondita dell'anatomia della sua sede di sviluppo. In particolare, lo studio della porzione petrosa dell'osso temporale, del condotto uditivo interno (CUI) e dell'angolo ponto-cerebellare (APC) riveste un'importanza significativa.

Quest'area presenta una complessità anatomica elevata, con la presenza di strutture vasculo-nervose come il nervo vestibolo-cocleare, il nervo facciale, il seno trasverso e l'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA) che possono essere interessate direttamente dalla patologia o indirettamente dall'approccio chirurgico.

Osso temporale

L'osso temporale è costituito delle seguenti porzioni:

- Porzione squamosa: consiste in una lamina disposta sul piano sagittale che partecipa alla formazione della volta cranica. Si caratterizza per la presenza della fossa mandibolare, che fa parte dell'articolazione temporo-mandibolare;
- Porzione timpanica: collocata inferiormente alla parte squamosa, consiste in una lamina a forma di anello incompleto che va a costituire il meato acustico esterno;
- Porzione petrosa o piramide del temporale: consiste in una struttura ossea a forma piramidale situata tra l'osso sfenoide e l'occipitale e forma parte della base cranica. Contribuisce a formare le fosse craniche media e posteriore e accoglie gli organi dell'udito e dell'equilibrio. Essa rappresenta la parte direttamente interessata dalla crescita dello Schwannoma e per tanto sarà la componente dell'osso temporale di nostro interesse (1).

La piramide del temporale presenta una base rivolta verso l'esterno, che concorre a formare il meato acustico esterno, mentre l'apice, inserito tra l'osso occipitale e lo

sfenoide, ospita l'apertura interna del canale carotideo, il quale risulta scavato nella piramide del temporale, attraverso cui passa l'arteria carotide interna.

La superficie anteriore costituisce il tegmen tympani, che funge da tetto per la cavità timpanica. Nella faccia posteriore della piramide petrosa, lateralmente, si trova l'apertura del canalicolo del vestibolo, da cui emerge il sacco endolinfatico.

Medialmente, invece, si osserva il meato acustico interno che continua con il canale uditivo interno. Infine, la superficie inferiore, irregolare, forma la parte esterna della base cranica e ospita strutture come il foro stilomastoideo, il processo stiloideo e la fossa giugulare. Il margine superiore è attraversato dal seno petroso superiore, che drena il sangue dal seno cavernoso al segmento sigmoideo del seno trasverso (1,2).

Condotto uditivo interno

Il Condotto Uditivo Interno (CUI) è un canale osseo che mette in comunicazione la fossa cranica posteriore e le strutture dell'orecchio interno e contiene i nervi facciale e stato acustico. Al fondo del CUI si trova un'area di osso spongioso denominata tractus spiralis foraminosus che corrisponde alla base del modiolo cocleare. Tale area si presenta cribrosa poiché rappresenta la porta di ingresso del nervo cocleare, del nervo facciale e dei nervi vestibolari superiore ed inferiore; presenta una salienza ossea orizzontale, detta cresta trasversale, che separa il fondo del CUI in una porzione superiore che dà accesso, anteriormente al facciale e posteriormente al vestibolare superiore, ed una porzione inferiore che dà accesso anteriormente al cocleare e posteriormente al vestibolare inferiore. Come evidenziato nella *figura 1*, il nervo cocleare e la branca vestibolare inferiore sono adiacenti.



Figura 1. Canale uditivo interno. Tratto da: Trattato di Anatomia Umana, G. Anastasi, 2015.

Diversi studi hanno ipotizzato che questa relazione anatomica sia alla base dei peggiori esiti osservati durante la chirurgia dei neurinomi originanti dalla branca inferiore. Tali studi sostengono che l'asportazione del tumore può infatti causare non solo danni diretti al nervo, ma anche alterazioni significative nell'apporto ematico, contribuendo così a esiti clinici sfavorevoli (3,4).

I nervi faciale e stato-acustico hanno un percorso che varia a destra in senso antiorario ed a sinistra in senso orario. Inoltre alcuni studi al SEM (Scanning Electron Microscopy) hanno permesso di evidenziare la presenza di connessioni nervose tra il nervo faciale ed i nervi vestibolari superiore ed inferiore, e tra il nervo vestibolare inferiore ed il nervo cocleare. Tali connessioni permettono di comprendere alcune manifestazioni cliniche, come l'inattesa alterazione della funzione del nervo vestibolare in caso di paralisi del faciale. Non sono state invece evidenziate connessioni tra nervo faciale e cocleare (5).

La conoscenza della topografia delle anastomosi è funzionale alla pianificazione chirurgica delle patologie del CUI, alla protezione della funzionalità del nervo faciale e vestibolo-cocleare in corso di interventi di microchirurgia e alla comprensione della fisiopatologia di disturbi riferibili a suddetti nervi (6).

Angolo ponto cerebellare e vascolarizzazione

L'angolo ponto-cerebellare (A.P.C.) può essere considerato come uno spazio potenziale piuttosto che reale, costituito da una particolare area topografica triangolare della fossa cranica posteriore. Esso è delimitato:

- Superiormente: dai peduncoli cerebellari medi;
- Inferiormente: dal corpo restiforme del bulbo;
- Medialmente: dalla superficie antero-inferiore (antero-ventrale) del cervelletto, dalla superficie antero-inferiore del flocculo, e dal tronco cerebrale (superficie laterale del ponte di Varolio);
- Lateralmente: dal foglietto durale posto a rivestimento della faccia posteriore della rocca petrosa, dalla tonsilla cerebellare e dal flocculo.

L'APC è occupato dalla cisterna magna, spazio sub-aracnoideo al cui interno si trova il liquido cefalorachidiano, ed è attraversato dal n. trigemino, dal n. abducente, dal n. faciale, dal n. statoacustico, dal n. glossofaringeo, dal n. vago, dal n. accessorio.

Attraversano inoltre l'A.P.C. le arterie cerebellare superiore, cerebellare antero-inferiore, uditiva interna e la vena petrosa.

L'AICA (Antero Inferior Cerebellar Artery) decorre a contatto con i nervi statoacustico e faciale i cui rami vengono esposti durante l'esecuzione di approcci chirurgici per l'APC. Essa origina dall'arteria basilare e lungo il suo decorso AICA emette rami collaterali. Dal segmento pontino anteriore originano rami per il plesso corioideo del forame di Luschka e rami ricorrenti per il nervo abducente. Più specificatamente dalla parte pontino laterale, ovvero la porzione nerve related, prendono origine:

- L'arteria labirintica (o uditiva interna) la quale entra nel CUI insieme al nervo faciale ed al vestibolococleare e invia rami ai nervi, all'osso e alla dura. Essa termina dando origine alle arterie vestibolare, cocleare e cocleovestibolare. In alcuni casi origina direttamente dalla basilare (17%);
- Le arterie ricorrenti perforanti: decorrono verso il meato, fanno un loop nel meato, assumono decorso ricorrente portandosi a vascolarizzare la porzione extrameatale dei nervi faciale e cocleovestibolare, e tronco encefalico;
- L'arteria subarcuata: origina dal loop subarcuato, entra nel canale subarcuato per irrorare la rocca petrosa adiacente ai canali semicircolari;

La PICA (arteria inferiore posteriore del cervelletto) ha origine dall'arteria vertebrale all'estremità inferiore dell'oliva bulbare. Segue un percorso tortuoso lungo la superficie laterale del midollo allungato, passando tra le radici dei nervi cranici IX, X, XI, fino ad arrivare al bordo inferiore del ponte. A questo livello, si incrocia con il peduncolo cerebellare inferiore, per poi dividere in un ramo laterale, che si distribuisce all'emisfero cerebellare anastomizzandosi con i rami cerebellari dell'arteria basilare, e un ramo mediale, che segue tra l'emisfero cerebellare e la superficie ventrale del verme, fornendo particolare irrigazione a quest'ultimo (7).

Nervi cranici dell'APC

I nervi maggiormente coinvolti dallo sviluppo dello Schwannoma vestibolare sono il nervo vestibolo-cocleare e il nervo faciale. Tuttavia, anche altri nervi localizzati a livello dell'APC possono subire delle alterazioni dovuti all'effetto compressivo della neoplasia. Questi sono il nervo trigemino, abducente, glossofaringeo, vago e accessorio.

Nervo Facciale

Corrisponde al VII nervo cranico e consiste in un nervo misto costituito dal nervo faciale propriamente detto e dal nervo intermedio di Wrisberg.

Data la sua vicinanza anatomica con l'VIII n.c la preservazione dell'integrità anatomica e funzionale rappresenta uno degli obiettivi cardine della terapia chirurgica del neurinoma del nervo acustico.

Le fibre che costituiscono il VII n.c. sono:

- Fibre motrici somatiche branchiali: innervano i muscoli del collo e del volto. Esse originano dal nucleo motore localizzato nel ponte: la metà superiore del nucleo innerva la metà inferiore della faccia mentre la metà inferiore del nucleo innerva la metà superiore della faccia.
- Fibre motrici viscerali: si distribuiscono alla ghiandola lacrimale, alla sottomandibolare e sottolinguale;
- Fibre sensitive somatiche generali esterocettivi: innervano la cute del padiglione auricolare;
- Fibre sensitive viscerali generali: raccolgono la sensibilità della mucosa dell'orecchio medio e della volta della faringe;
- Fibre sensitive viscerali speciali: raccolgono la sensibilità gustativa dei due terzi anteriori della lingua;

Il nervo facciale segue un percorso complesso che si divide in: tratto endocranico, come si osserva nella *figura 1.1*.

Le due componenti del nervo facciale emergono separatamente a livello della fossetta retro-olivare e dopo essersi uniti per formare il VII nervo completo, attraversano l'angolo ponto-cerebellare avvolte in una guaina mielinica comune al

nervo vestibolo-cocleare per poi impegnarsi nel meato acustico interno. Qui, il facciale si colloca anteriormente e superiormente rispetto al nervo statoacustico il quale occupa la porzione posteriore e inferiore del canale. Giunto al termine del CUI, a livello dello iato posto nella zona anterosuperiore del fondo del CUI stesso, il VII n.c. entra nel canale del facciale e si dirige antero-lateralmente passando tra coclea e vestibolo. In seguito, compie una brusca curva, il cosiddetto primo ginocchio (ganglio genicolato), e si dirige postero-lateralmente; dopodiché curva delicatamente, diventando verticale, e raggiunge il forame stilomastoideo dell'osso temporale, diventando extracranico.

Quindi, il nervo facciale attraversa la parotide e si divide in rami terminali che formano il plesso parotideo e si distribuiscono ai muscoli mimici. (8)

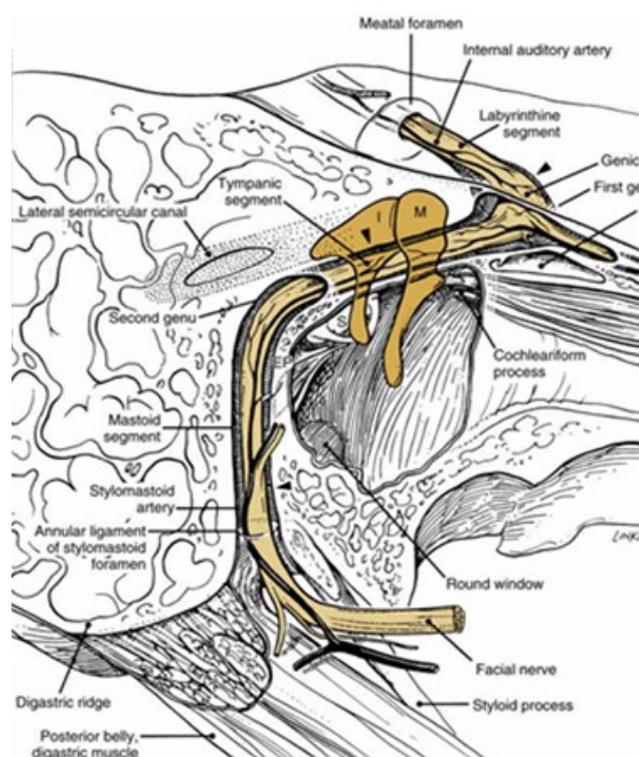


Figura 1.1. Decorso e rapporti del nervo facciale. Tratta da: Otolaryngology Head and Neck Surgery, Saunders, 2015

Nervo Vestibolo-Cocleare

Il nervo vestibolo-cocleare, anche noto come ottavo nervo cranico (CN VIII), è un nervo afferente di tipo sensitivo che trasmette impulsi elettrochimici dall'orecchio interno al tronco encefalico.

È composto da tre nervi separati che corrono parallelamente tra loro: i due nervi vestibolari e il nervo cocleare, come si osserva nella *figura 1.3*.

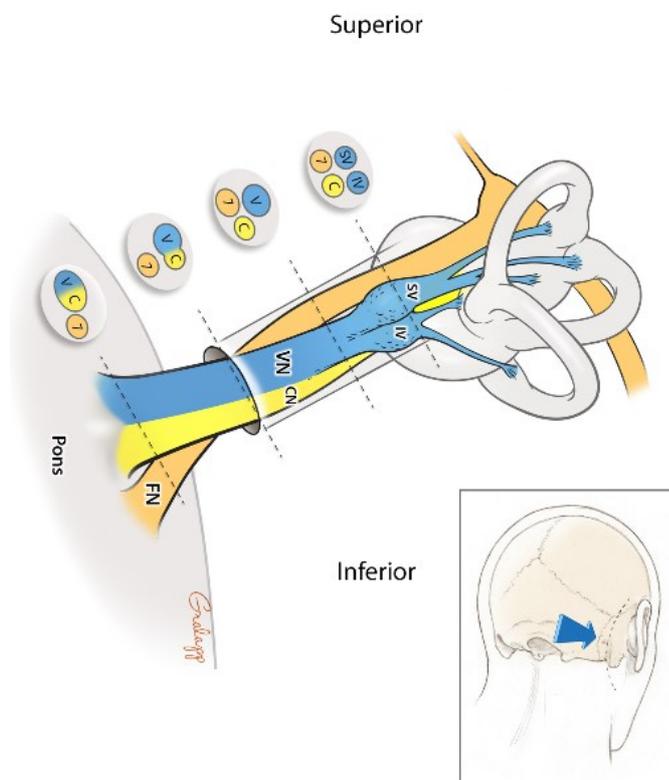


Figura 1.3. Componenti del nervo vestibolo-cocleare: SV (nervo vestibolare superiore), VN (nervo vestibolare inferiore), FN (nervo facciale). Tratto da: *Ear surgery illustrated*, K. Jackler & Gralapp, 2020.

I nervi vestibolari superiore e inferiore ricevono degli input sensoriali dal labirinto vestibolare, composto dagli organi otolitici e dai canali semicircolari, ed è responsabile dell'equilibrio e del coordinamento dei movimenti. Il nervo cocleare riceve input sensoriali dalla coclea, coinvolta nell'udito (9).

Il nervo vestibolo-cocleare origina a livello del solco bulbo-pontino laterale, posteriormente al nervo facciale e anteriormente al peduncolo cerebellare inferiore. È formato da due gruppi di fibre deputati alla trasmissione dei segnali dall'orecchio interno, che hanno provenienza differente per le branche vestibolari e cocleari. Per quanto riguarda il nervo vestibolare, le fibre originano dalle cellule bipolari del ganglio vestibolare (di Scarpa) situato nel meato acustico interno. Si tratta di

neuroni di tipo omeopodo, caratterizzati da una forma allungata, che presentano il nucleo in posizione centrale e due prolungamenti ai poli opposti, ovvero:

- Un prolungamento centrifugo: si mette in rapporto con le cellule capellute delle creste ampollari dei canali semicircolari, delle macule saccolari e utricolari. Le prime sono sensibili alle accelerazioni angolari nei tre piani mentre le seconde sono sensibili rispettivamente alle accelerazioni verticali e orizzontali;
- Un prolungamento centripeto (più lungo): porta l'informazione dai canali semicircolari e dall'utricolo e il sacculo e forma il nervo vestibolare, il quale trasporta le informazioni propriocettive alla colonna somatica sensitiva speciale, frammentata in 4 nuclei al confine tra bulbo e ponte. Questi sono: il nucleo vestibolare mediale (triangolare o di Schwalbe), che è il più voluminoso, il nucleo vestibolare laterale (di Deiters), il nucleo vestibolare superiore (di Bechterew) e il nucleo vestibolare inferiore (spinale), perché si estende in basso verso il midollo spinale. Inoltre una parte delle fibre nervose costituenti il nervo vestibolare va direttamente nel peduncolo cerebellare inferiore fino al cervelletto.

Per quanto riguarda il nervo cocleare le fibre originano dalle cellule bipolari del ganglio spirale (di Corti) nel modiolo della chiocciola. Nello specifico, le cellule recettoriali localizzate nel canale cocleare, ovvero le cellule capellute, stimulate da vibrazioni dell'onda sonora sulla membrana basilare che fa muovere l'apice delle cellule, stimolano l'assone del polo centrifugo dei neuroni bipolari del ganglio spirale. Da qui si dipartono le fibre postgangliari che formano la branca cocleare del nervo acustico le cui fibre raggiungono i nuclei ventrale e dorsale del bulbo. I neuroni di questi nuclei mandano i fasci dei loro assoni trasversalmente verso il lato opposto e danno origine ad una struttura nella parte caudale del ponte, il corpo trapezoide, costituito dalle fibre di un lato e dell'altro che si spostano per decussare (7). Successivamente, gli assoni si fanno ascendenti e vanno a costituire assieme un grosso fascio, detto lemnisco laterale, che è diretto verso i tubercoli quadrigemini inferiori, chiamati anche tubercoli acustici, a livello del mesencefalo. Poi, dai tubercoli quadrigemini inferiori proiettano al diencefalo, in particolare al corpo genicolato mediale, un centro di integrazione che funge anche da sede del terzo neurone della via. Il quarto neurone della via ha sede nel lobo temporale dove

l'informazione acustica viene percepita in tutte le sue caratteristiche oggettive e soggettive (10,11).

Quindi, ricapitolando: dal soma dei neuroni di entrambi i gangli (vestibolare e spirale) originano un prolungamento centrifugo che si dirige verso l'orecchio interno, e un prolungamento centripeto che si dirige verso l'encefalo. I prolungamenti che costituiscono rispettivamente i nervi vestibolare e cocleare, si uniscono poi all'interno del meato uditivo interno per formare il nervo vestibolo cocleare che attraversa l'angolo cerebellopontino. Poi, le fibre del nervo vestibolare nel tronco cerebrale si dividono in rami ascendenti e discendenti che terminano per lo più nei nuclei vestibolari, ma una parte va direttamente nel peduncolo cerebellare inferiore fino al cervelletto. Invece, le fibre del nervo cocleare penetrate lateralmente al vestibolare, terminano a livello dei nuclei cocleari.

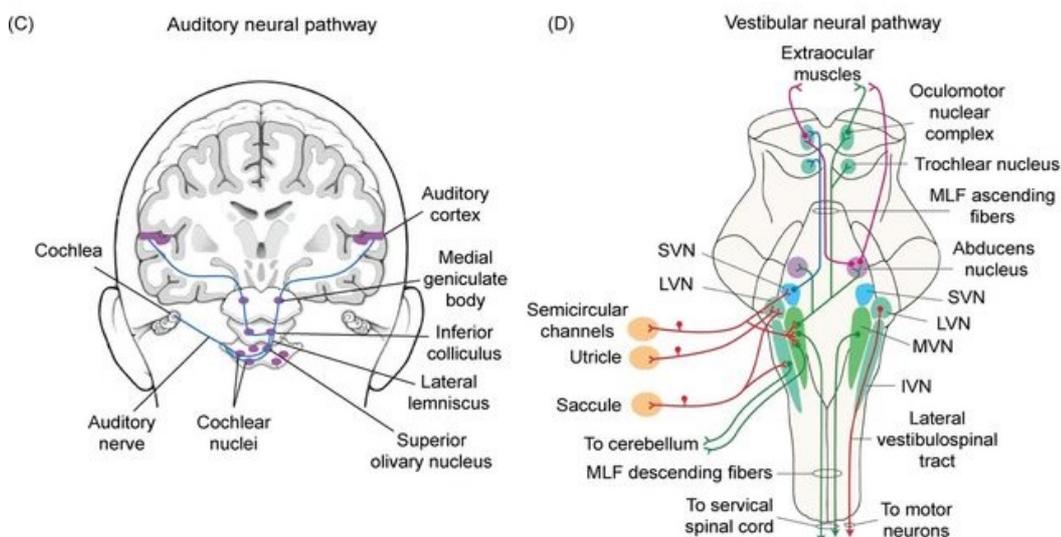


Figura 1.4. Fibre afferenti, fibre efferenti e nuclei pontini del nervo vestibolo-cocleare. Tratto da: Trattato di Anatomia Umana, G. Anastasi, 2021.

