

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.282.7-006.385-07-089(043.2)

BURACOVSHI Marin

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SCHWANOMULUI
VESTIBULAR**

321.16 - OTORINOLARINGOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul catedrei de Otorinolaringologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în cadrul Institutului de Otolaringologie „O.S.Kolomiychenko” din Kiev, Ucraina.

Conducător

SANDUL Alexandru,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



Conducător prin cotutelă:

BORYSENKO Oleg,
doctor habilitat în științe medicale, profesor,

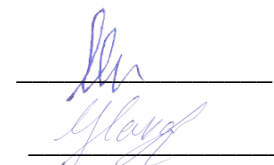


Membrii Comisiei de îndrumare:

MANIUC Mihail,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



GLAVAN Iulian,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar



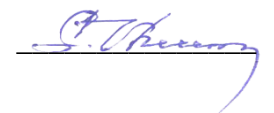
ATAMAN Traian,
doctor în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la 09.04.2025, orele 14.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (*proces verbal nr.55*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

VETRICEAN Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. univ.

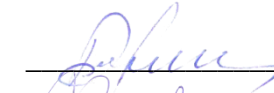


Membrii Comisiei de susținere:

SANDUL Alexandru, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



BORYSENKO Oleg, dr. hab. șt. med., profesor;



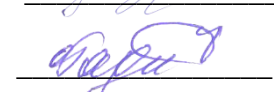
ZAPUHLÎH Grigore, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



GLAVAN Iulian, dr. șt. med., conf. univ.;

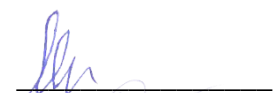


TAGADIUC Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



Referenți:

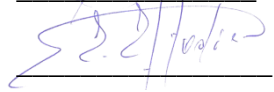
MANIUC Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



COSGAREA Marcel, dr. med., prof. univ.;



EFTODIEV Eduard, dr. șt. med., conf. univ.;



Autor:

Buracovschi Marin



CUPRINS

1. REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	Ошибка! Залкадка не определена.
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	6
2.1. Caracteristica generală a Metodologiei de cercetare: Loturile de studiu, Etapele și Design-ul cercetării	6
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	7
2.3. Metodele de cercetare	8
2.4. Procedee de analiză statistică a rezultatelor.....	8
3. STUDIUL CLINICO-IMUNOLOGIC AL PACIENȚILOR CU SCHWANOM VESTIBULAR	9
3.1. Anamneza și simptomatologia pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular	9
3.2. Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular	11
3.3. Datele examenului RMN ale pacienților cu schwanom vestibular.....	12
3.4. Evaluarea factorului de creștere vascular endotelial, factorului de creștere transformator 1 β , imunoglobulinelor A, M și a antigenului carcinoembrionar la pacienții cu schwanom vestibular.....	17
4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL SCHWANOMULUI VESTIBULAR PRIN ABORD TRANSLABIRINTIC – STUDIU DE CAZ	21
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	26
BIBLIOGRAFIE	27
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	29
ADNOTARE.....	32
ANNOTATION.....	33
АННОТАЦИЯ.....	34

1. REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Schwanomul vestibular – neurinomul de acustic (VS) este o tumoră benignă a celei de a VIII-a pereche de nervi cranieni. Acesta reprezintă aproximativ 6 % din totalitatea tumorilor intracraniene și 80 % din tumorile unghiului pontocerebelos [1, 2]. VS este bine cunoscut în literatura de specialitate, fapt confirmat prin cele peste 11.000 de articole publicate în baza de date PubMed. Nivelul de studiu al acestuia rămâne în continuare foarte ridicat, peste 2000 de articole fiind publicate în ultimii 5 ani [3]. Interesul crescut al cercetătorilor pentru această patologie se datorează evoluției VS care, până la momentul actual nu este complet elucidată. Acest fapt ce se datorează în special particularităților imprezibile de creștere și de manifestare clinică a acestei tumori. În unele studii, se arată că schwanomul vestibular, odată diagnosticat, poate să nu prezinte o creștere în dimensiuni pe parcursul a mai multor ani, și, în unele cazuri, este descoperit accidental în timpul examenului anatomopatologic [4-8]. În alte studii, focusate pe rata de creștere a neurinomului de acustic, pe lângă lipsa de creștere, s-a observat chiar o regresie a tumorii pe parcursul monitorizării [9-13]. Unele tumori pot totuși, prezenta o creștere foarte rapidă și se pot solda cu o morbiditate gravă sau chiar cu mortalitate, dacă rămân netratate [13-17].

În Republica Moldova, în perioada anilor 2010 – 2019 au fost tratați chirurgical 65 de pacienți cu VS, confirmat prin examen histopatologic. Majoritatea acestor pacienți au prezentat hipoacuzia ca simptom principal, iar aproximativ 1/3 dintre ei aveau cofoză pe partea localizării tumorii. Aproximativ 2/3 din pacienți au fost diagnosticați cu VS de dimensiuni > 20mm, iar în peste 1/2 cazuri dimensiunile au fost de > 30mm [18]. Aceste date denotă o diagnosticare tardivă a VS, iar faptul că hipoacuzia a fost principalul simptom menționat de pacienți marchează rolul important al medicului ORL în depistarea acestei tumori.

Având în vedere cele expuse mai sus, ne-am propus să realizăm următorul **scop**: studiul clinic și paraclinic al pacienților diagnosticați primar cu schwanom vestibular, pentru a stabili particularitățile evoluției și creșterii tumorale și pentru a elabora un algoritm de diagnostic precoce și tratament al acestei afecțiuni.

Pentru a atinge scopul cercetării, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Studiul clinico-diagnostic al pacienților cu schwanom vestibular, pentru a identifica cele mai specifice semne clinico-diagnostice care atestă evoluția patologiei.
2. Analiza rezultatelor investigațiilor RMN la pacienții cu schwanom vestibular pentru a stabili particularitățile imagistice ce denotă evoluția/creșterea tumorală.
3. Evaluarea modificărilor markerilor imunologici la pacienții cu schwanom vestibular, pentru a identifica cei mai informativi markeri diagnostici și de pronostic ai creșterii tumorii.
4. Elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce și tratament al schwanomului vestibular.

Metodologia generală a cercetării: Pentru realizarea obiectivelor propuse în teza de doctorat, s-a efectuat un studiu prospectiv al pacienților cu VS, având ca scop stabilirea evoluției și a factorilor care determină creșterea tumorii. Studiul prospectiv a inclus un lot de pacienți cu VS, divizat în 2 subploturi: primul subplot, în care nu s-a observat o creștere a tumorii, și al doilea subplot, în care s-a constatat creșterea tumorală. La acești pacienți s-a efectuat o analiză comparativă atât a datelor clinice, cât și a datelor paraclinice (imagistice și imunologice de

laborator).

Avizul Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul USMF „N. Testemițanu” privind realizarea studiului (procesul verbal nr. 1 din 19 iunie 2018) a fost pozitiv.

Din cauza incidenței reduse a schwanomului vestibular și a numărului mic al populației în Republica Moldova, studiul prospectiv a fost efectuat în cadrul Departamentului de Microchirurgie și Otoneurochirurgie al Institutului de Otolaringologie „O. S. Kolomyichenko” din Kiev. Analizele imunologice au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Fiziopatologie și Imunologie al aceleiași instituții. Cercetările au fost efectuate pe baza acordului de colaborare între USMF „Nicolae Testemițanu” și Institutul de Otolaringologie „O. S. Kolomyichenko” din Kiev, precum și a acordului de cotutelă între aceste două instituții.

Avizul Comitetului de Bioetică și Deontologie a Institutului de Otolaringologie „O.S.Kolomyichenko” din Kiev, Ucraina (proces verbal nr. 22/19 din 22 noiembrie 2019) a fost pozitiv.