1.2 SCHWANNOMA VESTIBOLARE

Il neurinoma dell'acustico è un tumore che risulta benigno dal punto di vista biologico nel 98% dei casi, caratterizzato da una crescita lenta e dallo sviluppo intracranico. Questo tipo di tumore ha origine dalle cellule di Schwann, che sono responsabili della formazione della mielina nei nervi periferici. Si distingue dal neurofibroma perché contrariamente a quest'ultimo, nonostante originino entrambi dalle cellule di Schwann, presenta una capsula di clivaggio e interessa solo uno o due fascicoli del nervo, dislocando gli altri senza infiltrarli.

Poiché questa neoplasia interessa principalmente il nervo vestibolare, la denominazione più accurata è "Schwannoma Vestibolare (SV)". Una delle ipotesi che spiegano l'origine vestibolare del tumore, è il fatto che sia il nervo vestibolare che il ganglio di Scarpa sono caratterizzate da un'iperproduzione di cellule di Schwann. Lo SV può insorgere sulla branca vestibolare superiore (sede più frequente), vestibolare inferiore e sulla branca cocleare (sede meno frequente) (12). Secondo passati studi in letteratura (13), il tumore origina nella zona di passaggio tra il rivestimento mielinico centrale e quello periferico, detta transition zone o anche Obersteiner-Redlich Zone. Tuttavia, studi più recenti evidenziano come molti Schwannomi originino in realtà lateralmente alla transition zone, nella parte mielinizzata del nervo stesso (7,13).

Epidemiologia

Gli Schwannomi vestibolari costituiscono l'8% di tutti i tumori intracranici e rappresentano la neoplasia più comune dell'angolo ponto-cerebellare negli adulti. Storicamente, i VS hanno un tasso di incidenza che va da 1 a 2 casi ogni 100.000 persone all'anno e sono quindi considerati tumori rari. (14) Tuttavia, recenti studi epidemiologici (15) hanno rivelato che i tassi di incidenza attuali variano da 3 a 5 casi per 100.000 persone-anno, con aumenti sostenuti nell'ultimo decennio. L'aumento risulta ancor più importante tra le persone di età superiore ai 70 anni, per le quali i tassi di incidenza riportati ora si avvicinano a 20 casi per 100.000 persone-anno. L'aumento dell'incidenza della malattia è dovuto al maggior accesso alle metodiche di imaging come la risonanza magnetica con contrasto (MRI),

insieme a un'adozione più rigorosa dei protocolli di screening per la perdita uditiva asimmetrica.

Ad oggi, l'età media alla diagnosi è aumentata da 49 a 60 anni mentre la dimensione media del tumore è diminuita da 2,8 cm a 0,7 cm, così come la gravità della perdita uditiva alla diagnosi (16). Nelle regioni con ampio accesso alla risonanza magnetica (MRI), i dati basati sulla popolazione suggeriscono che fino al 25% di tutti i nuovi casi vengano diagnosticati incidentalmente durante l'imaging ottenuto per indicazioni non correlate (ad esempio, cefalea).

L'insorgenza dello SV non si associa ad un'etnia specifica; allo stesso modo, l'associazione con il genere (maschio vs femmina) è risultata variabile a seconda degli studi (14).

Nella maggior parte dei casi, il tumore è unilaterale mentre i casi bilaterali sono generalmente associati a condizioni sindromiche come la neurofibromatosi di tipo II.

Fattori di rischio

Sebbene l'eziologia dei VS rimanga poco chiara, due sono i fattori eziologici ben stabiliti: l'ereditarietà, ovvero la presenza di neurofibromatosi di tipo 2, e l'esposizione alle radiazioni ionizzanti (17). Infatti attualmente, gran parte della ricerca sui fattori di rischio per lo sviluppo dello schwannoma vestibolare si concentra sull'esposizione alle radiazioni oltre che sull'uso dei telefoni cellulari. Mentre nel caso dell'uso dei cellulari diversi studi epidemiologici non sono stati in grado di dimostrare un'associazione tra manifestazione ed esposizione, diverso è il caso dell'esposizione a radiazioni ionizzanti. Infatti, l'esposizione a dosi elevate di radiazioni ionizzanti (dose media $4,6 \pm 1,9$ Gy) all'angolo ponto-cerebellare nei bambini è stata collegata a un'incidenza più alta di SV dopo un periodo di latenza di 20-55 anni. Altri studi sui sopravvissuti alla bomba atomica in Giappone hanno rivelato tendenze simili. Al contrario, è stato osservato che dosi più basse di radiazioni non hanno mostrato alcun legame significativo tra l'uso di imaging medico ionizzante e lo sviluppo di Schwannomi vestibolari (18–20).

Biologia molecolare

Fondamentali nella patogenesi dello SV sono le mutazioni del gene NF2 il quale è localizzato sul cromosoma 22 (locus 22q12.2) e codifica per la proteina Merlin (Moesin Ezrin Radixin like Protein) o Schwannomina, la quale agisce come soppressore tumorale e mediatore dell'inibizione cellulare da contatto (21). Lo sviluppo dello SV avviene quando entrambi gli alleli del gene soppressore del tumore NF2 sono disattivati.

I pazienti con neurofibromatosi di tipo 2 possiedono già dalla nascita una copia mutata del gene, trasmessa in modo autosomico dominante. Tuttavia, una singola copia del gene alterata non è sufficiente a causare la malattia fenotipica in quanto i soggetti svilupperanno il tumore in seguito all'acquisizione di una seconda mutazione somatica nel corso della vita. Questo modello prende il nome di "Two hit Hypothesis di Knudson". Si sottolinea come i pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo II presentino VS bilaterali che fino al 50% dei casi sono accompagnati dalla presenza di meningiomi multipli. Altri tumori che possono essere presenti sono gli schwannomi spinali, gli ependimomi e gli schwannomi del derma (22).

Invece i pazienti con la forma sporadica del tumore non presentano mutazioni congenite del gene, pertanto è necessario che si verifichi la disattivazione di entrambi gli alleli nella stessa linea cellulare, un evento piuttosto raro nella popolazione generale.

MERLIN è composta da una regione N-terminale ("FERM domain") e una C-terminale ("C-term domain"), unite da una porzione detta " α -Helical domain". La proteina si può presentare in due conformazioni:

- una conformazione chiusa, ripiegata, funzionalmente attiva (defosforilata), ad azione inibitoria della crescita cellulare;
- una conformazione aperta, rettilinea, funzionalmente inattiva (fosforilata), responsabile di proliferazione. Infatti, quando si ha la perdita di produzione di Merlin o una sua alterata funzione, esse risulta costantemente fosforilata e quindi in grado di favorire il processo di tumorigenesi.

Sulla base della variabilità clinica osservata nei pazienti affetti, è inoltre ipotizzabile

l'esistenza di correlazione tra specifiche mutazioni del gene NF2 e l'espressione clinica del NA e di altri tumori NF2-g-associati.

In particolare, nella Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) sono state stabilite delle evidenti associazioni: le forme cliniche severe (NF2 severa) sono associate a delezione cromosomica, con conseguente sintesi di proteine tronche e assenza di funzione mentre le forme cliniche meno severe (NF2 lieve) si caratterizzano per mutazioni geniche di tipo missense o small-in frame.

Per quanto concerne le forme sporadiche, si osserva la perdita del braccio lungo del cromosoma 22 in oltre il 45% dei neurinomi (7).

Aspetti anatomo patologici

Gli schwannomi sono tumori circoscritti e capsulati, che crescendo vanno a dislocare i tessuti circostanti senza invaderli.

Si presentano in 3 varianti istomorfologiche: convenzionale, cellulare e melanocitico.

Lo schwannoma convenzionale può essere:

- Unico: si presenta come un'unica massa di forma fusata o globoide, ben distinta dalle strutture anatomiche circostanti. Al taglio, le superfici di sezione sono omogenee, uniformi, compatte e hanno colore grigio-chiaro. L'esame istopatologico consente di distinguere gli schwannomi convenzionali in due istotipi:
 - Schwannoma tipo A di Antoni: è il tipo più frequente. Appare compatto ed è caratterizzato dalla presenza di cellule fusiformi allungate che formano palizzate dall'aspetto regolare.
 - Schwannoma tipo B di Antoni: è lasso e molto meno cellularizzato rispetto al precedente e presenta tendenza pleomorfica. La disposizione spaziale di questa popolazione cellulare è caotica, casuale, poiché è priva di alcun disegno organizzativo.

La maggior parte degli schwannomi convenzionali è prevalentemente di tipo Antoni A con alcune aree focali di tessuto di tipo B. Quelli di

dimensioni più estese spesso diventano cistici a causa della necrosi e della degenerazione all'interno del tumore stesso.

- Multiplo: a livello microscopico è caratterizzato da formazioni plurime, delle quali ciascuna ripete i caratteri dello schwannoma
- Plessiforme: è plurilobulato e i singoli lobuli sono tenuti tra loro coesi mediante tralci fibrosi. Ciascun lobulo è una unità anatomo-clinica indipendente, ed è delimitato da una capsula

Lo schwannoma cellulare all'esame microscopico ha una forma globoide, è delimitato da una capsula ed è ben circoscritto rispetto alle strutture circostanti.

Al taglio ha una consistenza parenchimatosa e le superfici di sezione mostrano un colore grigio chiaro con sfumature verso il giallo.

Lo schwannoma melanotico ha una forma irregolarmente globoide, è delimitato da una capsula fibrosa e ha un colore variabile da blu scuro al nero. Questa neoplasia come le precedenti è abitualmente benigna e si accresce in modo espansivo, tuttavia essa può subire più frequentemente una devianza in senso maligno; essa è molto spesso parte integrante della complessa sindrome di Carney, caratterizzata da manifestazioni neoplastiche multiple (nevi blu della cute, cute lentiginosa, mixomi, malattia di Cushing, adenoma dell'ipofisi, etc.) (23).

Presentazione clinica

La tipica localizzazione anatomia dello Schwannoma vestibolare, fa sì che le manifestazioni cliniche ad esso correlate siano estremamente varie.

Infatti, sebbene esistano una serie di sintomi prevalenti come ipoacusia ipsilaterale, acufeni e sintomatologia vestibolare, il neurinoma si associa anche a disturbi conseguenti all'effetto massa sulle strutture adiacenti come i nervi cranici emergenti dall'APC, in modo particolare facciale e trigemino ma anche tronco encefalico e cervelletto.

Numerosi sono gli schwannomi vestibolari asintomatici o paucisintomatici.

Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che esiste una limitata associazione tra la dimensione del tumore e la gravità della perdita dell'udito, dell'acufene o delle vertigini al momento della diagnosi, e la progressione dei sintomi non è fortemente

correlata con la crescita del tumore (16).

Sintomatologia vestibolo-cocleare

L'ipoacusia neurosensoriale monolaterale rappresenta il sintomo principale, presente fino nel 90% dei casi, insieme a vertigine e disequilibrio, presenti fino nel 60% dei casi. Altro sintomo molto frequente è il tinnito (o acufene) monolaterale, spesso accompagnato da una sensazione di ovattamento, che si osserva fino al 60% dei pazienti in diversi studi (16).

In genere l'ipoacusia esordisce in modo subdolo, con andamento lentamente progressivo e/o fluttuante. Il quadro audiometrico è di solito caratterizzato da una caduta delle alte frequenze; tuttavia, con l'evoluzione e la crescita della lesione espansiva l'ipoacusia può divenire pantonale. 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 (7).

In una percentuale minore dei casi l'ipoacusia può avere un esordio improvviso.

La presenza di SV è la causa di circa il 2-5% di tutte le ipoacusie neurosensoriali monolaterali improvvise (Sudden Sensorineural Hearing Loss). Si ipotizza che la forma improvvisa sia determinata da uno spasmo o occlusione dell'arteria uditiva interna come risultato della compressione esercitata dal tumore. Tendenzialmente la perdita improvvisa e asimmetrica dell'udito regredisce spontaneamente e ciò può portare a sottovalutare la sintomatologia con un possibile ritardo diagnostico (24).

Altro sintomo tipico, frequentemente associato all'insorgenza di ipoacusia, è il tinnito o acufene. Quest'ultimo consiste nella percezione di un suono in assenza di un reale stimolo acustico esterno. Può essere spontaneo o associato ad una condizione patologica interessante l'apparato uditivo come appunto lo Schwannoma vestibolare. Tipicamente gli acufeni presentano caratteristiche molto variabili: possono essere costanti o saltuari, a bassa o alta frequenza (per quanto maggiormente presenti quelli a frequenza elevata), ingravescenti o stazionari.

Si pensa che l'acufene derivi dalla deafferentazione cocleare dovuta all'effetto compressivo del tumore e conseguente mal adattamento corticale; si tratta di un meccanismo simile al dolore da deafferentazione, come si osserva nella sindrome dell'arto fantasma. Ciò spiega perché nei casi di perdita uditiva profonda o di un

nervo cocleare reciso a seguito di un intervento microchirurgico, l'acufene può persistere (7,25).

Per quanto riguarda la sintomatologia vestibolare la revisione della letteratura (26) pubblicata suggerisce che circa il 40-50% dei pazienti con SV presenta qualche forma di disfunzione vestibolare. Essa comprende tutta una serie di manifestazioni che spaziano dalla lieve alterazione dell'equilibrio, a forme di instabilità posturale più marcate, sino alla franca vertigine.

Mentre lievi alterazioni dell'equilibrio sono abbastanza frequenti, la vertigine franca ad esordio improvviso e di durata rilevante, con nausea e vomito è presente solamente nel 5-7% dei casi (7,27).

Coinvolgimento Trigemino-Facciale

Il coinvolgimento del nervo facciale, interessa dall'1 al 4% dei casi. Dal punto di vista clinico esso si manifesta tramite la comparsa di debolezza e/o spasmi dei muscoli pelliccioli dell'emivolto omolaterale. Inoltre, il coinvolgimento del nervo facciale può associarsi raramente a disgeusia e otalgia quando vengono compresse le fibre sensoriali della corda del timpano del nervo facciale (28).

Il coinvolgimento trigeminale può interessare fino al 15% dei casi e si manifesta tramite distesie dell'emivolto omolaterale. La neuropatia trigeminale è causata dalla pressione diretta che il tumore esercita sul nervo stesso e si verifica quando il tumore ha delle dimensioni rilevanti in APC. La pressione sul nervo provoca la demielinizzazione delle fibre somatosensoriali. Si può avere così una conseguente diminuzione della sensibilità nell'area di distribuzione del nervo oftalmico (V1), del nervo mascellare (V2), ma anche del nervo mandibolare (V3). La compressione del nervo può causare contemporaneamente anche dolore a causa delle fibre che vengono irritate/danneggiate. Si sottolinea come il coinvolgimento della branca oftalmica si può associare a gravi complicazioni, come l'assenza del riflesso corneale che espone il paziente allo sviluppo di cheratiti e infezioni oculari ricorrenti (29,30).

Diagnosi

In presenza di sintomi tipici, come ipoacusia e tinnito unilaterale, con esordio progressivo o improvviso, deve essere presa in considerazione la diagnosi di Schwannoma vestibolare. In prima linea è necessario eseguire un'anamnesi approfondita associata ad un adeguato esame obiettivo otoneurologico, in modo da identificare eventuali alterazioni della sensibilità facciale o la presenza di instabilità posturale. L'iter diagnostico iniziale prevede l'esecuzione di test audiometrici e vestibolari che hanno la funzione di individuare la presenza di possibili alterazioni dell'udito e della funzionalità vestibolare dovute alla neoplasia.

Tuttavia, per la diagnosi di certezza è necessario effettuare un imaging tronco-encefalico, come la RMN con contrasto, che rappresenta il gold standard per la diagnosi.

Test audiometrici

Le principali metodiche utilizzate nel valutare la funzione uditiva e che fanno parte dell'iter diagnostico dello schwannoma vestibolare sono: l'audiometria tonale liminare, l'audiometria vocale e i potenziali uditivi evocati del tronco encefalico (ABR). Utile come valutazione complementare può essere anche l'esecuzione del Matrix Test.

Audiometria tonale

E' una tecnica audiologica che richiede la collaborazione attiva del soggetto e permette di valutare quantitativamente la funzione uditiva, attraverso la definizione della soglia uditiva del soggetto per i toni puri, ovvero suoni costituiti da singole frequenze che assumono una forma d'onda di tipo sinusoidale. I suoni generati dagli audiometri cui viene sottoposto il paziente in genere appartengono a frequenze comprese tra i 125 e gli 8000 Hz e vengono prodotti ad intensità liminare, ovvero la minima soglia di intensità sonora che può essere percepita dall'essere umano, che va tra i -10 e i +120 dB.

Il paziente viene fatto accomodare in una cabina adeguatamente insonorizzata dove

riceve gli stimoli acustici puri attraverso specifiche cuffie auricolari composte in modo da consentire una valutazione sia della via aerea, attraverso la cuffia monoauricolare, sia della trasmissione per la via ossea, attraverso un vibratore collegato alla cuffia e poi poggiato sulla regione della mastoide. I suoni a diverse frequenze vengono quindi somministrati separatamente per ciascun orecchio secondo intensità crescenti o decrescenti. Sarà poi il paziente a dover indicare all'operatore posto al di fuori della cabina quando avvertirà il suono, che corrisponderà al tono più debole percepito per quella determinata frequenza ovvero la soglia uditiva per quella frequenza.

La soglia uditiva è considerata normale fino a 20-25 dB, mentre 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 o severa: tra 70 dB e 90 dB;
- profonda: superiore a 90 dB.

La via aerea e la via ossea vengono valutate separatamente così come vengono valutati separatamente ciascun orecchio.

Si sottolinea come, nel momento in cui si valuta il primo orecchio, 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 (31,32).

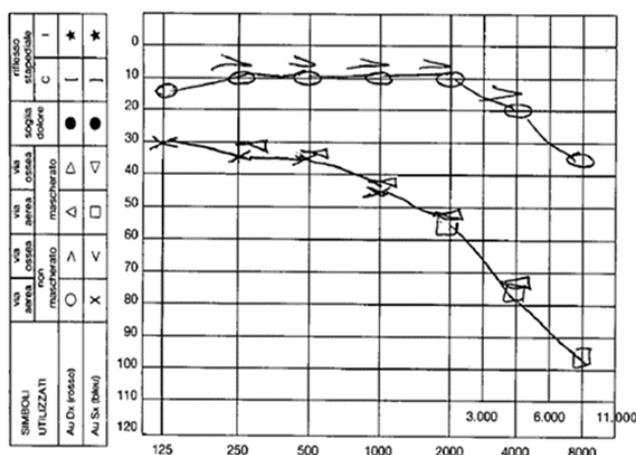


Figura 1.2.1 Esempio di audiometria tonare laminare di un paziente con Schwannoma vestibolare sinistro. Si osserva un quadro di ipoacusia neurosensoriale sinistra di entità

Audiometria vocale

Anche in questo caso si tratta di una tecnica audiologica che richiede la collaborazione attiva del paziente che ha come obiettivo quello di quantificare la capacità del sistema uditivo di interpretare la voce umana.

Tramite apposite cuffie biauricolari si presentano al paziente una serie di stimoli verbali (logotomi) che possono essere parole monosillabiche o bisillabiche di senso compiuto ma anche unità verbali senza significato.

I logotomi, vengono emessi ad intensità crescente e poi si chiede al paziente di ripetere ciò che è stato percepito.

In questo modo vengono identificate:

- soglia di detezione (SDT): intensità alla quale lo stimolo è percepito ma non compreso (0% di intellegibilità);
- soglia di percezione (SRT), corrispondente all'intensità alla quale il paziente comprende il 50% dei logotomi;
- soglia di intellezione (SDS), corrisponde all'intensità necessaria al paziente per comprendere il 100% degli stimoli

Se si rappresenta graficamente il risultato, in presenza di un soggetto sano, si ottiene un audiogramma vocale a forma di S italiana in cui la differenza tra soglia di intellezione e detezione è di circa 20 dB.

In presenza di deficit neurosensoriale, come accade in presenza di Schwannoma vestibolare, la curva perde di rapidità e aumenta il gap tra soglia di intellezione e detezione.

Inoltre, in questi casi, essendo il danno retrococleare, si può verificare il fenomeno del roll-over ovvero si ha un mancato raggiungimento della soglia di intellezione con riduzione del numero di parole correttamente ripetute dal paziente all'aumentare dell'intensità dello stimolo (31–33).

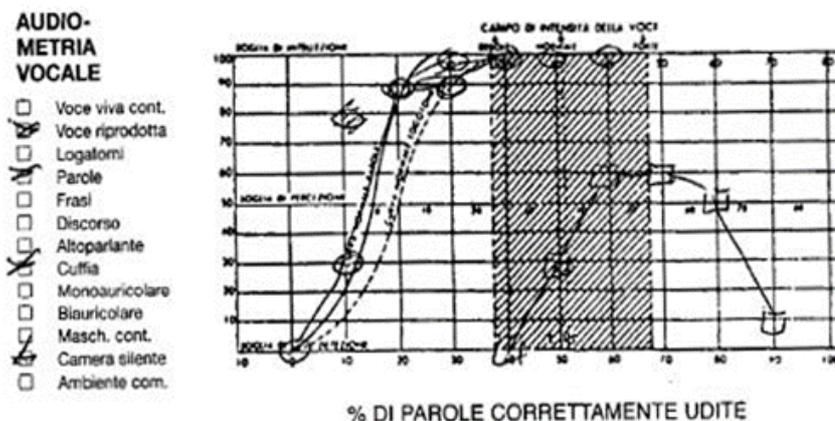


Figura 1.2.2. L'immagine precedente mostra l'audiometria vocale di un paziente con Schwannoma vestibolare sinistro. Si ha un aumento della soglia di detezione e percezione con mancato raggiungimento della soglia di intelligenza.

ABR (Auditory Brainstem Response)

Gli ABR, anche detti potenziali uditivi evocati del tronco encefalico, sono molto utili nel valutare la soglia uditiva nei soggetti non collaboranti come i bambini oppure nel caso si sospetti la presenza di una patologia retrococleare come lo schwannoma vestibolare.

Gli ABR o potenziali uditivi evocati del tronco encefalico sono la rappresentazione elettrofisiologica della risposta del sistema uditivo (dal nervo acustico alla regione sottotalamica) ad uno stimolo acustico. Normalmente la risposta viene ottenuta a seguito della somministrazione tramite l'impiego di cuffie biauricolare di circa 1500-2000 stimoli impulsivi che consistono in stimoli sonori che assumono il carattere di un click (31). La risposta viene poi registrata da elettrodi posti sulla superficie cranica.

Il risultato del test consiste in una serie di onde che vengono numerate da I a VII, ciascuna delle quali corrisponde all'attivazione di un differente tratto della via acustica. In particolare:

- Onda I: componente distale del nervo vestibolare
- Onda II: componente prossimale del nervo vestibolare
- Onda III: lemnisco laterale
- Onda IV: collicolo laterale

- Onda V: collicolo inferiore
- Onda VI e VII: corpo genicolato mediale (34).

Di queste, vengono prese in considerazione i seguenti parametri, che devono essere sempre messi a confronto con quelli dell'orecchio controlaterale:

- Latenza di risposta rispetto alla somministrazione dello stimolo misurata in millisecondi; Generalmente vengono prese in considerazioni le latenze dei maggiori componenti (I, III,V) in quanto le altre onde risultano troppo variabili nella popolazione tanto da precluderne l'uso routinario nel definire eventuali anomalie di risposta
- Latenza degli intervalli I-III, III-V e I-V
- Morfologia dell'onda;

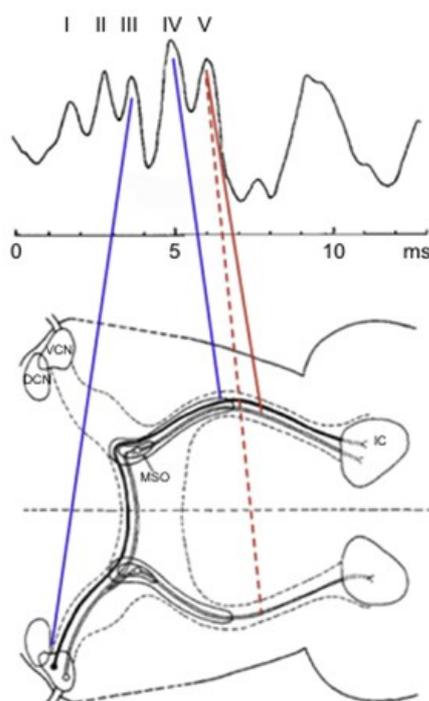


Figura 1.2.3. Rappresentazione di un tracciato ABR con correlazione tra i picchi delle onde e la loro rispettiva localizzazione lungo la via uditiva. Tratto da: trattato di audiologia clinica, Katz, 1994

In presenza di una lesione retrococleare, come lo schwannoma vestibolare si possono riscontrare una serie di alterazioni dei parametri precedenti, quali:

- 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 e differenza interaurale nell'intervallo I-V > 0.2 ms;
- Alterazioni dell'ampiezza dell'onda V (35,36)

Ad oggi, l'analisi degli ABR non è più considerata fondamentale per la diagnosi di SV. Infatti, rispetto alla risonanza magnetica (che rappresenta nella moderna pratica clinica il gold standard diagnostico) l'ABR è gravato da un tasso di falsi negativi che va dal 10 al 30%, soprattutto in presenza di tumori di piccole dimensioni. Tuttavia, esso risulta particolarmente utile nei pazienti che presentano controindicazione alla RMN, i pz anziani o estremamente debilitati e nei casi in cui si voglia effettuare una valutazione preoperatoria per prevedere gli outcome uditivi e quindi la probabilità di conservazione dell'udito (37).

Matrix Test

Il matrix tes, o Matrix Sentence Test, è un test di audiometria vocale adattativa che si basa sull'utilizzo di un rumore di competizione. Ha come obiettivo quello di superare i limiti dell'audiometria tonale e vocale le quali, essendo effettuate nel silenzio, non sono in grado di evidenziare la reale difficoltà di discriminazione del messaggio verbale del soggetto ipoacustico in contesti rumorosi.

Pertanto, le prove vocali con competizione sono indicate non solo in ambito diagnostico ma anche in ambito riabilitativo, al fine di quantificare l'effettiva disabilità in contesti reali, che potrebbe sfuggire con le comuni audiometrie vocali (31,38).

Al paziente viene richiesto di ripetere parole o frasi somministrate all'orecchio affetto, in presenza di rumore di sottofondo. Successivamente le risposte corrette vengono espresse in percentuale e complessivamente andranno a definire una curva dall'andamento sigmoidale all'interno della quale si ricavano la soglia di intellesione e la soglia di percezione. Durante l'esame, viene misurato automaticamente il rapporto segnale/rumore (SNR) necessario per ottenere il 50% delle risposte corrette, il quale poi viene riportato nel grafico.

Il Matrix test può essere effettuato in campo libero o in cuffia, in modalità open set

o closet set. Nella modalità closet set il soggetto è invitato a digitare su un tablet le parole che crede di aver sentito.

Questa modalità è utile quando si ha a che fare con soggetti stranieri che non conoscono l'italiano. L'altra modalità è quella di tipo Open set, in cui il soggetto viene invitato a ripetere le parole/frasi che crede di aver sentito.

I valori normali di riferimento sono:

- 1) SRT50: Speech Reception Threshold (soglia di percezione):
 - Open set: vn = - 6.7 dB
 - Close set: vn = - 7.3 dB (38,39)

Sistemi di classificazione dell'udito

Attualmente esistono in letteratura diversi sistemi di classificazione della funzione uditiva nel paziente affetto da SV. La classificazione attualmente più diffusa è quella proposta nel 1995 dall'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNS), la quale identifica 4 classi (A-D) in base ai valori di:

- PTA (pure tone average): corrisponde media delle soglie uditive dei toni puri per conduzione aerea a 0,5, 1, 2 e 3 kHz.
- SDS (speech discrimination score) (40)

Classe	Pure-tone threshold	Speech discrimination (%)
A	< 30 dB	>70
B	>30 dB, <50 dB	>50
C	>50 dB	>50
D	Any Level	>50

Figura 1.2.4. Classificazione dell'AAO.HNS.

Tuttavia, sono state espresse valide critiche al sistema AAO-HNS, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo del valore soglia corrispondente ai 3000 Hz anziché 4.000 Hz, più frequentemente interessata dal calo uditivo in presenza di SV. In secondo luogo, la classificazione non è sufficientemente raffinata in quanto separa l'udito solo in quattro categorie. Questo sistema aumenta quindi la possibilità di

mancata rilevazione di cambiamenti post-operatori per quanto riguarda i gradi più sottili di perdita dell'udito, migliorando di fatto i risultati della preservazione dell'udito post-operatoria.

Per tanto, la Consensus Conference di Tokyo si è proposta l'obiettivo di migliorare la precedente classificazione attraverso alcune considerazioni:

- Il PTA dovrebbe essere una media di 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz.
- Definizione della classe A con un udito medio di 20 dB PTA e un punteggio di discriminazione vocale massimo dell'80% o superiore,;
- Le classi successive alla A devono essere rese il più lineari possibili, con incrementi dell'SDS del 10% per classi successive.
- Se 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 65% di SDS viene classificato nella classe C (40,41).

Test vestibolari

I test vestibolari comprendono una serie di indagini che risultano complementari alle valutazioni audiometriche e radiologiche nell'iter preoperatorio del paziente con Schwannoma vestibolare. Anche se spesso i pazienti non riportano sintomi vestibolari invalidanti e possono essere completamente asintomatici, eventuale alterazione della funzione vestibolare non può essere esclusa, a causa della presenza di un processo di adattamento centrale e del compenso vestibolare controlaterale rispetto al lato colpito.

I test principali per la valutazione vestibolare includono le prove di funzionalità vestibolare (test calorici), le prove topografiche come VEMPS e vHIT (video Head Impulse Test), la videonistagmografia (VNG), la posturografia e strumenti clinici come il DHI (dizziness handicap inventory).

Prove vestibolari caloriche

Le stimolazioni termiche rappresentano una metodica consolidata per la valutazione del sistema vestibolare, ampiamente utilizzata in ambito clinico grazie alla loro semplicità e costo relativamente basso. Questi test utilizzano uno stimolo

non fisiologico come acqua o aria per indurre un gradiente termico fra i due lati del canale semicircolare orizzontale e determinare così un flusso endolinfatico con conseguente attivazione delle cellule ampollari.

Durante la prova, il paziente è posto in posizione supina, con la testa piegata in avanti di 30° al fine di disporre i canali orizzontali nella posizione verticale ovvero quella di massima eccitabilità che vede il posizionamento delle creste ampollari superiormente. La stimolazione si ottiene con irrigazione continua di 250 cc d'acqua nel condotto uditivo esterno per un tempo di circa 30 secondi. Ciascun orecchio viene stimolato sia con acqua calda (44°) che con acqua fredda (30°) tramite l'impiego di un apposito erogatore. L'intervallo tra una somministrazione e l'altra deve essere di almeno 5 minuti per consentire il ripristino della temperatura di base. Lo stimolo con acqua calda determina l'eccitazione del canale semicircolare orizzontale, mentre l'acqua fredda ha un effetto inibitorio sullo stesso. A seguito di tale stimolazione viene attivato, grazie a fasci nervosi intratroncali di connessione tra i nuclei vestibolari e i nuclei mesencefalici e pontini oculomotori, il riflesso vestibolo-oculare (VOR) che determina la comparsa di un nistagmo registrabile tramite elettro-nistagmografia e/o videonistagmografia.

In condizioni di normalità, il nistagmo batterà verso il lato di iniezione di acqua calda o verso il lato opposto rispetto all'iniezione di acqua fredda. Al termine del test si avranno 4 registrazioni nistagmografiche, una con acqua calda e una con acqua fredda per ciascun orecchio (42,43).

Il test può esitare in tre diverse situazioni:

- Presenza di areflessia e quindi assenza di nistagmo
- Presenza di iporeflessia: Essa si ha quando c'è una differenza in termini di funzionalità vestibolare tra un labirinto e il controlaterale, fenomeno che prende il nome di predominanza labirintica (LP); Jongkees fu il primo a pubblicare una formula per calcolare l'LP e ha stabilito che è sensato parlare di LP quando la differenza nella risposta nistagmografica differisce per più del 20% da un lato all'altro. I tumori dell'VIII nervo cranico, tra cui lo Schwannoma vestibolare, rappresentano una delle cause più comuni di disfunzione vestibolare unilaterale, insieme alla neurite vestibolare e alla malattia di Meniere. Talvolta, in presenza di lesioni centrali, l'LP può essere

accompagnata dalla presenza di predominanza direzionale (DP), intesa come tendenza ad un aumento dell'intensità del nistagmo in direzione controlaterale alla lesione. Questo fenomeno si è osservato in pazienti giovani durante il processo di compenso vestibolare. Quando invece l'iporeflessia è simmetrica, devono essere sospettate cause sistemiche come l'utilizzo di farmaci ototossici, malattie sistemiche o neurodegenerative.

- Presenza di nistagmo simmetrico: è indice di funzione vestibolare normale (44).

V-HIT

Il v-HIT (Video Head Impulse Test) è un test che permette di testare la funzionalità di ciascun canale semicircolare mediante lo studio del riflesso vestibolo-oculare e l'identificazione di eventuali movimenti saccadici overt e covert indotti dall'attivazione delle creste ampollari del canale semicircolare stimolato.

Il paziente viene posizionato a circa 1,5 m da un obiettivo posto frontalmente e viene dotato di occhiali di Frenzel (occhiali in grado di inibire la fissazione), appositamente forniti di una videocamera ad alta frequenza di registrazione, la quale è collegata ad un software in grado di riconoscere e seguire il bulbo oculare nei suoi movimenti. Al paziente viene chiesto di mantenere lo sguardo fisso sull'immagine mentre l'operatore, posizionato dietro il paziente, somministra al capo del paziente gli "head impulse", ovvero movimenti angolari rapidi (150-200 millisecondi) ed imprevedibili di circa 10°-20° nei piani in cui giacciono i vari canali semicircolari che, di volta in volta, vengono stimolati singolarmente (43). Tali "head impulse", in condizioni fisiologiche, provocano l'attivazione del VOR, il quale, determinando il movimento del bulbo oculare in direzione opposta rispetto al movimento somministrato, permette il mantenimento dello sguardo su un punto fisso. Il recupero determinato dall'attivazione del riflesso è chiamato guadagno del VOR ed è rappresentato dal software in un grafico velocità-tempo.

Nel momento in cui una o più delle componenti anatomo funzionali che entrano in gioco nel VOR risultano compromesse, il guadagno del VOR sarà insufficiente per mantenere la mira durante tutto lo svolgimento dell' "head impulse". Si registrano così uno o più movimenti saccadici dell'occhio che permettono di riposizionare la

mira sulla fovea retinica, tornando così alla fissazione dell'immagine. Queste saccadi, registrate dalla videocamera e riportati su uno specifico grafico velocità tempo, rappresentano il principale reperto disfunzionale di questo test.

Si sottolinea come a partire dalle alterazioni rilevati, si possono ottenere anche informazioni specifiche riguardo la localizzazione del processo patologico. Ad esempio, in caso di compromissione del nervo vestibolare inferiore, reperti disfunzionali saranno maggiormente rilevati nello studio del VOR a livello del canale semicircolare posteriore dato che quest'ultimo è l'unico ad essere innervato dal nervo vestibolare inferiore (45,46).

VEMPS

I c-VEMPs (cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials) e gli o-VEMPs (ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials) sono due tipi di potenziali evocati vestibolari miogenici utilizzati per valutare la funzione del sistema vestibolare.

Il c-VEMPS (cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials) è un test che permette di valutare elettivamente la funzionalità delle strutture nervose che entrano in gioco nella genesi del riflesso vestibolo-collico. Tale riflesso si attiva dopo stimolazione del sacculo il quale, a seguito di ciò, invia tramite il nervo vestibolare inferiore impulsi nervosi diretti ai nuclei vestibolari. Questi ultimi, inviano l'impulso al nucleo ambiguo bulbare dal quale originano fibre somato-motrici che decorrono con i nervi misti ed in particolare con il nervo accessorio spinale (XI). L'effetto sarà pertanto quello di una contrazione del ventre muscolare dello sternocleidomastoideo verso il lato vestibolare stimolato (risposta ipsilaterale). Il sacculo ha un certo grado di sensibilità a stimoli sonori di bassa frequenza ed alta intensità. Sfruttando questa caratteristica è possibile attivare il riflesso vestibolo-collico somministrando al paziente, attraverso una cuffia, click acustici di breve durata (100 millisecondi), alta intensità (95-100 dB) e bassa frequenza (5 Hz). Le alterazioni bioelettriche evocate a livello muscolare, infine, sono registrate mediante elettrodi posizionati sui ventri di tali muscoli. Il reperto fisiologico è la comparsa sul tracciato elettromiografico di due picchi precoci chiamati P13 (positivo a 13 millisecondi dal click acustico) ed N23 (negativo a 23 millisecondi dal click acustico). Alterazioni di ampiezza e/o di latenza nella comparsa di tali

picchi elettromiografici sono reperti di deficit a carico delle strutture che prendono parte al riflesso vestibolo-collicolare, tra le quali vi è il nervo vestibolare inferiore, sede di insorgenza della maggior parte dei neurinomi dell'acustico (47,48).

I Potenziali Evocati Vestibolari Miogenici Oculari (o-VEMP) sono nati come test aggiuntivo per lo studio della funzionalità vestibolare. Originano prevalentemente dall'attività dell'utricolo e riflettono l'attivazione della muscolatura estrinseca oculare, in particolare del muscolo obliquo inferiore (IO). Essi sono infatti utilizzati per valutare la funzionalità del sistema vestibolare, concentrandosi sulla funzionalità del nervo vestibolare superiore, e del riflesso vestibolo-oculare. Questo riflesso è mediato dalle vie vestibolari e coinvolge muscoli extraoculari come il muscolo obliquo inferiore e il retto inferiore (49).

Caratteristica	c-VEMPs (cervical VEMPs)	o-VEMPs (ocular VEMPs)
Muscoli coinvolti	Muscolo stemocleidomastoideo (SCM)	Muscoli extraoculari, in particolare il muscolo obliquo inferiore (IO)
Stimolazione utilizzata	Click o tone burst a bassa frequenza	Tone burst a 500 Hz, stimoli ripetitivi
Modalità di registrazione	Paziente ruota la testa o la solleva per mantenere il muscolo in tensione	Paziente guarda verso l'alto mantenendo il capo fermo
Tipo di risposta	Ipsilaterale: complesso positivo (p13) seguito da onda negativa (n23)	Eccitatoria crociata: onda negativa con latenza di circa 10 ms (n10)
Vie anatomiche	Riflette la funzionalità del sacculo e del nervo vestibolare inferiore	Vie sacculo-oculari e utriculo-oculari, funzione dell'utricolo e del nervo vestibolare superiore

Immagine 1.2.5. Tabella riassuntiva caratteristiche o-VEMPS e c-VEMPS.

La registrazione avviene tramite elettrodi di superficie posizionati inferiormente agli occhi, con il paziente in sguardo verso l'alto. Questo posizionamento facilita una migliore ampiezza del segnale, grazie all'aumentata attività tonica del muscolo orbicolare inferiore e alla sua vicinanza agli elettrodi di registrazione. È fondamentale che il paziente mantenga costante la contrazione muscolare durante l'intera durata della stimolazione per garantire risultati affidabili e validi dal punto di vista elettrofisiologico. Per quanto concerne gli o-VEMPs, l'aspetto che maggiormente li differenzia dalle risposte colliche è la presenza di una risposta crociata eccitatoria, caratterizzata da una serie di picchi a polarità positiva e negativa la cui espressione principale è l'onda negativa a latenza di circa 10 ms (n10 o n1) rilevabile in corrispondenza del lato controlaterale a quello stimolato. Questa risposta, rilevabile quindi a livello dei muscoli dell'occhio controlaterale, può essere evocata da stimolazioni acustiche sia per VA che per VO ed è mediata verosimilmente da vie sacculo-oculari ed utricolo-oculari rispettivamente (50,51). Nonostante la crescente adozione degli o-VEMP negli ultimi anni, esistono ancora sfide nella standardizzazione della metodologia, soprattutto per quanto riguarda la stimolazione meccanica. Tuttavia, gli o-VEMP rappresentano uno strumento insostituibile e affidabile per lo studio della funzionalità maculare, con importanti implicazioni cliniche per la diagnosi e il trattamento delle disfunzioni vestibolari.