Noutatea științifică și semnificația teoretică a rezultatelor obținute: 1) A fost stabilită evoluția schwanomului vestibular pe baza analizei rezultatelor examenului clinic și paraclinic la pacienții diagnosticați primar cu VS. 2) Au fost analizate rezultatele imunologice ale citokinelor și factorilor de creștere colectate de la pacienții cu VS. 3) Au fost analizate rezultatele monitoringului, prin examen RMN, a pacienților cu VS la care nu s-a observat creșterea tumorală și a celor la care tumora a fost în creștere, cu determinarea unor aspecte imagistice caracteristice creșterii tumorale. 4) Au fost stabilite anumite criterii atât clinice, cât și imunologice, care pot fi posibili markeri predictivi ai creșterii tumorale. Astfel, lucrarea de doctorat contribuie cu noi informații privind înțelegerea progresiei VS, ritmul și natura schimbărilor tumorale, importante în dezvoltarea de noi modele predictive. De asemenea, lucrarea furnizează noi date despre ratele de creștere și comportamentul tumoral, bazate pe caracteristicile imagistice rezultate din examinarea RMN cu contrast, esențiale pentru evaluarea tratamentului și ajustarea protocoalelor terapeutice. Aplicarea criteriilor clinice și imunologice pentru estimarea riscului de creștere tumorală poate fundamenta luarea deciziilor corecte privind intervenția, contribuind la dezvoltarea unor strategii personalizate de management a patologiei.

Valoarea aplicativă a lucrării. În aspect aplicativ, a fost elaborat un algoritm de diagnostic și tratament pentru pacienții cu schwanom vestibular, care va putea fi integrat într-un protocol clinic național. De asemenea, abordul translabyrinthic a fost introdus în chirurgia VS.

Cuvinte cheie: schwanom vestibular, neurinom de acustic, rezonanță magnetică nucleară, factor de creștere vascular endotelial, factor de creștere transformator 1β, imunoglobulina A, imunoglobulina M, antigen carcino-embriionar, abord translabyrinthic.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a Metodologiei de cercetare: Loturile de studiu, Etapele și Design-ul cercetării

Lucrarea este compartimentalizată și expune rezultatele și analiza, obținute în cadrul a 2 studii:

1. Studiul prospectiv clinico-imunologic al pacienților cu VS;
2. Studiul de caz: tratamentul chirurgical al VS prin abord translabyrinthic.

Studiul prospectiv a fost realizat în cadrul Departamentului de Microchirurgie și Otoneurochirurgie al Institutului de Otolaringologie „O. S. Kolomiychenko” al Academiei Naționale de Științe Medicale din Ucraina, în baza unui acord de colaborare între această instituție și IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Analizele imunologice au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Fiziopatologie și Imunologie al aceluiași institut.

Studiul de caz a cuprins o sinteză cu privire la prima intervenție de abord translabyrinthic al VS în Republica Moldova. Această intervenție a fost efectuată în cadrul Clinicii de Neurochirurgie IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”. Studiul a fost realizat în baza acordului de colaborare dintre Clinica ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și Clinica de Neurochirurgie a IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Lotul general de pacienți incluși în studiul prospectiv a fost format din 47 de pacienți. Aceștia au fost pacienți adulți, cu vârsta cuprinsă între 21 și 69 de ani, diagnosticați primar cu VS și monitorizați prin efectuarea examenului RMN pe parcursul a cel puțin 6 luni.

Lotul general de studiu a fost divizat în 2 subloturi:

1. Sublotul 1 de studiu - 24 de pacienți la care nu s-a constatat creșterea tumorală;
2. Sublotul 2 de studiu - 23 de pacienți la care s-a constatat creșterea tumorală.

Până la 40 de pacienți din lotul general de studiu au fost supuși unei analize imunologice, cu determinarea factorului de creștere vascular endotelial (VEGF), factorului de creștere transformator 1 β (TGF-1 β), imunoglobulinei A (IgA), imunoglobulinei M (IgM) și antigenului carcinoembrionar (CEA) în serul sanguin. Luând în considerare că analiza imunologică nu a fost efectuată la toți pacienții din lotul general de studiu, numărul acestora a variat în funcție de fiecare factor imunologic în parte. VEGF a fost determinat la 38 de pacienți, TGF-1 β la 40 de pacienți, IgA la 38 de pacienți, CEA la 29 de pacienți și IgM la 18 pacienți. Datele imunologice obținute au fost comparate cu valorile de referință, furnizate de companiile producătoare de reagenți, precum și cu valorile din lotul de control, care a inclus 10 persoane complet sănătoase. De asemenea, a fost efectuată și o analiză comparativă între cele 2 subloturi de studiu.