Posturografia

La posturografia computerizzata è un esame che permette di valutare quantitativamente l'oscillazione posturale attraverso l'impiego di una pedana computerizzata dotata di sensori di pressione, interfacciata con un computer che risponde a precise norme internazionali di costruzione, sensibilità e taratura. Viene utilizzata per lo studio della postura, valutando la distribuzione delle forze verticali sul piano di appoggio e serve a stabilire se la postura del paziente rientra nei limiti della normalità. La posturografia computerizzata anche se non permette di diagnosticare e differenziare i disturbi dell'equilibrio, è utile per il loro inquadramento, e per monitorarne l'evoluzione e il potenziale recupero (52).

A seconda delle condizioni in cui la postura del soggetto viene testata, è possibile classificare le tecniche posturografiche in due grandi categorie:

- Posturografia statica: valuta quantitativamente l'oscillazione posturale, attraverso l'impiego di una piattaforma di forza fissa, che misura le tre componenti della reazione vincolare al terreno ed i movimenti rispetto ai tre assi, per un soggetto che si trova fermo in posizione eretta sopra di essa.
- Posturografia dinamica: la postura spontanea viene perturbata da stimoli esterni imprevisti, allo scopo di valutare il contributo apportato dal sistema sensoriale visivo, vestibolare e somatosensoriale al recupero della postura iniziale. Consente di studiare il controllo degli adeguamenti posturali alle variazioni della base di appoggio e consente, inoltre, di trarre informazioni riguardo le strategie utilizzate dal paziente per mantenere la stazione eretta in situazioni destabilizzanti (53).

DHI (dizziness handicap inventory)

Il DHI è un insieme strutturato di domande corredato da possibili risposte e rappresenta uno strumento fondamentale per la raccolta dati e informazioni che non emergono o non possono essere misurati con gli esami strumentali. Vengono utilizzati nella pratica clinica con lo scopo di migliorare la diagnosi, la riabilitazione e le aspettative del paziente. Il Dizziness Inventory Handicap (DHI, 1990) è un test costituito da 25 domande a risposta multipla e classifica le risposte secondo tre differenti aspetti: funzionale, emozionale e fisico. Il test quantifica l'impatto della vertigine sulla vita quotidiana valutando l'invalidità affettiva percepita dal paziente. Il DHI è un questionario standardizzato ad elevata consistenza interna ed elevata riproducibilità, ampiamente utilizzato in tutto il mondo per valutare l'impatto della vertigine sulla qualità di vita del paziente. Dei tre sottogruppi di domande, due prevedono 9 item ciascuno, che indagano rispettivamente sull'impatto emotivo (DHI-E) e funzionale (DHI-F) che la vertigine o il disequilibrio ha sulla vita del paziente; il terzo sottogruppo contiene invece 7 item che valutano l'impatto fisico (DHI-Fi). Nel DHI, il paziente deve rispondere "sì", "talvolta", o "no" a ciascuna domanda, venendo assegnato alle risposte un punteggio di 4, 2, e 0 rispettivamente. Il punteggio totale ottenuto (DHI-TS) può variare da 0 a 100, corrispondendo al più alto score il più alto grado di handicap (54).

Videonistagmografia (VNG)

La videonistagmografia (VNG) è uno strumento diagnostico avanzato utilizzato per registrare e analizzare i movimenti oculari nei pazienti con sospetta disfunzione vestibolare. La VNG impiega occhiali specifici, noti come occhiali di Frenzel, che inibiscono la fissazione visiva e sono dotati di telecamere a infrarossi per tracciare la posizione della pupilla, generando un tracciato dettagliato del movimento oculare. Rispetto alla tradizionale elettroonistagmografia (ENG), che utilizza elettrodi posizionati nella zona periculare per misurare il potenziale corneoretinico (CRP), la VNG presenta diversi vantaggi:

- Permette l'osservazione in tempo reale del nistagmo (Ny) e la misurazione dei parametri quantitativi ad esso correlati, quali ampiezza, latenza e velocità;
- Consente la registrazione video, facilitando la documentazione e la revisione successiva;
- Rileva eventuali movimenti torsionali degli occhi, aiutando nella diagnosi di condizioni come la vertigine parossistica posizionale benigna (BPPV)(49).

Attualmente, la VNG viene generalmente utilizzata per la registrazione delle prove caloriche, eseguite nella maggior parte dei casi con la tecnica di Fitzgerald-Hallpike, la più diffusa a livello internazionale. Questo test è impiegato per valutare la funzionalità labirintica di ciascun orecchio separatamente, attraverso la stimolazione o soppressione del sistema vestibolare mediante l'introduzione di uno stimolo caldo (stimolazione) o freddo (soppressione) nel condotto uditivo esterno. Il trasferimento termico attraverso la membrana timpanica modifica la densità dell'endolinfa nel labirinto ipsilaterale, causando la deflessione della cupola e risultando nella stimolazione o soppressione del percorso afferente vestibolare.

Durante il test il paziente viene posto in posizione supina con il capo flesso di 30°, in modo che il canale semicircolare laterale diventi orizzontale. Questa tecnica prevede l'irrigazione separata dei condotti uditivi esterni con 250 cc di acqua a 44°C (stimolazione calda) e poi a 30°C (stimolazione fredda). Ciascuna irrigazione dura 40 secondi e tra un'irrigazione e l'altra devono passare almeno 5 minuti. Il primo lato irrigato a 30°C deve essere quello irrigato per ultimo a 44°C. Il nistagmo

solitamente inizia a comparire prima della fine dell'irrigazione e raggiunge il suo massimo tra 60 e 90 secondi dall'inizio della stimolazione.

Un software specializzato viene poi utilizzato per la valutazione quantitativa del nistagmo. Nello specifico, per la valutazione dell'iporiflessività vestibolare unilaterale e la predominanza direzionale labirintica vengono applicate le formule di Jongkees. Il risultato delle formule è espresso come percentuale della risposta totale. Le formule devono essere applicate alla velocità angolare della fase lenta (VAFL) massima e sono considerate patologiche le risposte che mostrano una prevalenza labirintica (PL) superiore al 22% ed una predominanza direzionale (PD) superiore al 28%. Nel deficit vestibolare monolaterale, come può verificarsi in presenza di schwannoma vestibolare, si evidenzia l'ipo-areflessia monolaterale. In questo caso, se la PL e la PD sono patologiche, il test indica una lesione periferica non compensata. Se invece la PL è patologica e la PD è normale, significa che il deficit labirintico è compensato (55,56).

Diagnostica per immagini

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica rappresenta la metodica più sensibile nella valutazione della patologia della regione dell'APC e del CUI, consentendo l'identificazione di tumori anche di piccole dimensioni e la valutazione dei rapporti della massa con le strutture neuro-vascolari. Essa rappresenta la metodica radiologica di scelta in presenza di sospetto di VS.

Il protocollo di risonanza magnetica secondo l'EANO guideline del 2020 per la diagnosi di SV include l'esecuzione di sequenze standard pesate in T1 (senza e con somministrazione di mezzo di contrasto), sequenze pesate in T2, sequenze T2 FLAIR (fluid attenuated inversion sequences) e diffusion weighted imaging (DWI) (57).

In linea generale, nelle sequenze T2 gli schwannomi vestibolari si presentano come lesioni iso-iperintense rispetto al parenchima cerebrale circostante ed ipointense rispetto al liquor cefalorachidiano (LCR), il quale appare bianco.

Tra le sequenze T2 pesate di maggior interesse si ricordano:

- T2 STAR: permettono di rilevare eventuali depositi di calcio o di emosiderina in grado di indurre suscettibilità magnetica. Essi sono espressione di ripetute microemorragie a carico dei vasi aberranti che caratterizzano la neoplasia. Queste manifestazioni sono rare ma sono tipiche degli SV e possono essere utili nella diagnosi differenziale;
- T2 3D CISS (constructive interferenze in steady state) e T2 DRIVE: permettono di ottenere immagini a strati di spessore sub-millimetrico consentendo di dimostrare la presenza di piccolissimi SV. Essi risultano visualizzabili come difetti di riempimento a segnale ipointenso rispetto all'iperintensità del liquor circostante. Inoltre, le sequenze CISS o DRIVE mirate allo studio del canale acustico interno (CUI), permettono di studiare il decorso e morfologia del nervo dalla sua emergenza dal ponte al fondo del CUI, evidenziando eventuali anomalie (7,58).

Nelle sequenze T1 pesate senza mdc, di contro, il neurinoma dell'acustico appare generalmente iso o ipointenso rispetto al parenchima encefalico ma, nelle sequenze contrastate, mostra un evidente enhancement che lo rende iperintenso rispetto al tessuto cerebrale sano adiacente. L'enhancement post-contrastografico è nella maggior parte dei casi omogeneo, tuttavia può presentarsi disomogeneo e con un pattern cistico in presenza di lesioni voluminose (59,60).



Tomografia computerizzata (TC)

La tomografia computerizzata ha un ruolo complementare nella valutazione dello SV. È una metodica che presenta bassa risoluzione per lo studio dei tessuti molli ma alta risoluzione per lo studio delle strutture ossee.

Pertanto, fornisce utili informazioni preoperatorie sull'anatomia chirurgica della base cranica.

Ad esempio, è utile per definire il grado di pneumatizzazione della mastoide che se elevato si associa ad un maggior rischio di liquorrea post operatoria (58).

Inoltre, può essere utile nella diagnosi differenziale con lesioni osteolitiche presenti a livello dell'APC.

Diagnosi differenziale

Figura 1.2.6. Sequenza assiale di RM tronco-encefalica con mdc pesata in T1 in paziente con voluminoso neurinoma dell'acustico sinistro (96).

Gli Schwannomi vestibolari, sono le lesioni più comuni dell'APC con un'incidenza del 60-90%. Gli altri tumori più comuni sono i meningiomi, gli epidermoidi e gli schwannomi non vestibolari.

Meningiomi

I meningiomi costituiscono fino al 26% delle neoplasie intracraniche primitive e nel 5-10% dei casi sono localizzati nell'angolo ponto-ccerebellare. Hanno un picco di incidenza intorno alla quinta decade di vita e sono maggiormente prevalenti nel sesso femminile. Dal punto di vista atomo-patologico, l'80-90% di questi tumori è benigno (grado I dell'OMS) e la maggior parte è di tipo meningioteliale (61).

Sebbene il coinvolgimento del CUI sia un segno caratteristico degli SV, esso può essere riscontrato anche nel meningioma. L'interessamento meningiomale del CUI si presenta in due forme: meningioma che origina veramente nel CUI e meningioma che si estende al CUI da una sede adiacente. Mentre la prima forma è molto rara, la seconda è relativamente comune. La diagnosi differenziale con Schwannoma

vestibolare, non può basarsi sulla clinica in quanto essa risulta sovrapponibile. Infatti, in entrambe le neoplasie possono esserci ipoacusia, acufeni, cefalea e neuropatia trigemino-facciale.

Pertanto, l'imaging risulta fondamentale nella diagnosi differenziale in quanto permette di evidenziare alcuni aspetti rilevanti nel distinguere le due patologie. Ad esempio:

- I meningiomi dell'APC sono più eccentrici rispetto al meato acustico interno e presentano una base durale ampia che forma un angolo ottuso con la componente ossea. Invece, l'angolo formato dagli SV è tipicamente acuto;
- I meningiomi non si estendono quasi mai al fondo del condotto uditivo interno e presentano caratteristiche di segnale alla RMN isointense rispetto al parenchima circostante. Inoltre, la captazione del mdc è più rapida oltre ad essere più omogenea;
- I meningiomi possono accompagnarsi ad un ispessimento della dura madre, non presente negli SV;
- I meningiomi possono presentare delle calcificazioni fino nel 20% dei casi (58,62)

Altre lesioni meno frequenti dell'APC e del CUI sono cisti epidermoidi, cisti aracnoidee, paragangliomi, tumori del sacco endolinfatico, emangiomi, emangioblastomi, cordomi, condrosarcomi, lipomi, metastasi intracraniche.

Stadiazione

Sono stati proposti diversi sistemi di classificazione a seconda delle dimensioni della neoplasia e dei suoi rapporti con le strutture dell'orecchio interno e/o dell'angolo ponto-cerebellare (57).

Classificazione di Tokyo

E' una classificazione basata sulla dimensione extrameatale, secondo quanto stabilito durante il Consensus Meeting sui Sistemi di Reportistica dei Risultati nel Neuroma Acustico (63).

Dimensioni	Categoria	Grado
1-10 mm	Small	Grado 1
11-20 mm	Medium	Grado 2
21-30 mm	Moderately Large	Grado 3
31-40m	Large	Grado 4
≥ 40 mm	Giant	Grado 5

Figura 1.2.7. Classificazione di Tokyo.

Classificazione secondo Koos

Rappresenta ad oggi uno dei sistemi di classificazione più usato il quale stratifica i tumori sulla base della loro estensione intra ed extrameatale e degli effetti compressivi a livello del tronco encefalico dovuti alla neoplasia.(64) Fu inizialmente pubblicata nel 1998 ma ne è stata attestata l'affidabilità solo recentemente tramite uno studio condotto da Erickson et al del 2019 (65). Le sottoclassi individuate dalla classificazione di Koos sono le seguenti (immagine 1):

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

Sistema di Hannover

È un altro sistema di classificazione che presenta più sottocategorie rispetto al precedente. Fu pubblicato nel 1997. Prevede le seguenti sottoclassi:

- T1: neoplasia intrameatale pura
- T2: neoplasia intra-extra meatale
- T3a: neoplasia aggittante nella cisterna cerebellare
- T3b: neoplasia che raggiunge il tronco
- T4a: neoplasia che comprime il tronco

- T4b: severa dislocazione del tronco e compressione del IV ventricolo (7,64).

Topodiagnostica e nervo di origine

L'identificazione del nervo di origine del tumore nei pazienti affetti da neurinoma dell'acustico (VS) è di fondamentale importanza, soprattutto per la scelta più appropriata della strategia intraoperatoria di rimozione microchirurgica dei VS di piccole dimensioni. Infatti, incidere la capsula e iniziare il debulking intracapsulare del tumore in corrispondenza del nervo di origine permetterebbe un migliore preservazione delle strutture circostanti come le strutture vascolari e il piano aracnoideo, facilitando la successiva elevazione della capsula e la dissezione dal tronco encefalico e dal nervo facciale. Questi elementi favorirebbero la preservazione del nervo cocleare e quindi dell'udito in casi selezionati, cioè nei pazienti con VS piccoli e con udito preoperatorio socialmente utile. Anche nei VS di dimensioni maggiori, iniziare la dissezione dalla branca vestibolare di origine consente un miglior controllo del piano aracnoideo che circonda il nervo facciale. Negli ultimi anni, alcuni studi hanno cercato di predire la branca d'origine del tumore attraverso una serie di test preoperatori. In particolare, lo studio condotto da Francesca Cianfrone et Al. nel 2022 (42) ha tentato di individuare il nervo di origine sulla base dei potenziali miogenici vestibolari evocati preoperatori (VEMPs), sui test di stimolazione calorica e audiometria tonale in un gruppo selezionato di 26 pazienti.

Nello specifico:

- I test calorici sono stati utilizzati per stimare la funzione del nervo vestibolare superiore (SVN), che innerva il canale semicircolare orizzontale, il canale anteriore e l'utricolo ed è responsabile della risposta calorica.
- I test dei potenziali miogenici evocati vestibolari (cVEMP) riflettono il riflesso sacculocollico e sono stati utilizzati per valutare la funzione del nervo vestibolare inferiore (IVN), che innerva i canali semicircolari posteriori e il sacculo.

Secondo quanto affermato dagli autori, la combinazione di entrambi i test permette

di discriminare tra la funzione della branca nervosa superiore e quella inferiore. Nei pazienti con nistagmo rilevabile alla stimolazione calorica e assenza di cVEMPs, la branca di origine era l' IVN. Nei casi con presenza di cVEMPs e assenza di risposte alla stimolazione calorica, la branca di origine era invece il SVN. La branca nervosa ipotetica di origine del tumore, in questa serie di pazienti si è vista coincidere con quella effettivamente riscontrata in sede intraoperatoria fino al 92% dei casi (46,66).

Altri studi, tra cui quello condotto da Gi-Sung Nam et Al (67), hanno identificato il vHIT (video Head Impulse Test) come una delle possibili indagini preoperatorie in grado di fornire informazioni sul nervo di origine, in modo complementare ai cVEMPs.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi con una popolazione più ampia, studi prospettici di coorte e controlli in doppio cieco per confermare questi risultati che si rivelerebbero molto utili nell'aiutare il neurochirurgo ad approcciare meglio la dissezione, conoscendo preventivamente l'origine del nervo stesso.

Strategie terapeutiche

Le opzioni terapeutiche nel paziente affetto da schwannoma vestibolare sono principalmente tre:

- Approccio “scan and wait”, basato sulla condotta di osservazione;
- Exeresi chirurgica;
- Radioterapia stereotassica (68).

Ad oggi non esistono delle linee-guida di trattamento condivise, soprattutto a causa della rarità della patologia, che rende difficile condurre degli studi prospettici randomizzati con casistiche ampie. Ciascuna scelta terapeutica deve quindi essere sempre discussa e condivisa con il paziente. Tra i parametri più importanti da considerare per la scelta dell'approccio terapeutico figurano:

- Caratteristiche della neoplasia: dimensione, sede, pattern di crescita;
- Caratteristiche del paziente: età, presenza di comorbidità, performance status, aspettative;

- Manifestazioni cliniche: grado di ipoacusia, presenza di vertigini, presenza di altri sintomi invalidanti (68).

In passato, il controllo di malattia e la conservazione della vita erano gli obiettivi primari del trattamento degli SV, ma con i progressi delle tecniche diagnostiche (che permettono di identificare tumori di piccole dimensioni) e chirurgiche, gli scopi della terapia si sono evoluti. Ad oggi l'obiettivo principale del trattamento per i tumori di dimensioni medio-piccoli è la preservazione della funzione del nervo facciale e del nervo cocleare, a fronte di una minima morbidità intra e peri operatoria.

Per gli SV grandi (> 2 cm di diametro in APC) la strategia primaria di trattamento è in genere quella chirurgica per via trans-petrosa (translabirintica o translabirintica allargata) o per via retrosigmoidea; la radioterapia (RT) è praticata come alternativa in tumori fino a circa 2.5 cm, in relazione all'età del paziente, alle comorbidità e alle scelte istituzionali. Per i tumori di medie e piccole dimensioni le scelte terapeutiche invece sono più varie, e devono tenere in considerazione le caratteristiche del tumore e del paziente sopra elencate. Uno schema semplificato di quelle che sono gli orientamenti di trattamento presso il nostro Istituto è riassunto nella tabella sottostante.

Diametro in APC (mm)	Criteri di orientamento	Trattamento
≤10	Buon udito (< 30 dB, > 70% SDS, ABR normale o leggermente modificato); In caso di rischio chirurgico/ riluttanza a sottoporsi a chirurgia Udito compromesso (> 30 dB, < 70% SDS, ABR molto alterato)	HPS o osservazione* Osservazione* Osservazione* o chirurgia translabirintica + eventuale impianto cocleare
10-25		Chirurgia o radioterapia
>25		Chirurgia

*in caso di crescita del tumore si propone trattamento attivo

Wait and Scan

L'approccio wait and scan corrisponde al trattamento conservativo dello schwannoma vestibolare e consiste nel sottoporre i pazienti ad esami di imaging (in particolare RM con gadolinio) a cadenza regolare, allo scopo di identificare l'eventuale crescita del tumore (7). Questo approccio conservativo trova il suo razionale nell'ipotesi che molti neurinomi rimangano stabili nel tempo e che il paziente sottoposto ad osservazione conservi una sufficiente funzionalità uditiva nonostante la persistenza della massa, senza essere sottoposto all'invasività di un trattamento attivo (chirurgico o radioterapico).

Tuttavia, sebbene in passato fosse stato affermato che la maggior parte dei tumori, soprattutto se intrameatali alla diagnosi, non cresce (69), i risultati di recenti studi che hanno seguito il follow-up di un ampio pool di SV per lungo tempo, riportano come dopo 5 anni il 74-77% delle masse sia cresciuto e come questa percentuale aumenti fino al 95% dopo 10 anni. Inoltre, i dati sulla preservazione dell'udito mostrano come la persistenza della massa porti inevitabilmente alla degradazione della funzione uditiva: dopo 4 anni il 60% presenta un deficit maggiore rispetto alla diagnosi, mentre a 5 anni fino al 96% dei pazienti mostrano un peggioramento audiologico.

Questi dati, insieme al miglioramento delle tecniche chirurgiche e radioterapiche che garantiscono una minore morbilità post-operatoria, spiegano perchè oggi l'approccio "wait and scan" sia praticato meno e si tenda invece ad aggredire precocemente queste neoformazioni, per rimuoverle finché sono piccole e hanno recato poco danno al sistema audiovestibolare. Può essere sensato invece osservare piccoli tumori (<10 mm in APC) che al momento della diagnosi abbiano già causato una grave perdita uditiva (classe Tokyo \geq C).

Nello studio condotto da Martin et Al, che si propone di istituire un protocollo per trattamento conservativo dello schwannoma vestibolare, viene riportato come un eventuale accrescimento della neoplasia si manifesta di solito entro i primi 3 anni dalla presentazione. Sulla base di tale affermazione è stato proposto un protocollo

di osservazione che prevede un iniziale monitoraggio tramite RMN ogni 6 mesi per i primi due anni, per poi avere una cadenza annuale fino al quinto anno. Dopodiché, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a scansione ogni 5 anni con un follow-up a vita. (70). Considerando la lenta crescita del tumore (cresce mediamente di 1,2 mm all'anno, con un intervallo tra 0,4 e 2,9 mm), presso il nostro Istituto viene effettuata una prima RM a 6 mesi dalla diagnosi e poi ogni 12 mesi. Durante questo periodo può essere utile ripetere anche i test audiovestibolari, per valutare l'andamento dei deficit a carico di questi sistemi. Bisogna sottolineare che in linea generale è difficile prevedere il pattern di accrescimento dello schwannoma vestibolare in quanto esso non è correlato a fattori specifici come l'età del paziente, il sesso o le caratteristiche radiologiche. Fa eccezione l'aspetto cistico identificato all'imaging, che risulta essere un indicatore di un tasso di crescita elevato.

In caso di riscontro di una crescita in corso di osservazione, si può valutare con il paziente il passaggio ad un trattamento attivo, chirurgico o radioterapico.

Radioterapia e Radiochirurgia

Ad oggi le due tecniche radioterapiche utilizzate per trattare lo schwannoma vestibolare sono: la radiochirurgia stereotassica (SRS) e la radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) (71).

L'SRS è una metodica ben consolidata che consiste nella somministrazione in un unico tempo di elevate dosi di radiazioni ionizzanti. Queste vengono somministrate in modo estremamente localizzato e preciso al fine di limitare il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti. Ciò differenzia l'SRS dalla radioterapia convenzionale, che utilizza un più ampio campo di radiazione e necessita di più somministrazioni, aumentando il rischio di danno ai tessuti sani adiacenti (71,72). Ad oggi, studi hanno dimostrato che le dosi di radiazioni gamma che garantiscono un buon controllo dell'espansione tumorale e limitano gli effetti collaterali a carico delle strutture circostanti siano quelle comprese tra 12 e 14 Gy. SRS permette un tasso di controllo della crescita tumorale compreso tra il 93% e il 100% nei pazienti trattati con Gamma Knife (73) e Chopra et al. (2007), in seguito ad un follow up di 10 anni, riportano che solo nel 2% dei casi è stato necessario un ulteriore intervento

terapeutico a causa dell'aumento delle dimensioni della massa. Si segnala un possibile aumento transitorio di dimensioni entro i primi 3 anni dal trattamento; esso non è indicativo di progressione della malattia, non necessita di terapia e di solito regredisce spontaneamente; in rari casi si stabilizza ad un volume maggiore di quello pre-trattamento. In circa il 2-5% dei trattati lo SV continua a crescere: in questo caso si può pensare di ripetere la SRS o programmare un intervento chirurgico.

Per quanto riguarda gli effetti della SRS sul sistema uditivo, il livello di conservazione dell'udito post-trattamento varia e dipende da diversi fattori, tra cui il livello uditivo pre-trattamento e le dimensioni del tumore. Altri fattori rilevanti includono l'età del paziente, la dose somministrata, l'irradiazione delle strutture dell'orecchio interno e il volume totale cocleare. Uno studio di Hideyuki Kano et al. (2009) ha rilevato un migliore outcome uditivo con dosi alla coclea inferiori ai 4 Gy, con una buona conservazione dell'udito nel breve termine. L'SRS può comportare rischi di compromissione della funzione dei nervi faciale e vestibolare, con i principali fattori predittivi del deficit legati alle dimensioni del tumore e alla dose di radiazioni utilizzata. Le dosi attualmente somministrate, comprese tra 12 e 13 Gy, presentano un rischio di deficit del nervo facciale pari all'1% e di disfunzione trigeminale dell'1,8%.

Un'alternativa alla SRS è la FSRT, che prevede la suddivisione della dose di radiazioni in più somministrazioni, limitando il danno ai tessuti sani e aumentando l'effetto terapeutico sul tessuto tumorale. Il frazionamento della dose permette di intercettare una maggior quota di cellule tumorali nella fase radiosensibile del ciclo cellulare. Studi comparativi tra SRS e FSRT mostrano risultati sovrapponibili per quanto riguarda la preservazione della funzione uditiva e il controllo della crescita tumorale.

Quindi, le metodiche stereotassiche, sia radiochirurgiche con raggi gamma SRS e stereotassiche multifrazionate FSRT, risultano più efficaci nel minimizzare il danno ai nervi faciale e trigemino rispetto alla radioterapia convenzionale.

Chirurgia

Esistono vari approcci chirurgici che possono essere utilizzati per la resezione chirurgica dello schwannoma vestibolare. La scelta viene effettuata in base a numerose caratteristiche, tra cui si ricordano le caratteristiche del paziente (età, comorbidità), lo stato clinico dello stesso (presenza di ipoacusia, sintomatologia vestibolare), le caratteristiche della neoplasia (estensione, localizzazione) e l'esperienza del chirurgo che dovrebbe procedere all'intervento. Infatti, come riporta lo studio condotto da Scherwood et Al. l'abilità del chirurgo influenza fortemente l'outcome post-operatorio e per tanto questo tipo di neoplasia dovrebbe essere trattata in centri ad alto volume. (57,74)

La chirurgia è l'unica strategia terapeutica per il neurinoma dell'acustico che permette di ottenere l'exeresi completa della massa. Per far ciò può avvalersi di diverse vie di accesso, ciascuna con le proprie indicazioni, che permettono di raggiungere differenti obiettivi; le più utilizzate sono:

- Approccio della fossa cranica media (FM);
- Approccio translabyrinthico (TL);
- Approccio retrosigmoidale (RS).

La conservazione dell'udito naturale (hearing preservation surgery, HPS) è possibile solo con gli approcci della fossa cranica media e retrosigmoidale, poiché non prevedono la fresatura delle strutture dell'orecchio interno. La chirurgia translabyrinthica è invece di tipo ablativo, in quanto prevede la fresatura del labirinto posteriore; tuttavia permette di riabilitare la funzione uditiva del lato operato tramite un impianto cocleare.

Le complicanze della chirurgia e la relativa frequenza per gli approcci descritti sono riportate in Tabella. I dati presentati derivano da una revisione della letteratura condotta da Shaheryar et Al del 2012 che ha confrontato gli esiti tra i vari approcci (75). Da questa analisi emerge che l'approccio alla fossa cranica media sembra essere il più sicuro per la conservazione dell'udito nei pazienti con tumori di dimensioni ridotte. Invece, l'approccio retrosigmoidale, appare il più efficace per la conservazione del nervo facciale, ma è associato a un rischio maggiore di dolore postoperatorio e perdita di liquido cerebrospinale. Infine, l'approccio

translabirintico, a differenza dei precedenti, si associa alla perdita completa dell'udito conseguente alla fresatura del labirinto, risultando quindi utile per i pazienti con tumori di grandi dimensioni e udito preoperatorio scarso.

Complicanza (%)	Approccio			p-value
	FCM	RS	TL	
Disfunzione nervo facciale*	3-17	4-30	11-42	<0.001
Liquorrea	5.3	10.3	7.1	0.001
Cefalea post-operatoria	8.0	17.3	0.0	<0.001
Complicanze neurologiche maggiori	2.4	1.8	2.6	0.513
Altre disfunzioni dei nervi cranici	0.0	2.8	1.2	0.475
Mortalità	0.0	0.3	1.3	0.345

Come evidenziato in tabella, nel contesto della chirurgia per lo SV, si osserva un tasso di mortalità inferiore all'1%, il quale è in gran parte attribuibile all'adozione di moderne tecniche microchirurgiche. Tuttavia, nonostante questo progresso, il tasso di complicazioni rimane significativo, con una variazione documentata tra il 13% e il 28,2% in base a recenti studi (71, 72). È importante sottolineare che, nonostante tali complicazioni, l'insorgenza di deficit permanenti si riscontra solamente in una minoranza dei pazienti.

Approccio della fossa cranica media

È un approccio che fu descritto per la prima volta già nel 1904, perfezionato nel 1961 da William House e poi ancora a seguito dell'introduzione del microscopio intraoperatorio negli anni successivi (76). Le indicazioni per l'esecuzione di questo approccio sono prevalentemente:

- tumori di piccole dimensioni, totalmente intracanalari o con ridotta estensione nell'APC.

- Buon udito pre-operatorio (7). Infatti, questo tipo di chirurgia, fa parte delle HPS (hearing preservation surgery) in quanto si associa alla possibile conservazione dell'udito.

L'approccio della fossa media fornisce un accesso supero-laterale al condotto uditivo interno (IAC) il quale risulta visionabile per tutta la sua estensione. La procedura prevede la realizzazione di un'incisione curvilinea a concavità anteriore che espone il muscolo temporale seguita da una craniotomia temporale superiore al condotto uditivo esterno. La dura madre viene sollevata dalla base cranica e il lobo temporale viene retratto superiormente. Vengono così esposti i punti di repere fondamentali per questo approccio: l'eminenza arcuata e il nervo grande petroso superficiale. L'eminenza arcuata viene fresata al fine di identificare il canale semicircolare superiore e la rispettiva linea blu, che rappresenta un ulteriore punto di repere. (Immagine 1). L'IAC viene quindi accessibile dall'alto previa fresatura della rocca petrosa con esposizione del condotto dal meato al fondo. Il tumore può così essere asportato seguendo la microdissezione dei nervi facciale e cocleare. Le cellule d'aria mastoidee esposte vengono poi sigillate con cera d'ossa e le pareti del condotto vengono ripristinate tramite l'utilizzo di tessuto tratto dal muscolo temporale (76,77).

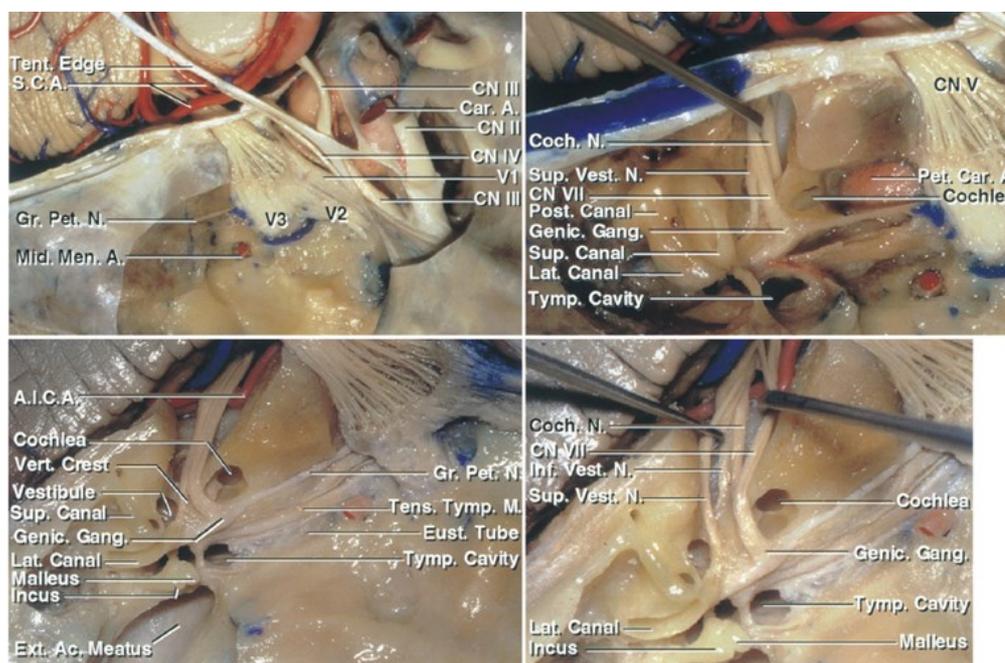


Figura 1.2.7. Identificazione dei punti di repere su cadavere.

Come accennato sopra, la procedura della fossa media è un approccio utilizzato per la preservazione dell'udito. È stato dimostrato che questa è possibile per la grande maggioranza dei pazienti, con circa due terzi dei pazienti che mantengono un buon udito (classe A+B secondo l'AAO-HNS). Oltre alla preservazione di un buon udito funzionale, risulta molto importante la preservazione della funzione del nervo facciale. Nei tumori piccoli, utilizzando procedure di preservazione dell'udito come l'approccio della fossa media, circa il 90-95% dei pazienti mantiene una buona funzione del nervo facciale (classe HB1+2 secondo la scala di House-Brackmann). Tuttavia, a causa delle necessarie manipolazioni microchirurgiche durante la separazione del tessuto tumorale dal nervo facciale, la debolezza precoce del nervo facciale nel periodo postoperatorio è comune (in circa il 30% dei casi direttamente dopo l'intervento), ma si risolve nella maggior parte dei casi entro i primi tre mesi (78).

Per quanto riguarda le complicazioni associate all'approccio della fossa media in linea generale sono abbastanza rare. Tuttavia, la perdita di liquido cerebrospinale può verificarsi fino nel 10% dei pazienti e per tanto è importante saperla gestire come un evento di routine. Nella maggior parte dei casi, essa inizia entro i primi giorni postoperatori, ma a volte può verificarsi anche diverse settimane dopo la dimissione del paziente. La perdita di CSF si osserva come una fuoriuscita nella ferita, o più spesso come rinorrea posteriore. Tipicamente, è il risultato della fuoriuscita di liquido spinale attraverso le cellule aerate dell'osso petroso (79). Lo studio condotto da Scheich M. et Al (80) dimostra come il trattamento conservativo graduale è efficace nella maggior parte dei casi. Questo include riposo a letto, bendaggi compressivi e antibiotici per via endovenosa, e porta alla sospensione spontanea della liquorrea fino al 70% dei casi.

Altre complicanze più gravi come emorragie, meningiti o embolie polmonari, che possono essere letali, sono molto rare. Complessivamente, la mortalità dopo la chirurgia MCF per la rimozione del neurinoma acustico è diminuita negli ultimi 5 decenni a meno dell'1%, come confermato in diverse grandi serie di studi (81).

Approccio translabirintico

E' un approccio di competenza otorinolaringoiatrica che rappresenta l'approccio ideale in presenza di tumori di grandi dimensioni o con marcato deficit uditivo (7). Questo approccio rappresenta la via più diretta alle strutture vascolo-nervose dell'APC e rende possibile l'esposizione di tutto il decorso del nervo facciale.

Il principio dell'approccio translabirintico consiste nella rimozione dell'osso dalla superficie laterale fino al canale uditivo interno e alla dura madre petrosa. Di fatto, il labirinto posteriore risulta interposto tra il chirurgo e la sede del tumore e per tanto viene fresato e rimosso, con conseguente perdita irreversibile dell'udito, che rappresenta il principale limite associato a tale procedura. Tuttavia, tra i vantaggi principali figura il fatto che per l'approccio translabirintico non è necessaria alcuna retrazione del cervelletto e del lobo temporale, manovre che si associano a complicanze come possibile edema cerebellare o del lobo temporale (77,82).

Approccio retrosigmoideo

E' classicamente utilizzato in neurochirurgia per il trattamento dei tumori della fossa cranica posteriore, dei conflitti neuro-vascolari, delle malformazioni artero-venose e degli incarceramenti dei nervi cranici posteriori.

Presenta tre vantaggi principali:

- Rende possibile la conservazione dell'udito del paziente in quanto non sacrifica il labirinto. Appartiene infatti alla categoria delle HPS (hearing preservation surgeries);
- Maggior rapidità di accesso all'angolo ponto-cerebellare e ampia visuale della fossa cranica posteriore. Ciò permette una visione ottimale della componente cisternale del tumore ma anche delle radici del nervo acustico;
- Miglior esposizione del polo caudale dello SV (83).

Tra gli svantaggi invece figurano:

- Maggior incidenza di cefalea e liquorrea post operatoria rispetto ad altri approcci;
- Possibili effetti collaterali dovuti alla retrazione cerebellare (emorragia, edema, ischemia, danno cerebellare);

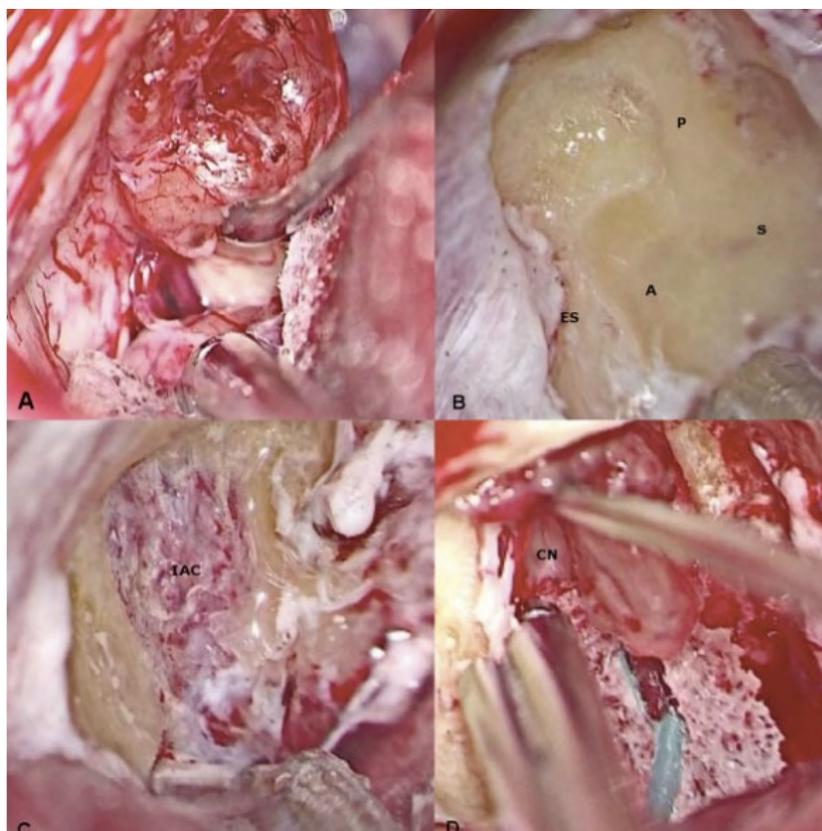
- Minor accesso ai nervi facciale e cocleare nella parte distale del condotto uditivo interno (IAC) con possibilità di lasciare frammenti residui (83,84).