Pentru a determina evoluția VS la stadiul incipient, am efectuat o analiză imunologică a VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM și CEA la pacienții cu VS intracanalicular și de stadiul I. Astfel, am selectat 18 pacienți din lotul general de studiu, care au fost împărțiți în 2 subloturi. Datele au fost comparate cu lotul de control format din 10 persoane complet sănătoase:

1. Sublotul 1 de studiu - 10 pacienți la care nu s-a observat creșterea tumorală;
2. Sublotul 2 de studiu - 8 pacienți la care tumora s-a constatat creșterea tumorii;
3. Lotul de control - 10 persoane complet sănătoase.

Schema cercetărilor efectuate este redată în figura 1.

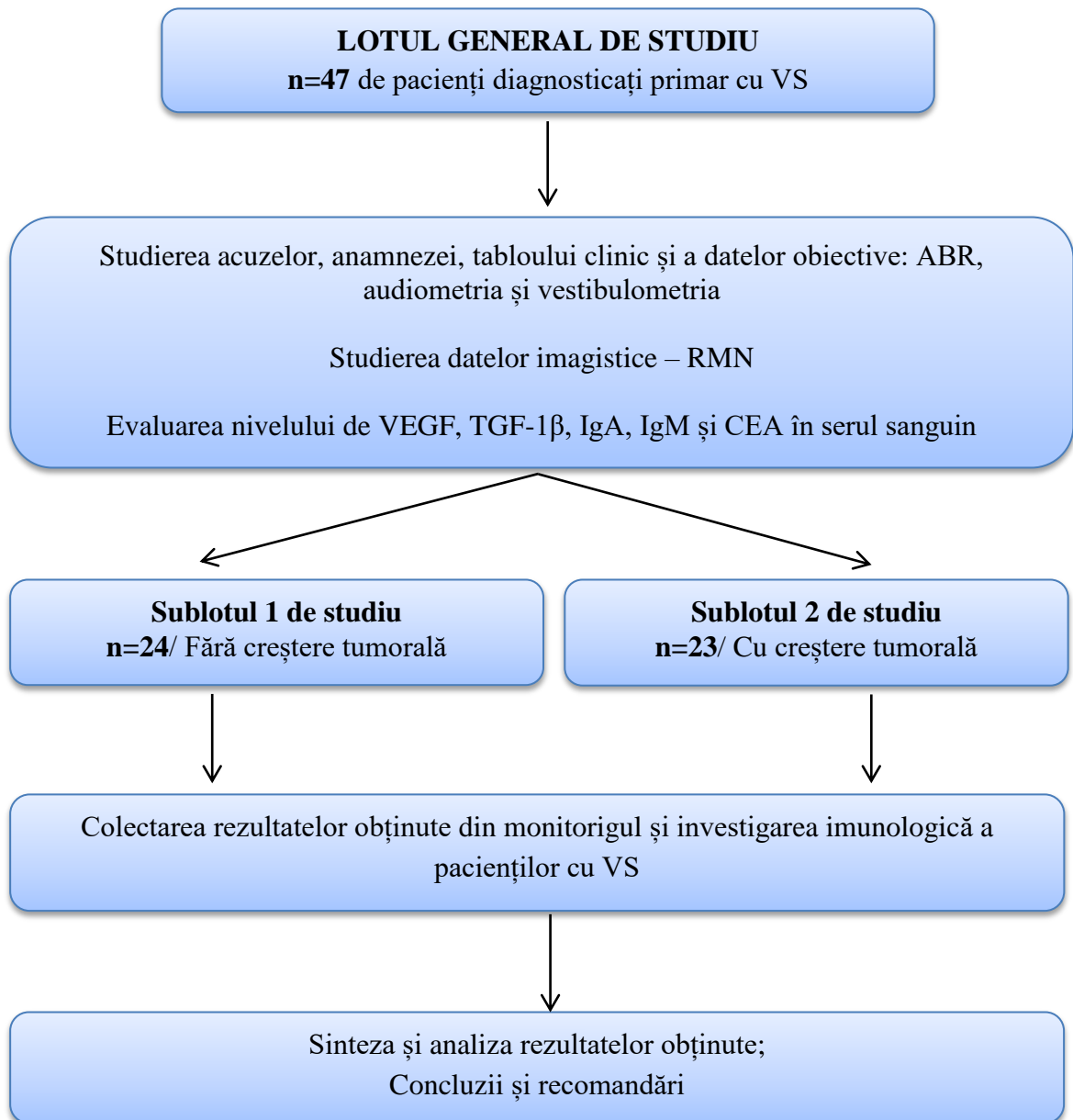


Figura 1. **Design-ul cercetării**

2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Cei 47 de pacienți incluși în studiul prospectiv, au fost diagnosticați cu VS de diferit grad, având vârste cuprinse între 21 și 69 de ani. Vârsta medie a fost de 51,36 ani. Raportul bărbați/femei a fost de 20 de bărbați la 27 de femei. În ceea ce privește localizarea, s-au depistat 23 de tumori pe partea stângă și 24 de tumori pe partea dreaptă. Pe baza criteriului de creștere tumorală, pacienții au fost repartizați în 2 subloturi:

1. Sublotul 1 de studiu - 24 de pacienți fără creștere tumorală;
2. Sublotul 2 de studiu - 23 de pacienți cu creștere tumorală.

În cadrul lotului general de studiu, până la 40 de pacienți au fost supuși unei analize imunologice, evaluând factorii VEGF, TGF-1β, IgA, IgM și CEA în serul sanguin. Analiza imunologică nu a fost efectuată la toți pacienții din lotul general de studiu, numărul variind în

funcție de fiecare factor imunologic în parte: VEGF a fost determinat la 38 de pacienți, TGF-1 β la 40 de pacienți, IgA la 38 de pacienți, CEA la 29 de pacienți și IgM la 18 pacienți. Datele imunologice obținute au fost comparate cu valorile de referință furnizate de companiile producătoare de reagenți și cu valorile din lotul de control, care a fost compus din 10 persoane complet sănătoase, efectuându-se și o analiză comparativă între cele 2 subloturi de studiu. Pentru a determina evoluția VS la un stadiu incipient am efectuat o analiză imunologică a pacienților cu VS intracanalicular și de gradul I, care a inclus toți factorii de creștere și citokinele menționate. Acest grup de pacienți a fost compus din 18 cazuri, împărțite în 2 subloturi:

1. Sublotul 1 de studiu - 10 pacienți fără creștere tumorală;
2. Sublotul 2 de studiu - 8 pacienți cu tumora în creștere.

Lotul de control a inclus 10 persoane complet sănătoase, de la care s-au colectat probe sanguine pentru determinarea nivelului factorilor imunologici analizați.

Studiul de caz referitor la tratamentul chirurgical al VS prin abord translabyrinthic a fost efectuat pe un pacient de 60 de ani, diagnosticat cu VS de gradul II, tratat chirurgical prin acest abord, pe 09.12.2022 în cadrul IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

2.3. Metodele de cercetare

Metodele clinice: La toți pacienții din studiul prospectiv au fost studiate minuțios acuzele și anamneza schwanomului vestibular. S-a determinat care a fost primul simptom al VS și când aproximativ acesta și-a făcut apariția. S-a determinat, dacă există sau nu simptome concomitente, cum ar fi senzația de cap greu, cefaleea, vertijul, dereglarea coordonării, dezechilibrul, hipoestezia sau parestazia la nivelul capului și feței, tremorul mușchilor feței, închiderea incompletă a ochiului, spasmul mușchilor feței, dereglarea deglutiției și a articulării vorbirii sau dacă mai există alte simptome prezente la acești pacienți.

Examenul ORL: Toți pacienții din studiul prospectiv, luând în considerare anamneza și acuzele menționate, au fost supuși examenului ORL. La acești pacienți a fost efectuat examenul de otomicroscopie cu ajutorul microscopului chirurgical Zeiss OPMI Pico.

Metodele paraclinice: Pacienții incluși în studiul prospectiv, pe lângă examenul clinic, au fost supuși următoarelor investigații:

- Audiometria;
- ABR;
- Vestibulometria;
- Examenul RMN al conductului auditiv intern (CAI) și unghiului pontocerebelos (UPC);
- Analiza imunologică cu determinarea VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM și CEA.