L'approccio retrosigmoideo prevede un tempo otorinolaringoiatrico e un tempo neurochirurgico. Si caratterizza per la combinazione di procedure microchirurgiche che prevedono l'utilizzo di un microscopio binoculare, e di tecniche endoscopiche. Questo approccio integrato garantisce una più efficiente gestione del campo chirurgico con miglioramento dell'outcome post-operatorio. Per quanto riguarda la terapia del neurinoma dell'acustico, questo approccio (nella sua variante base) non permetteva il controllo dei neurinomi che raggiungevano il fondo del CUI. Tale limite è stato superato con l'implementazione della meatotomia retrolabirintica (MR), che, grazie alla fresatura della parete posteriore del condotto uditivo interno, permette di esporlo completamente fino al fundus. Questa procedura, applicata ad una via che già di per sé permette di preservare la funzionalità uditiva, ha reso questo approccio il più utilizzato per la HPS dello SV. (85)

Tecnica chirurgica

Il paziente deve essere posizionato in una configurazione che consenta al corridoio chirurgico di raggiungere il fondo del CUI e di minimizzare la retrazione cerebellare. Nella nostra esperienza, abbiamo scelto la posizione di park-bench. Viene effettuata un'incisione cutanea retroauricolare mastoideo-occipitale a C, con concavità anteriore, passante posteriormente al padiglione auricolare ad una massima distanza di 8-9 cm. Prima di realizzare la craniotomia vengono esposti i seni sigmoideo e trasverso, i quali rappresentano i limiti dell'estensione della craniotomia stessa. Successivamente viene aperta la dura madre tramite un'incisione tricuspitale e si effettua una de-liquorazione dell'APC, con apertura della cisterna aracnoidea ponto-cerebellare. Viene così esposta la componente dello SV che occupa l'APC, la quale viene asportata per via microchirurgica. Viene successivamente effettuata una fresatura della parete posteriore del meato acustico interno (meatotomia retrolabirintica), avendo come limiti le blu lines del canale semicircolare posteriore e superiore, l'acquedotto endolinfatico e il sacco endolinfatico (meatotomia retrolabirintica). Segue l'asportazione della componente

intrameatale della neoplasia. Una volta chiusa la dura, viene riposizionato l'opercolo osseo (preservato in fase di craniotomia), suturato il lembo muscolare a cerniera inferiore e il lembo cutaneo (7,57,77).



L'immagine, estratta da un case report pubblicato nel *Journal of Neurological Surgery* (86), offre una visione microscopica intraoperatoria del campo chirurgico in un paziente affetto da schwannoma vestibolare extrameatale sinistro, sottoposto a chirurgia di conservazione dell'udito mediante approccio retrosigmoideo.

Nell'immagine A, viene illustrata la dissezione del componente extrameatale dello schwannoma vestibolare dall'VIII nervo cranico. In figura B si osservano i punti di riferimento ossei della meatotomia retrolabirintica, quali le linee blu dei canali semicircolari posteriori (P) e superiori (S), l'aquedotto endolinfatico (A) e il sacco endolinfatico (S).

Nell'immagine C, dopo l'asportazione della parete posteriore del canale uditivo interno (IAC), si osserva l'esposizione della dura posteriore. Infine, nell'immagine D, si osserva la dissezione della porzione intrameatale del tumore dal nervo cocleare (CN), nel fondo del canale uditivo interno.

1.3 CHIRURGIA DI PRESERVAZIONE DELL'UDITO (HPS)

Per HPS si intende una chirurgia che ha lo scopo di rimuovere il tumore, preservando la funzione naturale dell'udito. Questo implica la necessità di conservare anatomicamente e funzionalmente tutte le strutture dell'orecchio esterno, medio ed interno, così come il nervo cocleare.

La chirurgia di preservazione dell'udito ha acquisito un ruolo centrale nel trattamento dello SV, ma nonostante il progresso nelle tecniche di microchirurgia e l'aumento degli studi in questo campo, esiste ancora una certa variabilità nel tasso di successo riportato in letteratura in termini di preservazione uditiva.

La preservazione della funzione uditiva è riportata solitamente come risultato ad 1 anno dalla chirurgia. In generale, il 'successo' chirurgico viene definito come il mantenimento della medesima classe uditiva preoperatoria (secondo AAOHNS o Tokyo), anche se alcuni autori lo riportano come una diminuzione del PTA post-operatorio < 15 dB o una riduzione dell'SDS $< 20\%$. La probabilità di preservazione della funzione uditiva varia molto in letteratura: il tasso di successo globale è riportato essere del 46%-82%, indifferentemente dalle dimensioni del tumore. (87) Gli approcci più utilizzati in HPS sono quello via fossa cranica media (FCM) e retrosigmoideo (RS); nella nostra esperienza, l'approccio retrosigmoideo permette la rimozione completa del tumore, garantendo un notevole tasso di preservazione della funzione uditiva (71% classi A-B della classificazione di Tokyo e 85% classi A-B dell'AAOHNS) e un eccellente risultato per il nervo facciale (88).

1.3.1 Fattori prognostici per la preservazione uditiva

Come sopra riportato, il tasso di successo nell'HPS varia molto da Centro a Centro, e la questione chiave per migliorare i risultati uditivi post-operatori è la corretta selezione preoperatoria dei pazienti. È ormai stato dimostrato come dimensione del tumore e udito preoperatorio giochino un ruolo cruciale nello stratificare il rischio di fallimento di una chirurgia di preservazione dell'udito. Nel nostro centro, l'HPS è considerata un'opzione conveniente per tumori di dimensioni inferiori a 10 mm in APC e funzione uditiva con PTA₂ < 30 e SDS $> 70\%$, cioè, classe AB e classe A

delle classificazioni di Tokyo e AAOHNS, rispettivamente. In aggiunta a questi parametri audiometrici, anche la conservazione di un buon tracciato ABR è risultato essere, nella nostra esperienza, un fattore prognostico positivo per la preservazione uditiva (88,89).

Oltre alle dimensioni del tumore e all'udito preoperatorio, il ruolo di ulteriori fattori che influenzano e predicono il risultato uditivo è ancora oggetto di dibattito. È stato ipotizzato che potrebbero influenzare il risultato postoperatorio, sebbene senza forti evidenze statistiche, l'estensione al fondo del CUI, la branca nervosa di origine del tumore (nervo vestibolare inferiore vs superiore), il tasso di crescita del tumore, l'età del paziente, l'impedenza preoperatoria e i cVEMPs. Mancano studi che valutino il ruolo prognostico dei sintomi preoperatori (eccetto la perdita uditiva) e del genere. Le differenze tra gli approcci chirurgici (FCM e RS) si sono attenuate negli ultimi anni e sono maggiormente influenzate dall'esperienza del chirurgo piuttosto che da fattori oggettivi; la combinazione della meatotomia retrolabirintica con l'approccio RS per esporre completamente l'intero IAC, d'altra parte, ha permesso una gestione più sicura dell'interfaccia tumore-nervo all'estremità distale del meato (90)

Questo argomento verrà poi discusso più approfonditamente in fase di discussione.

II. SCOPO DELLO STUDIO

Lo Schwannoma Vestibolare (SV) è una neoplasia benigna che origina dalle cellule di Schwann del rivestimento mielinico dell'VIII nervo cranico ed è inevitabilmente associato ad ipoacusia di vario grado fino all'anacusia, nella fase di diagnosi o di evoluzione naturale della malattia. L'incidenza degli SV sta aumentando significativamente negli ultimi decenni e il miglioramento delle tecniche diagnostiche permette oggi di identificare tumori di dimensioni sempre più piccole. Attualmente le strategie terapeutiche disponibili per tumori medio-piccoli (osservazione, RT e trattamento chirurgico) mirano, a parità di controllo di malattia e conservazione del nervo facciale, a preservare il più possibile la funzione uditiva. Per i tumori di piccole dimensioni, la tecnica del "wait and scan" è stata per molti anni la prima scelta a causa della sua non invasività; tuttavia in anni più recenti, con l'implementazione della Hearing Preservation Surgery (HPS), si è reso possibile ottenere contemporaneamente l'exeresi completa della massa e la preservazione dell'udito naturale e questa è quindi diventata una valida opzione di trattamento alternativa all'osservazione in pazienti selezionati. Nonostante i miglioramenti nella tecnica e nella selezione dei pazienti, i tassi di successo sulla preservazione uditiva rimangono ancora molto variabili e le casistiche poco numerose, sia per i rigidi criteri di selezione dei pazienti cui viene proposta questa chirurgia, sia per la bassa numerosità dei centri oto-nerochirurgici che se ne occupano. La dimensione del tumore e lo stato dell'udito preoperatorio sono oggi i fattori prognostici riconosciuti più importanti per la preservazione uditiva; per migliorare ulteriormente i risultati di questa tecnica, è necessario identificare ulteriori fattori predittivi affidabili sulla probabilità di conservare l'udito, che permettano di selezionare in modo più accurato i pazienti da sottoporre ad HPS. Tra questi fattori analizzati, uno di quelli studiati è il nervo di origine dello SV, benchè scarsa sia la letteratura in merito ed ancora più rari gli studi vestibolari effettuati sui pazienti candidati a chirurgia. Infatti, questo tumore può originare dalla branca superiore o dalla branca inferiore del nervo vestibolare, e i pochi studi disponibili suggeriscono come l'origine dalla branca inferiore sia associata ad un peggior outcome uditivo post-operatorio, a causa della sua vicinanza con il nervo cocleare nel CUI.

Nel presente studio, abbiamo analizzato i risultati uditivi post-operatori in una serie di pazienti sottoposti a HPS attraverso un approccio RS con meatotomia retrolabirintica come praticato nel nostro centro, con l'obiettivo di valutare se vi fosse una correlazione tra il risultato uditivo e la branca del nervo vestibolare di origine del tumore riscontrata intra-operatoriamente.

Come-scopo secondario dello studio, abbiamo analizzato la capacità di alcuni test di funzionalità vestibolare di predire quale sia il nervo di origine del tumore, al fine di identificare già pre-operatoriamente la sede della lesione e, di conseguenza, le possibilità di preservazione uditiva.

III. MATERIALI E METODI

Popolazione studiata

Tra il 2012 e il 2024 sono stati operati di asportazione di neurinoma dell'VIII nc 290 pazienti. Di questi sono stati sottoposti ad exeresi del tumore tramite HPS 67 pazienti.

Tra quest'ultimo gruppo di pazienti, sono stati inclusi nello studio quei pazienti che nell'ultimo anno e mezzo sono stati contestualmente sottoposti ad exeresi di neurinoma dell'VIII nervo cranico con accesso retrosigmoideo con meatotomia retrolabirintica, e valutazione vestibolare completa preoperatoria.

Il presente studio si focalizza pertanto su un campione complessivo di 8 pazienti, 2 maschi e 6 femmine.

Lo studio è stato condotto secondo i principi della dichiarazione di Helsinki e le informazioni cliniche sono state esaminate in accordo con la normativa italiana sulla protezione dei dati personali, nonché con il regolamento interno dell'Università di Padova.

Criteri di inclusione e di esclusione

Criteri di inclusione:

- Pazienti per i quali sia stata data indicazione ad HPS:
 - Pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni
 - Pazienti in-protocol: con udito conservato (classi AB AAOHNS) e tumori di piccole dimensioni (intra canalari o < 10 mm in APC)
 - Pazienti off-protocol: con udito conservato (classi AB AAOHNS) e tumori di dimensioni tra 10 e 15 mm in APC che abbiano manifestato, dopo colloquio informato, la volontà di procedere con HPS;

- Pazienti per i quali sia stata effettuata preoperatoriamente una valutazione vestibolare completa (Videonistagmografia con prove caloriche, video Head Impulse Test, Vestibular Evoked Myogenic Potentials e Posturografia).

Criteri di esclusione:

- Pazienti affetti da NF2.
- Pazienti affetti da altre patologie uditive preesistenti.
- Pazienti con follow-up post-operatorio < 3 mesi
- Pazienti operati per neurinoma dell'VIII cranico con intervento diverso dalla Chirurgia di preservazione dell'udito;

Valutazione preoperatoria

Radiologica

In sede preoperatoria, tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione radiologica mediante Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) con sequenze T1 e T2 ad alta risoluzione con e senza gadolinio, che ha permesso di porre la diagnosi di SV e di misurare il diametro massimo del tumore in APC

Audiologica

Il profilo audiologico di ciascun soggetto è stato valutato prima dell'intervento (massimo 3 mesi), attraverso l'esecuzione di:

- esame audiometrico tonale e vocale: i test audiometrici sono stati effettuati nella stessa cabina insonorizzata con il medesimo audiometro Otometrics MADSEN® Astera2, cuffie TDH39 e casse Indiana Line.
 - o L'esame audiometrico tonale ha previsto la misura sia della soglia per via aerea che della soglia per via ossea, entrambe bilateralmente. È stata successivamente calcolata la media dei PTA (PTA-4) delle soglie a 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. L'udito dei pazienti è stato quindi classificato secondo la scala di valutazione della AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery),

al fine di poter confrontare i dati rilevati con quelli già presenti in letteratura;

- Italian Matrix Sentence Test.
- Potenziali evocati del tronco encefalico (ABR): sono stati misurati utilizzando il macchinario “Inventis”, che utilizza un sistema che somministra dei “click” ad un rate di stimolazione di 21s e 61s.

Vestibolare

Ciascun paziente è stato sottoposto a una valutazione vestibolare completa prima dell'intervento (massimo 3 mesi) includendo i seguenti esami:

- Videonistagmografia con valutazione di nistagmo spontaneo nello sguardo centrale e laterale, nistagmo posizionale e oculomotricità (Smooth pursuit e movimenti saccadici), tramite ICS Chartr 200 (Otometrics), con prove caloriche bilaterali bitermiche fredde (30°C) e calde (44°C).
- video Head Impulse Test: è stata eseguita una valutazione di tutti i canali semicircolari tramite macchinari ICS Impulse (Otometrics/Natus, Taastrup, Danimarca), e EyeSeeCam (Interacoustics VisualEyes™, Middelfart, Danimarca). Si è considerato positivo per deficit un Gain assoluto > 0.7 o > 0.3 rispetto al controlaterale. Si è inoltre indagata la presenza di saccadi correttive significative al protocollo HIMP.
- Vestibular Evoked Myogenic Potentials: i potenziali evocati miogenici vestibolari oculari e cervicali sono stati condotti per via aerea e per via ossea (AC-CVEMPs e bc-oVEMPs), tramite macchinario Eclipse (Interacoustic). I cVEMP sono stati evocati utilizzando un burst tonale di 500 Hz, con un tempo di salita-discesa e plateau di 4,0 ms. I burst tonali sono stati presentati monauralmente tramite cuffie (Telephonics TDH-49) a 70, 90 e 105 dB HL, con una frequenza di ripetizione di 5,1 burst/s. L'attività EMG è stata amplificata e filtrata in una banda passante tra 10 e 1500 Hz. Sono state ottenute almeno 200 risposte cVEMP per ogni registrazione, poi sottoposte a media. Lo stesso stimolo, con filtraggio 0,1-1000 Hz, è stato somministrato tramite un trasduttore osseo Radio-Ear B71 per la registrazione degli oVEMP. Sono stati valutati le forme delle onde

ottenute p1-n1 per cVEMPs e n1-p1 per oVEMPs), e le ampiezze delle stesse.

- Posturografia: è stata valutata la condizione di equilibrio in attività posturale statica e dinamica tramite BASIC Balance Master (NeuroCom Balance Manager, Neurocom Inc, Oregon, USA).
- Dizziness Handicap Inventory (DHI) questionnaire.

L'identificazione preoperatoria del nervo di origine è stata effettuata tramite valutazione integrata dei risultati dei test vestibolari. In particolare:

- Il deficit vestibolare al test calorico, l'assenza di oVEMPs evocabili e il deficit di gain nei canali semicircolari superiore e laterale ipsilaterali, in presenza di saccadi correttive, indicavano origine dal nervo vestibolare superiore (SVN: superior vestibular nerve);
- L'assenza di cVEMPs evocabili associata a deficit di gain del canale semicircolare posteriore ipsilaterale, in presenza di saccadi correttive, indicava origine dal nervo vestibolare inferiore (IVN: inferior vestibular nerve).
- Non è stato possibile indicare il nervo di origine (classificato come NI=non identificato) in caso di: i) normale funzionalità ai test vestibolari o ii) alterazioni indicative di sofferenza di entrambe le branche del nervo.

Procedura Chirurgica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Hearing Preservation Surgery mediante approccio retrosigmoideo e meatotomia retrolabirintica dallo stesso chirurgo (E.Z.). Ove possibile, è stata identificata intraoperatoriamente dal chirurgo la branca d'origine della neoplasia.

Il chirurgo non era a conoscenza dei risultati della valutazione vestibolare preoperatoria al momento dell'intervento.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio continuo del nervo facciale NIM (Neurophysiological Intraoperative Monitoring) e cocleare.

Valutazione post-operatoria

I risultati audiologici post-operatori sono stati valutati a 1 settimana, 1 mese e 3 mesi dall'intervento tramite audiometrica tonale e vocale, dalle quali sono stati ricavati i valori di PTA, SDT, SRT ed SDS.

I casi in cui l'udito non è stato conservato post-operatoriamente sono stati classificati come NC (non conservato).

IV. RISULTATI

Dati demografici e clinico patologici

Tra il 2012 e il 2024 sono stati operati di asportazione di neurinoma dell'VIII nc 290 pazienti. Di questi sono stati sottoposti ad exeresi del tumore tramite HPS 67 pazienti.

Tra quest'ultimo gruppo di pazienti, sono stati inclusi nello studio quei pazienti che nell'ultimo anno e mezzo sono stati contestualmente sottoposti ad exeresi di neurinoma dell'VIII nervo cranico con accesso retrosigmoideo con meatotomia retrolabirintica, e valutazione vestibolare completa preoperatoria.

Il presente studio si focalizza pertanto su un campione complessivo di 8 pazienti, 2 maschi e 6 femmine.

L'età media alla diagnosi era di $53 \pm 2,71$ anni, con un intervallo compreso tra i 37 e i 63 anni.

Tutti i pazienti presentavano alla diagnosi un neurinoma sporadico del nervo cocleo-vestibolare (VIII nervo cranico), localizzato in sede intra-meatale in 5 casi (62,5%) ed extra-meatale nei restanti 3 casi (37,5%). Nei pazienti con neurinomi extra-meatali, la dimensione media del tumore in APC era di $8,5 \pm 2,11$ mm.

Analizzando la sintomatologia, l'87% dei pazienti ha riportato sintomi audiologici, come calo soggettivo dell'udito o acufeni, mentre il 75% ha manifestato sintomi vestibolari, quali vertigini o problemi di equilibrio.

La tabella 1. mostra le caratteristiche demografiche e cliniche del campione oggetto di studio.

Tabella 1. Parametri clinico Patologici

Paziente	Sesso	Età alla diagnosi	Localizzazione (1=intrameatale 2=extrameatale)	dimensione (mm)		sintomi		
				APC	CUI	ipoacusia	acufene	vertigine
1	F	52	1	-	7,5	0	1	1
2	M	56	1	-	9	1	1	1
3	F	52	1	-	12	0	0	1
4	F	59	2	7,5	-	1	0	1
5	F	63	1	-	6	1	1	1
6	M	37	2	11,4	-	1	1	0
7	F	54	1	0	11	1	0	1
8	F	52	2	6,5		1	1	0

Dati preoperatori

Dati Audiologici

La tabella 2. presenta i dati audiologici riportati per ognuno degli 8 pazienti inclusi nello studio in termini di PTA, audiometria vocale, Matrix test, ABR e classificazione uditiva secondo la AAO-HNS e la classificazione di Tokyo, registrati preoperatoriamente.

Tabella 2. Dati audiologici pre-operatori. NA: non available.

Paziente	4-PTA (dB)	SDT (dB)	SRT (dB)	SDS (%)	Soglia di intelligenza (dB)	Matrix test	AAO-HNS	Tokyo	ABR latenza onda V (ms)
1	10	10	20	100	30	-0,3	A	A	5,61
2	22,5	20	35	100	60	NA	A	B	NA
3	17,5	10	25	100	40	NA	A	A	NA
4	32,5	30	35	100	50	-1,5	B	B	5,48
5	25	20	35	100	40	-2,7	A	A	5,24
6	28,8	20	30	100	70	2,7	A	A	7,38
7	26,3	30	45	100	50	-5,3	A	B	6,14
8	15	10	22	100	40	1	A	A	Non presente

L'ABR (Auditory Brainstem Response) preoperatorio, mostra una discreta variabilità tra i pazienti nella latenza della V componente, con valori che vanno dai 5,24 a 7,38 ms. Il valore medio è di 5.97 ± 0.38 ms.

Per quanto riguarda invece i dati audiometrici:

- Il PTA4, va dai 15 dB ai 32,50 dB, con un valore medio di $22,16 \pm 2,66$ dB tra i vari pazienti;
- L'SDT, va dai 10 dB ai 30 dB, con un valore medio di $18,75 \pm 2,67$ dB tra i vari pazienti;
- L'SRT (speech recognition thresholds) varia dai 10 dB a 30 dB, con un valore medio di $30,86 \pm 2,91$ dB;
- L'SDT ha invece un valore medio del 100%
- Il matrix test si associa ad un valore medio di $-1,02 \pm 1,15$.