2.4. Procedee de analiză statistică a rezultatelor

În analiza valorilor calitative de comparație între loturi, au fost utilizate testele Chi-Square: Pearson. Pentru analiza valorilor cantitative de comparație între loturi referitoare la datele clinico-diagnostice, inclusiv RMN, s-a aplicat testul U Mann-Whitney. Pentru analiza cantitativă comparativă a rezultatelor imunologice, s-a folosit testul Kruskal-Wallis. În cazul VS de dimensiuni mici (stadiul 0 și 1), analiza cantitativă comparativă a rezultatelor imunologice, a fost realizată cu ajutorul testului ANOVA. Corelația datelor comparative între cele două loturi de studiu a fost considerată statistic semnificativă pentru valorile cu $p < 0,05$. Procesarea statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics 26.0.

3. STUDIUL CLINICO - IMUNOLOGIC AL PACIENȚILOR CU SCHWANOM VESTIBULAR

3.1. Anamneza și simptomatologia pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular

Studiul prospectiv efectuat în cadrul Departamentului de Microchirurgie și Otoneurochirurgie al Institutului de Otolaringologie „A. I. Kolomiychenko” al Academiei Naționale în Științe Medicale din Ucraina, a inclus 47 de pacienți care, în cadrul examenului RMN cu contrast, au fost primar diagnosticați cu VS. Pentru a determina evoluția VS și a stabili unele criterii potențiale pe baza cărora poate fi presupusă creșterea tumorală, pacienții incluși în studiu au fost supuși monitoringului prin efectuarea repetată a examenului RMN cu contrast.

Conform clasificării House, din numărul total de tumori diagnosticate, 11 (23,4%, CI 95% [12,8-36,2]) au fost intracanaliculare, 19 (40,4%, CI 95% [27,7-53,2]) au fost de gradul I, 11 (23,4%, CI 95% [10,6-36,2]) de gradul II și 6 (12,8%, CI 95% [4,3-23,4]) tumori au fost de gradul III (tabelul 1). După localizare, 23 (48,9%, CI 95% [34-61,7]) de tumori au fost pe dreapta și 24 (51,1%, CI 95% [38,3-66]) au fost pe stânga. Din numărul total de pacienți, 20 (42,6%, CI 95% [29,8-57,4]) de pacienți au fost bărbați și 27 (57,4%, CI 95% [42,6-70,2]) de pacienți au fost femei. Vârsta pacienților a fost între 21 și 69 de ani. Vârsta medie a fost de 51,36 ani (CI 95% [47,8-54,93]), mediana constituind 54 ani.

În funcție de creșterea tumorală, numărul total de pacienți a fost împărțit în 2 subloturi: lotul 1 - 24 de pacienți la care nu s-a observat creștere tumorală și lotul 2 - 23 de pacienți la care VS a fost în creștere. În lotul 1, 8 (33,3%, CI 95% [14,8-54,2]) pacienți aveau VS intracanalicular, 12 (50%, CI 95% [29,2-71,4]) pacienți aveau VS de gradul I, iar 4 (16,7%, CI 95% [4-32]) pacienți aveau VS de gradul II. În lotul 2 de studiu, 3 (13%, CI 95% [0-29,2]) pacienți aveau VS intracanalicular, la 7 (30,4%, CI 95% [12,5-50]) pacienți acesta a fost de gradul I, 7 (30,4%, CI 95% [12,5-50]) pacienți aveau VS de gradul II, iar 6 (26,1%, CI 95% [8,7-43,7]) pacienți aveau VS de gradul III (tabelul 1). Conform testului Chi-Square Pearson, VS de gradul III a fost observat doar în lotul 2 de studiu și a avut o semnificație statistică foarte înaltă $p=0,005$ ($p < 0,01$).

Tabelul 1. Numărul de pacienți cu diferit stadiu al VS din ambele loturi de studiu

Stadiul tumorii	Lotul 1, n=24 pacienți		Lotul 2, n=23 pacienți		Test Chi-Square Pearson
	n	%	n	%	
Stadiul 0 - intracanalicular	8	33,3	3	13	p < 0,01
Stadiul I ≤ 10mm	12	50	7	30,4	
Stadiul II ≤ 20mm	4	16,7	7	30,4	
Stadiul III ≤ 30mm	-	-	6	26,1	
Stadiul IV ≤ 40mm	-	-	-	-	
Stadiul V > 40mm	-	-	-	-	