Tabella 3. Dati audiometrici e ABR medi.

Valori medi postoperatori	
Dati audiometrici	
P'TA4 (dB)	22,16 ± 2,66
SDT (dB)	18,75 ± 2,67
SRT (dB)	30,86 ± 2,91
SDS (%)	100 ± 0
Matrix	-1,02 ± 1,15
Dati ABR	
Onda V	5,97 ± 0,38

Dati vestibolari

Tabella 4. Dati vestibolari preoperatori.

Pazienti	asc_saccades	lsc_saccades	psc_saccades	total_saccades	Gain_CSL	Gain_CSA	Gain_CSL + CSA	Gain_CSP	Gain_CSA + CSL + CSP	gain_csa2	gain_csl2	gain_csp2	dhi
1	assente	assente	assente	assente	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	NA	NA	10
2	assente	presente	presente	presente	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	positivo	34
3	assente	assente	presente	presente	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	positivo	18
4	assente	assente	presente	presente	negativo	positivo	positivo	negativo	positivo	positivo	positivo	positivo	2
5	assente	presente	assente	presente	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	positivo	positivo	40
6	assente	assente	assente	assente	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	positivo	0
7	presente	presente	presente	presente	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	positivo	38
8	assente	presente	presente	presente	positivo	negativo	positivo	negativo	positivo	positivo	positivo	positivo	1

Pazienti	CVEMPS	P1-CVEMPS	N1-CVEMPS	N1-P1-LATENZA	N1-P1-AMPIEZZA	CVEMPS AR (asymmetry ratio)	ONDA CVEMPS	OVEMPS	P1-OVEMPS	N1-OVEMPS	N1-P1-OVEMPS ampi	LATENZA-OVEMPS	OVEMPS-AR	ONDA OVEMPS
1	presente	15	22,67	7,67	87,02	0,04	normale	presente	15	-10,33	4,47	22,4	0,03	normale
2	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
3	presente	17,33	29	11,67	50,04	0,31	ridotta	presente	16,33	11,33	5,507	-5	0,23	ridotta
4	presente	13,33	20,67	7,33	46,25	0,2	normale	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
5	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
6	presente	20	30,67	10,67	61,03	0,33	ridotta	presente	16	10	-6	5,875	0,45	ridotta
7	presente	17,33	23,67	6,33	37,59	0,06	ridotta	presente	10,33	18,33	8	8,659	0,24	normale
8	presente	19,67	25,67	6	81,83	0,36	ridotta	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente

Paziente	Peripheral nystagmus	caloric paresis	Vng (PERIPHERAL NYST.+CAL)	vng+vhit
1	assente	NA	negativo	negativo
2	presente	presente	positivo	positivo
3	presente	presente	positivo	positivo
4	assente	presente	positivo	positivo
5	assente	assente	negativo	positivo
6	presente	presente	positivo	positivo
7	presente	assente	positivo	positivo
8	presente	assente	positivo	positivo

La tabella 4. riporta i dati vestibolari relativi a ciascun paziente raccolti nel preoperatorio al fine di identificare la branca di origine del tumore. Dall'integrazione dei vari dati è emerso un quadro eterogeneo tra i pazienti inclusi nello studio:

- 4 pazienti (50%) hanno mostrato una combinazione di caratteristiche vestibolari che suggeriscono un'origine dal nervo vestibolare inferiore (IVN). Nello specifico questi presentavano un'assenza di cVEMPS evocabili associata a deficit di gain del canale semicircolare posteriore ipsilaterale, in presenza di saccadi correttive, elementi che indicano un'origine dall'IVN.
- 1 paziente (12,5%) ha mostrato invece una combinazione di caratteristiche vestibolari che suggeriscono un'origine dal nervo vestibolare superiore (SVN). Questo presentava un'assenza di oVEMPS evocabili, deficit di gain nei canali semicircolari superiore e laterale ipsilaterale, in presenza di saccadi correttive, elementi che indicano un'origine dal SVN.
- Per gli ultimi 3 pazienti (37,5%), non è stato possibile identificare preoperatoriamente la branca d'origine per presenza di normale funzionalità ai test vestibolari.

Dati post-operatori

Dati Audiologici

Tabella 5. Dati audiologici post-operatori a 3 mesi.

Paziente	Nervo di origine	4-PTA (dB)	SDT (dB)	SRT (dB)	SDS (%)	Soglia di intellezion e (dB)	AAO-HNS	Tokyo
1	IVN	27	20	25	90%	40	A	B
2	SVN	18	25	35	100	60	A	A
3	IVN	10	10	20	100	50	A	A
4	IVN	48	40	60	100	70	B	C
5	IVN	30	30	35	100	60	A	B
6	SVN	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
7	NC	12	10	15	100	30	A	A
8	NC	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP

La tabella 5 presenta i dati audiologici riportati per ognuno degli 8 pazienti inclusi nello studio in termini di PTA4, audiometria vocale e classificazione uditiva secondo la AAO-HNS e la Tokyo classification, registrati a 3 mesi dall'escissione chirurgica dello schwannoma vestibolare.

In generale, il 75% dei pazienti ha conservato l'udito, nel postoperatorio 2 pazienti (25%) non hanno conservato l'udito;

Nella tabella 6, vengono riportati i valori medi ottenuti dalle valutazioni otologiche post operatorie dei 6 pazienti che hanno conservato l'udito. Come si può osservare:

- Il valore di PTA4 medio è risultato $24,1 \pm 5,76$ dB;
- Il valore dell'SDT medio è risultato $22,5 \pm 4,78$ dB;
- Il valore dell'SRT medio è risultato $31,66 \pm 6,54$ dB;
- L'SDS è risultato del 100% in tutti i pazienti;

Tabella 6. Valori medi dati audiologici post-operatori

Valori medi postoperatori	
Dati audiometrici	
PTA4 (dB)	$24,16 \pm 5,76$
SDT (dB)	$22,51 \pm 4,78$
SRT (dB)	$31,66 \pm 6,54$
SDS (%)	100 ± 2

Confronto tra dati vestibolari e reperto chirurgico

Paziente	Valutazione preoperatoria	Riscontro intraoperatorio
1	NC	IVN
2	NC	SVN
3	IVN	IVN
4	IVN	IVN
5	IVN	IVN
6	SVN	SVN
7	NC	NC
8	IVN	NC

Tabella 7. Confronto tra valutazione vestibolare preoperatoria e identificazione intraoperatoria del nervo di origine del tumore. NC: non conclusivo; IVN: inferior vestibular nerve; SVN: superior vestibular nerve.

Durante l'intervento chirurgico, in 4 pazienti (50%) il nervo vestibolare inferiore (IVN) è stato identificato come il sito di origine del tumore, mentre in 2 pazienti (25%) il nervo vestibolare superiore (SVN) è apparso come il nervo di origine. Nei restanti 2 pazienti (25%), non è stato possibile identificare la branca di origine.

Come si può osservare, in 4 pazienti su 8 (50%) la diagnosi preoperatoria del nervo di origine è stata confermata dal dato intraoperatorio. In un paziente (12.5%), l'impossibilità di riscontro preoperatorio è stata confermata dalla impossibilità di riscontro intraoperatorio. Quindi, in 3 pazienti su 8 (37,5 %), non è stato confermato il riscontro preoperatorio. Tra questi, per i 2 pazienti classificati come NC nel preoperatorio (25%), il riscontro chirurgico ha permesso di individuare l'origine dello SV mentre per il terzo paziente non è stata possibile l'identificazione in sede intra-operatoria (12,5%). Riassumendo, la concordanza tra la individuazione del nervo di origine con la valutazione vestibolare e la conferma intraoperatoria è stata del 50%; questa sale al 62,5 % se consideriamo anche il caso in cui né la valutazione vestibolare né il dato intraoperatorio hanno permesso di distinguere l'origine del nervo.

Confronto tra dati audiologici postoperatori e vestibolari

Nella Tabella 8. sono riportati i valori medi postoperatori dei parametri audiometrici, suddivisi in base all'origine del tumore (IVN, SVN e non definibile). I parametri audiometrici inclusi nella valutazione sono il PTA (Pure Tone Average), l'SDT (Speech Detection Threshold), l'SRT (Speech Recognition Threshold) e l'SDS (Speech Discrimination Score).

Tabella 8. Dati audiometrici post operatori in relazione alla branca d'origine.

ORIGINE	VALORI MEDI POSTOPERATORI					AAOHNS (%)			Tokyo (%)		
	Pazienti (n)	PTA	SDT (dB)	SRT (dB)	SDS (%)	A	B	C	A	B	C
SVN	2	18	25	35	100%	100%	0%	0%	100%	0%	0%
IVN	4	28,75 ± 7,78	35 ± 5,00	35 ± 8,89	97,5 ± 2,50	75%	25%	0%	25%	50%	25%
NC	2	12	10	15	100%	100%	0%	0%	100%	0%	0%

Come si osserva, in tutti e 4 i pazienti che presentano SV che origina dalla branca vestibolare inferiore, l'udito post-operatorio è stato conservato, con una media di PTA di 28,75 dB. In questo gruppo di pazienti, i valori medi di SDT, SRT e SDS sono $35 \pm 5,00$ dB, $35 \pm 8,89$ dB e $97,5 \pm 2,50$ %, rispettivamente.

Tra i 2 pazienti con tumore originante dalla branca superiore del nervo vestibolare, uno non ha preservato l'udito, e il secondo ha mostrato una preservazione con PTA di 18 dB, SDT 25 dB, SRT 35 dB e SDS 100% a 60dB.

Analogamente, tra i 2 pazienti con tumore di origine non definibile in sede intraoperatoria uno non ha preservato l'udito, e il secondo ha mostrato una preservazione con PTA di 12 dB, SDT 10 dB, SRT 15 dB e SDS 100% a 30dB.

IV. DISCUSSIONE

La conservazione dell'udito nei pazienti affetti da piccolo neurinoma dell'acustico è una sfida ancora aperta. La discussione attuale si concentra sull'individuare le modalità terapeutiche ottimali per permettere al paziente di mantenere la miglior funzione uditiva per il tempo più lungo possibile.

Essere in grado di prevedere la possibilità di conservazione dell'udito dopo un intervento chirurgico per l'escissione dello SV è importante per fornire una consulenza adeguata ai pazienti nella scelta tra un intervento chirurgico che risparmi potenzialmente l'udito (HPS) e terapie conservative come la radioterapia o l'osservazione (69,91).

Come riportano alcuni studi, tra cui quello condotto da Stangerup et. Al, (69) l'osservazione comporta una perdita dell'udito nel lungo termine anche in tumori non in crescita. Invece, la radioterapia non comporta un calo uditivo a breve termine, ma è associata ad una perdita progressiva e severa nel medio-lungo termine. Come sottolineato dallo studio condotto da A. Mazzoni et Al (91), le sequele dei trattamenti 'conservativi' (osservazione e radioterapia) non sono inferiori a quelle osservate con la chirurgia di preservazione dell'udito (HPS) in un gruppo comparabile di pazienti. Questi risultati portano a mettere in discussione l'idea che l'osservazione o la radioterapia siano approcci più conservativi rispetto all'HPS in determinate condizioni.

Sebbene il miglioramento progressivo dei criteri di selezione dei pazienti da sottoporre ad HPS in un arco temporale di 30 anni abbia portato a migliorare sempre di più i risultati della preservazione uditiva, esiste ancora la possibilità (intorno al 23-30% nella nostra casistica) che questa tecnica fallisca ed esiti in un'anacusia dal lato operato. Pertanto, è importante riuscire a identificare i fattori che potrebbero avere un ruolo nel definire l'effettivo outcome uditivo post-operatorio, in modo da rendere i criteri di selezione più stringenti e migliorare gli esiti della chirurgia.

Negli ultimi anni, numerosi fattori prognostici sono stati oggetto di indagine in vari studi, e alcuni di essi sono stati riconosciuti come significativi nell'influenzare l'outcome uditivo post-operatorio. Più specificamente, la dimensione del tumore e lo stato uditivo preoperatorio sono risultati essere i fattori di maggiore impatto, tanto che ad oggi sono i principali criteri considerati nel processo di selezione dei

pazienti. Altri aspetti, come l'estensione nel fondo del CUI, l'origine del tumore e l'alterazione del potenziale evocato uditivo del tronco encefalico (ABR), potrebbero avere valore prognostico sulla conservazione dell'udito. Anche il tasso di crescita del tumore e i potenziali evocati miogenici vestibolari cervicali (cVEMPs) sono stati recentemente identificati come significativi, ma sono necessari ulteriori studi a conferma di tali risultati (90,92).

Origine del tumore e risultati uditivi

In letteratura, non c'è ancora un consenso generale riguardo a quale sia la branca di origine più comune dello schwannoma vestibolare. Alcuni studi più recenti indicano che la sede d'origine possa essere il nervo vestibolare superiore fino al 59% dei casi. Altri studi, invece, riportano una distribuzione equa tra le due branche, mentre altri riportano una prevalenza della branca inferiore (3,93,94).

In letteratura, vari studi sostengono come schwannomi vestibolari originanti dalla branca vestibolare inferiore si associno ad una peggior conservazione della funzionalità uditiva post-operatoria.

Goddard et Al. (94) hanno studiato la correlazione tra preservazione uditiva e nervo di origine in un gruppo di pazienti sottoposti ad HPS per via fossa cranica media. Nel sottogruppo con origine del tumore dal nervo vestibolare superiore, la preservazione di un udito socialmente utile (Classi A e B dell'AAOHNS) è stata possibile nel 74.4% dei casi, mentre nel sottogruppo con origine dal nervo vestibolare inferiore, solo nel 47.7% dei casi. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Huo et Al. (3) in uno studio del 2019 sui fattori prognostici per la preservazione uditiva condotto su un gruppo di 71 pazienti sottoposti ad HPS per via RS o FCM. Lo studio ha rilevato che il PTA post-operatorio era significativamente più basso in presenza di neurinomi che avevano origine dal nervo vestibolare inferiore.

Uno degli studi con casistica più ampia che ha analizzato la correlazione tra risultati uditivi e nervo di origine è quello condotto da Rachinger et Al. del 2011 (95). Questa serie di 90 tumori, con distribuzione equa dell'origine del tumore (45 pazienti ciascuno), suggerisce che l'origine del tumore è almeno altrettanto importante quanto la sua dimensione. Infatti, l'udito è stato preservato nel 42%

degli schwannomi originanti dal nervo vestibolare superiore, rispetto al 16% dei tumori originati dal nervo vestibolare inferiore. Ciò potrebbe essere spiegato da ragioni anatomiche in quanto il nervo vestibolare inferiore risulta essere adiacente al nervo cocleare; pertanto, l'asportazione del tumore potrebbe non solo danneggiare il nervo, ma anche influenzarne l'apporto di sangue, rendendo di fatto i tumori originanti dalla branca inferiore meno favorevoli alla conservazione dell'udito. (4,94)

Queste considerazioni potrebbero portare ad escludere preventivamente dalla chirurgia quei pazienti che, dalla valutazione pre-operatoria, risultano avere uno schwannoma originante dalla branca inferiore del nervo vestibolare. Tuttavia, tale approccio potrebbe risultare limitante in quanto esclude la possibilità di adottare un approccio chirurgico curativo e potenzialmente conservativo dell'udito in casi selezionati di pazienti. Bisogna infatti sottolineare che gli studi presenti in letteratura prendono spesso in oggetto casistiche disomogenee, con tumori di dimensioni medie e udito preoperatorio già compromesso. Queste condizioni di per sé compromettono la possibilità di preservare l'udito, e distinguere se l'origine del tumore sia un fattore prognostico indipendente dagli altri può essere difficile.

Il nostro è uno studio preliminare, nel quale abbiamo analizzato una serie molto selezionata di pazienti sottoposti ad HPS tramite approccio retrosigmoideo e valutazione vestibolare completa prima dell'intervento. Negli 8 casi analizzati, il 25% originava dal nervo vestibolare superiore, il 50% da quello inferiore. In 2 casi (#7 e #8) non è stato possibile determinare intra-operatoriamente la branca di origine del tumore perché esso appariva inglobare tutto il nervo vestibolare.

Nel sottogruppo di pazienti con tumore originante dal nervo vestibolare inferiore, la preservazione uditiva è stata possibile in 4 casi su 4 (100%), con un PTA medio di 29 dB. Tra i 2 pazienti con tumore a origine dal nervo vestibolare superiore (#2 e #6) vi è stata preservazione dell'udito in 1 paziente su 2 (50%).

Dei 2 pazienti che non hanno preservato l'udito (#6 e #8), il #6 presentava un tumore che originava dal nervo vestibolare superiore; la neoplasia era di dimensioni > 10 mm in APC ed erano inoltre presenti delle alterazioni alla valutazione audiologica approfondita preoperatoria, in particolare una latenza dell'onda V notevolmente aumentata (7,38 ms) e un valore di SNR al Matrix test di 2,7. Questo

è indicativo di una sofferenza subclinica del nervo cocleare, che può giustificare la maggior suscettibilità del nervo stesso al danno iatrogeno causato dall'atto chirurgico.

Analogamente, il paziente #8 (la cui valutazione vestibolare preoperatoria indicava come possibile nervo di origine il vestibolare inferiore, che non è stato possibile confermare in fase intraoperatoria) è l'unico del gruppo di studio nel quale, pur essendo presente un udito preoperatorio di classe A, non era presente l'onda V all'ABR preoperatorio.

I risultati del nostro studio sono preliminari data l'esiguità del campione e non ci permettono di effettuare un'analisi statistica dei dati; tuttavia, dimostrano che considerare il nervo di origine del tumore come un determinante prognostico per orientare la scelta terapeutica potrebbe essere prematuro e che la preservazione uditiva nei tumori che originano dal nervo vestibolare inferiore è possibile se i pazienti sono accuratamente selezionati, in particolare se la funzione del nervo cocleare è mantenuta anche ai test audiologici più approfonditi.

Lo studio preoperatorio del nervo di origine

La RM con gadolinio è il gold standard per la diagnosi di SV; tuttavia, non è dirimente per predirne la branca di origine.

I test calorici sono utilizzati per stimare la funzione del nervo vestibolare superiore, che innerva il canale semicircolare orizzontale ed è responsabile della risposta calorica. I VEMPs riflettono il riflesso sacculocolico e sono utilizzati per valutare la funzione del nervo vestibolare inferiore. È stato proposto che i risultati di questi due test correlino con il nervo di origine del tumore, e possano quindi essere utili per predire pre-operatoriamente le probabilità di preservazione dell'udito. In un recente studio del 2022, Cianfrone e colleghi (42) hanno studiato un protocollo di test preoperatori per determinare il ramo nervoso di origine dello SV. Il nervo di origine è stato predetto sulla base dei potenziali miogenici evocati vestibolari (VEMP), del test di stimolazione calorica e dell'audiometria tonale su 26 pazienti. In 24 dei 26 casi, l'origine del tumore predetta pre-operatoriamente era la stessa determinata durante l'intervento chirurgico.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato i test calorici, i VEMPs e il vHIT per valutare la branca di origine del tumore. In 5 casi su 8 (62,8%) i test sono riusciti a determinare la possibile origine del tumore, che è stata confermata intraoperatoriamente in 4 casi su 5 (80%). L'unico caso di mancata concordanza tra valutazione preoperatoria e intraoperatoria (paziente #8) si è verificato per impossibilità di determinare intra-operatoriamente il nervo di origine, e non per discordanza tra le 2 valutazioni.

Dai nostri dati e da quelli presenti in letteratura, i test vestibolari preoperatori appaiono uno strumento affidabile nel predire l'origine dello SV. La conoscenza dell'origine preoperatoria del tumore può fornire informazioni rilevanti per ottimizzare la strategia di rimozione microchirurgica dello stesso. La valutazione preoperatoria risulta maggiormente affidabile in caso di neoplasie di piccole dimensioni in quanto il danno vestibolare è ancora limitato al nervo di origine permettendo una maggior accuratezza dei test nella topodiagnosi.

Questo sostiene l'ipotesi che un approccio chirurgico precoce sia vantaggioso, nonostante tale argomento sia ancora dibattuto in letteratura. È noto infatti come la chirurgia precoce, se attuata, già di per sé produce risultati migliori nei pazienti con neoplasie di dimensioni ridotte, beneficiando quindi ulteriormente dell'affidabilità superiore delle valutazioni preoperatorie in questi casi e quindi del potenziale miglioramento delle strategie intraoperatorie.