Primul simptom. Conform anamnezei, primul simptom al apariției VS la pacienții incluși în studiu (tabelul 2), a fost hipoacuzia neurosenzorială în 19 (40,5%) cazuri, tinitusul în 7 (14,9%) cazuri, iar hipoacuzia neurosenzorială în asociere cu tinitusul în 12 (25,5%) cazuri. În

total, hipoacuzia neurosenzorială ca prim simptom s-a întâlnit în 31 (66%, CI 95% [51,1-78,7]) cazuri și tinitusul în 19 (40,4%, CI 95% [25,5-55,3] cazuri. Vertijul a fost prezent în 2 (4,3%, CI 95% [0-10,6]) cazuri, iar instabilitatea posturală și senzația de ureche înfundată au fost prezente în câte un caz în parte (2,1%, CI 95%, [0-6,4]). În 5 cazuri nu s-a cunoscut care a fost primul simptom al apariției VS.

În primul lot de pacienți, la care nu s-a stabilit creștere tumorală, hipoacuzia neurosenzorială a fost prezentă ca prim simptom la 10 pacienți, tinitusul la 3 pacienți, hipoacuzia în asociere cu tinitusul la 7 pacienți, iar senzația de ureche înfundată la un singur pacient. În al doilea lot de studiu, la care s-a stabilit creșterea tumorală, hipoacuzia neurosenzorială ca simptom inițial s-a determinat în 9 cazuri, tinitusul în 4 cazuri, hipoacuzia neurosenzorială în asociere cu tinitusul în 5 cazuri, vertijul ca primul simptom al apariției VS în 2 cazuri, iar instabilitatea posturală într-un singur caz. În lotul 1 de studiu 3 pacienți nu și-au amintit care a fost primul simptom, iar 2 pacienți au avut auzul în limitele normale. În al doilea lot, 2 pacienți nu au cunoscut care a fost primul simptom, iar 1 pacient a avut auzul în limitele normale.

Tabelul 2. Primul simptom al apariției VS în ambele subloturi de studiu

Primul simptom al apariției VS	Lotul 1, n=24 pacienți		Lotul 2, n=23 pacienți		Test Chi-Square Pearson p > 0,05
	n	%	n	%	
Hipoacuzie	10	42	9	39	
Tinitus	3	12,5	4	17,4	
Hipoacuzie & tinitus	7	29	5	21,7	
Vertij	-	-	2	8,7	
Senzație de ureche înfundată	1	4	-	-	
Instabilitate posturală	-	-	1	4,3	

Simptomatologie. În dependență de creșterea tumorii, hipoacuzia a fost prezentă la 22 de pacienți din lotul 1 de studiu și respectiv la 22 de pacienți din lotul 2 de studiu. Aceasta a fost progresivă la 2 pacienți (8,3%) din lotul 1 spre deosebire de 8 (34,8%) pacienți din lotul 2, care conform testului Chi-Square Pearson a prezentat o diferență statistic semnificativă, $p=0,02$ ($p<0,05$). Hipoacuzia brusc instalată la fel a fost prezentă la 2 pacienți (8,3%) din lotul 1 spre deosebire de 3 pacienți (13%) din lotul 2 de studiu ($p>0,05$).

Cefaleea a fost prezentă la 20 (83,3%) din totalul de 24 de pacienți din lotul 1 de studiu, spre deosebire de 17 (73,9%) din totalul de 23 de pacienți din lotul 2 de studiu ($p>0,05$). La 3 (12,5%) pacienți din lotul 1 de studiu și la 7 (30,4%) pacienți din lotul 2 de studiu aceasta a fost legată de stresul psihoemoțional, iar la 5 (20,8%) pacienți din lotul 1 și la 7 (30,4%) pacienți din lotul 2 aceasta a fost legată de schimbările presiunii atmosferice.

Vertijul a fost prezent la un număr egal de pacienți în ambele loturi de studiu: 16 (66,6%) pacienți din lotul 1 de studiu și 16 (69,5%) pacienți din lotul 2 de studiu ($p>0,05$). Vertijul asociat cu senzația de greață a fost prezent la un singur pacient (4,1%) din lotul 1 și spre deosebire de 4 (17,4%) pacienți din lotul 2 de studiu ($p>0,05$).