Limiti, punti di forza e prospettive future

Il presente studio presenta una serie di punti di forza e limiti che influenzano l'interpretazione dei risultati. Tra i punti di forza si distinguono il setting prospettico e la modalità in cieco adottata. Infatti, il chirurgo non era a conoscenza dei risultati della valutazione preoperatoria, minimizzando il rischio di bias nella valutazione intraoperatoria della branca di origine e garantendo un'analisi obiettiva della relazione tra nervo di origine e funzione uditiva post-intervento. Altro punto di forza dello studio è l'omogeneità del campione per caratteristiche clinico-patologiche, tipo di trattamento e chirurgo che ha eseguito l'intervento, elementi che hanno ridotto la variabilità dei dati e hanno permesso un confronto più accurato dei risultati.

Invece, il principale punto di debolezza dello studio risiede nella sua bassa numerosità campionaria, comprendete solamente 8 pazienti. Questo limite riduce la rappresentatività della popolazione generale e potrebbe limitare la replicabilità dei risultati. Un'espansione del numero dei pazienti consentirebbe una valutazione più approfondita della correlazione branca di origine e outcome uditivo nei tumori di piccole dimensioni, in modo da comprendere più dettagliatamente il ruolo del nervo di origine come eventuale fattore prognostico e migliorare la selezione dei pazienti da sottoporre a HPS.

V. CONCLUSIONI

La conservazione dell'udito nei pazienti affetti da neurinoma dell'acustico rappresenta una ancora una sfida. Con la Hearing Preservation Surgery (HPS), è diventato possibile ottenere contemporaneamente l'exeresi completa della massa e la preservazione dell'udito pre-operatorio e, attualmente, la dimensione del tumore e lo stato dell'udito preoperatorio sono riconosciuti come i fattori prognostici più importanti per la preservazione uditiva.

Tra gli altri fattori studiati, sebbene la letteratura sia ancora piuttosto scarsa, vi è il nervo di origine del tumore, che può essere la branca vestibolare inferiore o superiore.

I pochi studi disponibili suggeriscono che l'origine dalla branca inferiore sia associata a un peggior outcome uditivo post-operatorio, a causa della sua vicinanza con il nervo cocleare nel CUI.

I risultati del presente studio indicano che, contrariamente a quanto riportato in letteratura, anche i tumori originati dalla branca inferiore del nervo vestibolare possono avere un buon outcome uditivo postoperatorio nei pazienti sottoposti a HPS, specialmente se la funzione uditiva preoperatoria risulta essere molto buona anche ai test audiometrici più approfonditi.

BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi G, Castano P, Castorina S, Cremona O. Anatomia Umana. Volume 1: Atlante . Vol. 1. Edi.Ermes; 2013.
2. Tawfik-Helika M, Mertens P, Ribas G, Cusimano MD, Catala M, Kirollos R, et al. Understanding Anatomy of the Petrous Pyramid—A New Compartmental Approach. *World Neurosurg.* 2019 Apr 1;124:e65–80.
3. Huo Z, Chen J, Wang Z, Zhang Z, Wu H. Prognostic Factors of Long-Term Hearing Preservation in Small and Medium-Sized Vestibular Schwannomas after Microsurgery. *Otology and Neurotology.* 2019 Aug 1;40(7):957–64.
4. Rachinger J, Rampp S, Prell J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C. Tumor origin and hearing preservation in vestibular schwannoma surgery: Clinical article. *J Neurosurg.* 2011 Nov;115(5):900–5.
5. Özdoğan Ö, Sezen O, Kubilay U, Saka E, Duman U, Şan T, et al. Connections between the facial, vestibular and cochlear nerve bundles within the internal auditory canal. *J Anat.* 2004 Jul;205(1):65–75.
6. Tian GY, Xu DC, Huang DL, Liao H, Huang MX. The topographical relationships and anastomosis of the nerves in the human internal auditory canal. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2008 May;30(3):243–7.
7. Raso F. Il neurinoma dell'acustico. AOOI, editor. Genova; 2015.
8. Susan Standing, Neil R. Borley. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 40th ed. Churchill Livingstone, Elsevier, editors. 2008.
9. Bruss DM, Shohet, Jack A. *Neuroanatomy, Ear.* In Stat Pearls Publishing; 2024.
10. De Caro R. *Lezioni di Neuroanatomia.* 2nd ed. CLEUP, editor. 2020.
11. Benoudiba F, Toulgoat F, Sarrazin JL. The vestibulocochlear nerve (VIII). *Diagn Interv Imaging.* 2013 Oct 1;94(10):1043–50.
12. Tallan EM, Harner SG, Beatty CW, Scheithauer BW, Parisi JE. Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas? *Am J Otol.* 1993;14(2).
13. Tallan EM, Harner SG, Beatty CW, Scheithauer BW, Parisi J E. Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas? *Am J Otol.* 1993;14(2):131–4.
14. Anna Paula Corona, Jacqueline Carneiro Oliveira, Fábía Pinheiro Andrade de Souza, Liane Viana Santana, Marco Antônio Vasconcelos Rêgo. Risk factors associated with vestibulocochlear nerve schwannoma: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;4:593–615.
15. Fernández-Méndez R, Wan Y, Axon P, Joannides A. Incidence and presentation of vestibular schwannoma: a 3-year cohort registry study. *Acta Neurochir (Wien).* 2023 Oct 1;165(10):2903–11.
16. Carlson ML, Link MJ. Vestibular Schwannomas. Ingelfinger JR, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 8;384(14):1335–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2020394>
17. Tos M, Stangerup SE, Per Cayé-Thomasen ;, Tos T, Thomsen J. What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? [Internet]. Available from: www.archoto.com

18. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. Vol. 14, Head and Neck Pathology. Springer; 2020. p. 1058–66.
19. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Shore-Freedman E, Tolentino J, et al. Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck. *Neuro Oncol.* 2008 Feb;10(1):73–8.
20. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the Nervous System and Pituitary Gland Associated With Atomic Bomb Radiation Exposure [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/94/20/1555/1802706>
21. Welling, D Bradley, Packer, Mark, Chang, Long-Sheng. Molecular studies of vestibular schwannomas: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Oct;15(5):341–6.
22. Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2021. p. 1–12.
23. Robert w. Baloh, Kevin A. Kerber. *Clinical Neurophysiology of the vestibular syst.,* 4th ed. 2011. 338–345 p.
24. Chaimoff M, Nageris BI, Sulkes J, Spitzer T, Kalmanowitz M. Sudden Hearing Loss as a Presenting Symptom of Acoustic Neuroma.
25. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER, et al. Clinical practice guideline: Tinnitus. Vol. 151, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States).* SAGE Publications Inc.; 2014. p. S1–40.
26. Dunningway HM, Welling DB. Intracranial Tumors Mimicking Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 1998 Apr;118(4):429–36.
27. Dayal M, Perez-Andujar A, Chuang C, Parsa AT, Barani IJ. Management of vestibular schwannoma: focus on vertigo. Vol. 2, *CNS oncology.* 2013. p. 99–104.
28. Kaul V, Cosetti MK. Management of Vestibular Schwannoma (Including NF2): Facial Nerve Considerations. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(6):1193–212. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030666518301373>
29. Lim CC, Misron K, Liew YT, Wong EHC. Acoustic neuroma with orofacial paresthesia: Description of an atypical presentation. *BMJ Case Rep.* 2019 Nov 1;12(11).
30. Irfan S, Kadam AD, Ravichandran U. An Atypical Presentation of Acoustic Neuroma With Facial Paresthesia: A Case Report. *Cureus.* 2024 Mar 23;
31. Silvano Prosser, Alessandro Martini. *Argomenti di Audiologia.* Omega, editor. 2013. 200–622 p.
32. Jack Katz. *Handbook of Clinical Audiology.* Lippincott Williams and Wilkins, editor. 2014.
33. Rossi G, Albera G. *Otorinolarigoiatria.* Minerva Medica, editor. 2013. 19–27 p.
34. Eggermont JJ. Auditory brainstem response. *Handb Clin Neurol.* 2019 Jan 1;160:451–64.
35. Park MJ, Ahn JH, Park HJ, Chung JW, Kang WS. Diagnostic Validity of Auditory

- Brainstem Response for the Initial Screening of Vestibular Schwannoma. *J Audiol Otol.* 2022;26(1):36–42.
36. Robert w. Baloh, Kevin A. Kerber. *Clinical Neurophysiology of the vestibular system.* 4th ed. Oxford university press, editor. 2011. 228–240 p.
 37. Doyle KJ. Is There Still a Role for Auditory Brainstem Response Audiometry in the Diagnosis of Acoustic Neuroma?
 38. Daniela Soi, Umberto Ambrosetti. Matrix tests. *Audiologia e Foniatria.* 2017;2(3):351–4.
 39. Stanley A. Gelfand, Lauren Calandruccio. *Essentials of Audiology.* 5th ed. Hardback (Thread Stitching), editor. 2023. 300–590 p.
 40. Casazza GC, Bowers CA, Gurgel RK. Hearing Outcomes Reporting in Lateral Skull Base Surgery. Vol. 80, *Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base.* Thieme Medical Publishers, Inc.; 2019. p. 120–4.
 41. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ, Sweeney AD, Neff BA, Shepard NT, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients with Sporadic Vestibular Schwannomas. In: *Clinical Neurosurgery.* Oxford University Press; 2018. p. E35–9.
 42. Cianfrone F, Cantore I, Roperto R, Tauro F, Bianco F, Mastronardi L, et al. Preoperative vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs), caloric test, and pure tone audiometry to identify the vestibular nerve branch of schwannoma origin: preliminary results in a series of 26 cases. *Neurosurg Rev.* 2022 Oct 1;45(5):3231–6.
 43. Goiseppe Cuiuli, Luciano Bubbico, Maria Luisa Tropiano, Mario Gagliardi. *Stimolazioni termiche e rotatorie dell'apparato vestibolare: metodiche a confronto.* La nuova stampa medica italiana. 2021;
 44. Gonçalves DU, Felipe L, Mara T, Lima A, Otorhinolaryngologist MD. Interpretation and use of caloric testing Summary [Internet]. Vol. 74, *Brazilian Journal of otorhinolaryngology.* Available from: <http://www.rborl.org.br/http://www.rborl.org.br/>
 45. Alhabib SF, Saliba I. Video head impulse test: a review of the literature. Vol. 274, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* Springer Verlag; 2017. p. 1215–22.
 46. Brown CS, Peskoe SB, Risoli T Jr, Garrison DB, Kaylie DM. Associations of Video Head Impulse Test and Caloric Testing among Patients with Vestibular Schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;324–9.
 47. Długaiczek J. Evidenzbasierte VEMP-Diagnostik : Von den neurophysiologischen Grundlagen zur klinischen Anwendung. Vol. 68, *HNO. NLM (Medline);* 2020. p. 69–78.
 48. Claudio Vicini. *AOOI - vestibolometria clinica e strumentale.* Associazione Otorinolaringoiatria Ospedalieri Italini, editor. 2003.
 49. Augusto Pietro Casani. *Vestibologia clinica.* Eureka, editor. 2021. 254–266 p.
 50. Rosengren SM, Colebatch JG, Young AS, Govender S, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. Vol. 4, *Clinical Neurophysiology Practice.* Elsevier B.V.; 2019. p. 47–68.
 51. Długaiczek J. Evidenzbasierte VEMP-Diagnostik : Von den neurophysiologischen

- Grundlagen zur klinischen Anwendung. Vol. 68, HNO. NLM (Medline); 2020. p. 69–78.
52. Falls C. Videonystagmography and posturography. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:32–8.
 53. Falls C. Videonystagmography and posturography. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:32–8.
 54. Jacobson GP, Newman CW. The Development of the Dizziness Handicap Inventory [Internet]. Vol. 116, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/>
 55. Mekki S. The role of videonystagmography (VNG) in assessment of dizzy patient. *Egyptian Journal of Otolaryngology.* 2014 Apr 1;30(2):69–72.
 56. Hernández Montero E, Fraile Rodrigo JJ, De Miguel García F, Carmen Sampéris LM, Eiras Ajuria J, Ortiz García A. The role of videonystagmography in the diagnosis of acoustic neuroma. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2003 Jun 1;54(6):413–6.
 57. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. Eano guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol.* 2020 Jan 11;22(1):31–45.
 58. Sriskandan N, Connor SEJ. The role of radiology in the diagnosis and management of vestibular schwannoma. Vol. 66, *Clinical Radiology.* 2011. p. 357–65.
 59. Nikdokht F. Imaging of vestibular schwannoma and another cerebellopontine angle tumors. *Journal of Neuroradiology.* 2017 Nov 1;38(11):2034–43.
 60. Lin EP, Crane BT. The management and imaging of vestibular schwannomas. Vol. 38, *American Journal of Neuroradiology.* American Society of Neuroradiology; 2017. p. 2034–43.
 61. Gao K, Ma H, Cui Y, Chen X, Ma J, Dai J. Meningiomas of the cerebellopontine angle: Radiological differences in tumors with internal auditory canal involvement and their influence on surgical outcome. *PLoS One.* 2015 Apr 7;10(4).
 62. Renowden S. Imaging of the cerebello-pontine angle. *Pract Neurol.* 2014 Oct;14(5):e2–e2.
 63. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA. New and Modified Reporting Systems from the Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma. 2003.
 64. Atchley TJ, Erickson N, Chagoya G, Fort M, Walters BC, McGrew B, et al. Hannover Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *World Neurosurg.* 2022 Feb 1;158:e179–83.
 65. Nicholas J Erickson, Philip G R Schmalz, Bonita S Agee, Matthew Fort, Beverly C Walters. Koos Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *Neurosurgery.* 2019 Aug 1;85(3):409–14.
 66. Ushio M, Iwasaki S, Chihara Y, Kawahara N, Morita A, Saito N, et al. Is the nerve origin of the vestibular schwannoma correlated with vestibular evoked myogenic potential, caloric test, and auditory brainstem response? *Acta Otolaryngol.* 2009;129(10):1095–100.
 67. Nam GS, Bae SH, Kim HJ, Cho JW, Moon IS. Feasibility of preoperative video head impulse test to predict the nerve of origin in patients with vestibular schwannomas. *J Clin Med.* 2021 Jun 2;10(12).

68. Quaranta N, Pontrelli M, Ciprelli S, Signorelli F, Denaro L, D'avella D, et al. Defining current practice patterns of vestibular schwannoma management in Italy: Results of a nationwide survey. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2021 Apr 1;41(2):185–91.
69. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. Change in hearing during “wait and scan” management of patients with vestibular schwannoma. *Journal of Laryngology and Otology*. 2008 Jul;122(7):673–81.
70. Martin, Senthil, Thomas P. C., Latha, Chavda, Swarapsinh V. A Protocol for the Conservative Management of Vestibular Schwannomas. *Otology & Neurotology* . 2009;30(3):381–5.
71. Jef J S Mulder, Johannes H Kaanders, Jacobus J van Overbeeke. Radiation therapy for vestibular schwannomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Oct;20(5):367–72.
72. Kalogeridi MA, Kougioumtzopoulou A, Zygogianni A, Kouloulis V. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy for acoustic neuromas. Vol. 43, *Neurosurgical Review*. Springer; 2020. p. 941–9.
73. Rahul Chopra, Douglas Kondziolka, Ajay Niranjana. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):845–51.
74. McClelland, Shearwood III, Kim, Ellen, Murphy. Operative Mortality Rates of Acoustic Neuroma Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Otology & Neurotology*. 2017;38(5):751–3.
75. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: A systematic review of complications by approach. *Neurosurg Focus*. 2012 Sep;33(3).
76. D E Brackmann. Middle fossa approach for acoustic tumor removal. *Clin Neurosurg* . 1992;38:603–18.
77. E. Zanoletti, A. Mazzoni, A. Martini. Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. 2019.
78. Ginzkey C, Scheich M, Harnisch W, Bonn V, Ehrmann-Müller D, Shehata-Dieler W, et al. Outcome on hearing and facial nerve function in microsurgical treatment of small vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013 Mar;270(4):1209–16.
79. Selesnick SH, Liu JC, Jen A. The incidence of cerebrospinal fluid leak after vestibular schwannoma surgery. *Otol Neurotol* . 2004;25:387–93.
80. Scheich M, Ginzkey C, Ehrmann-Müller D. Management of CSF leakage after microsurgery for vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *Eur Arch Otorhinolaryngo*. 2016;273–95.
81. Minovi A, Kollert M, Minovi A. Functional results, cognitive and effective quality of life disturbances after trans-temporal resection of acoustic neuroma. *Laryngo-Rhino-Otol* . 2005;84:915–20.
82. Ben Ammar, Mehdi, Enrico Piccirillo. Surgical Results and Technical Refinements in Translabyrinthine Excision of Vestibular Schwannomas: The Gruppo Otologico Experience

ORIGINE Pazienti (n)	PTA	SDT	SRT	SDS	Matrix	Onda V													
ampiezza Onda V	latenza	n. vest superiore	2	17,8	19,1	24,1	31,6	n. vest inferiore	4	32,1	30,4	41,9	60,8	non definibile	2	6,5	3,3	8,3	15

Neurosurgery . 2012;6:1481–91.

83. Tatagiba MS, Roser F, Hirt B, Ebner FH. The retrosigmoid endoscopic approach for cerebellopontine-angle tumors and microvascular decompression. Vol. 82, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc.; 2014. p. S171–6.
84. Chamoun R, MacDonald J, Shelton C, Couldwell WT. Surgical approaches for resection of vestibular schwannomas: Translabyrinthine, retrosigmoid, and middle fossa approaches. *Neurosurg Focus*. 2012 Sep;33(3).
85. Lucas JC, Fan CJ, Jacob JT, Babu SC. Retrosigmoid Approach for Sporadic Vestibular Schwannoma: Patient Selection, Technical Pearls, and Hearing Results. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023 Jun 1;56(3):509–20.
86. Cazzador D, Borsetto D, Alexandre E, Pavone C, D'Avella D, Mazzoni A, et al. Hearing Preservation Surgery via Retrosigmoid Approach with Retrolabyrinthine Meatotomy in Small Vestibular Schwannoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2019;80:S281–3.
87. Mazzoni A, Zanoletti E, Calabrese V. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma: long-term results Risultati a lungo termine nella chirurgia di preservazione dell'udito nel neurinoma dell'acustico. Vol. 32, *ACTA oTorhinolAryngologiCA iTAlICA*. 2012.
88. Zanoletti E, Mazzoni A, Frigo AC, Borsetto D, Cazzador D. Hearing Preservation Outcomes and Prognostic Factors in Acoustic Neuroma Surgery: Predicting Cutoffs. *Otology and Neurotology*. 2020 Jun 1;41(5):686–93.
89. Zanoletti E, Mazzoni A, d'Avella D. Hearing preservation in small acoustic neuroma: observation or active therapy? Literature review and institutional experience. Vol. 161, *Acta Neurochirurgica*. Springer-Verlag Wien; 2019. p. 79–83.
90. Concheri S, Deretti A, Tealdo G, Zanoletti E. Prognostic Factors for Hearing Preservation Surgery in Small Vestibular Schwannoma. Vol. 13, *Audiology Research*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. p. 473–83.
91. MAzzoni A, Biroli F, Foresti C, signorelli A, sortino C. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma. Slow progress and new strategies Chirurgia di preservazione dell'udito. Lento progresso e nuove strategie. Vol. 31, *ACTA oTorhinolAryngologiCA iTAlICA*. 2011.
92. Huo Z, Chen J, Wang Z, Zhang Z, Wu H. Prognostic Factors of Long-Term Hearing Preservation in Small and Medium-Sized Vestibular Schwannomas after Microsurgery. *Otology and Neurotology*. 2019 Aug 1;40(7):957–64.
93. Jacob A, Robinson LL, Bortman JS, Yu L, Dodson EE, Welling DB. Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. *Laryngoscope*. 2007 Dec;117(12):2087–92.
94. Goddard JC, Schwartz S, Friedman A. Fundal Fluid as a Predictor of Hearing Preservation in the Middle Cranial Fossa Approach for Vestibular Schwannoma. Vol. 31, *Otol Neurotol*. 2010.
95. Rachinger J, Rampp S, Prell J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C. Tumor origin and hearing preservation in vestibular schwannoma surgery: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Nov;115(5):900–5.
96. Lakshmi M, Glastonbury CM. Imaging of the Cerebellopontine Angle. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009 Aug 1;19(3):393–406.