Dereglarea coordonării a fost menționată de 8 (33,3%) pacienți din lotul 1 și de 10 (43,4%) pacienți din lotul 2, iar dezechilibrul de 13 (54,1%) din lotul 1 și de 9 (39,1%) pacienți lotul 2 ($p>0,05$).

Hipoestezia sau parestezia la nivelul capului și feței a fost prezentă în 7 (29,1%) cazuri din lotul de pacienți fără creștere tumorală și la 3 (13%) pacienți din lotul în care s-a determinat creșterea VS ($p > 0,05$).

Tremorul mușchilor feței a fost prezent la 9 (37,5%) pacienți din lotul 1 și la 5 (21,7%) pacienți din lotul 2 ($p > 0,05$). În grupul pacienților fără creștere tumorală, tremorul în regiunea obrazului a fost menționat de un singur pacient, tremorul pleoapelor de 5 pacienți, iar tremorul obrazului, pleoapelor și buzelor din partea localizării VS a fost menționat de asemenea de un singur pacient. În grupul pacienților cu VS este în creștere, tremorul pleoapelor a fost prezent la 2 pacienți, tremorul în regiunea obrazului și pleoapelor de 1 pacient și tremorul atât în aceste 2 regiuni menționate cât și în regiunea buzelor de 2 pacienți (figura 2).

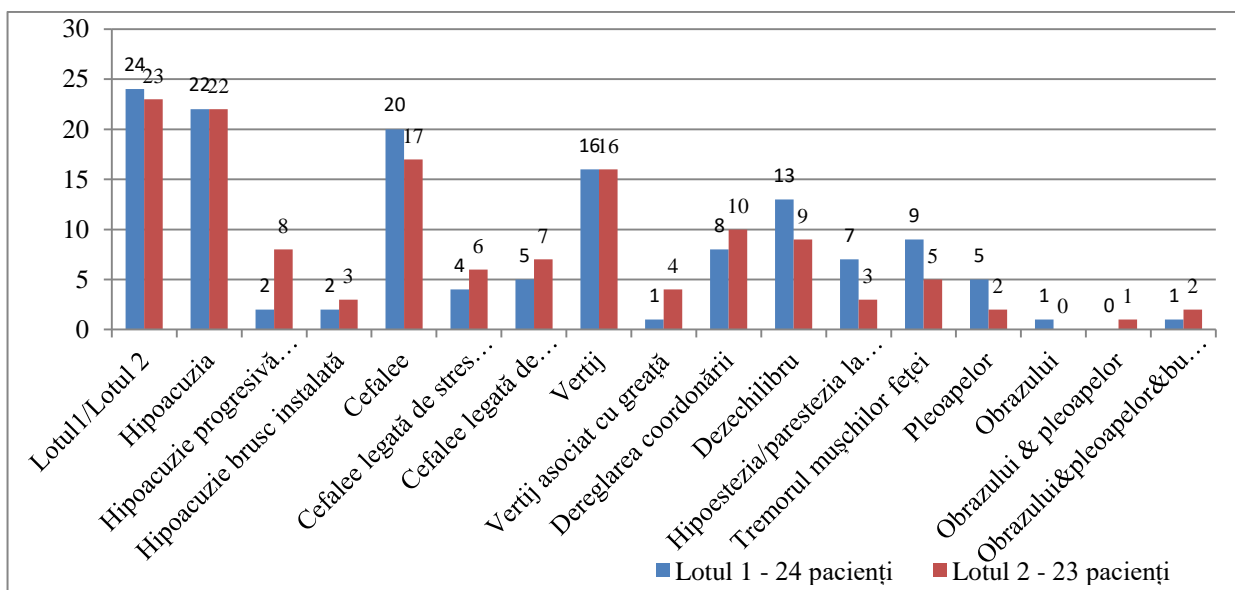


Figura 2. Simptomatologia VS în loturile 1 și 2 de studiu în funcție de absența sau prezența creșterii tumorale, abs.

3.2. Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular

Examenul audiologic. În urma testului de audiometrie tonală și al testului de audiometrie vocală, hipoacuzia neurosenzorială a fost prezentă la 44 (93,6%, CI 95% [85,1-100]) de pacienți din totalul de 47 de pacienți incluși în studiu. În dependență de creșterea tumorală, conform clasificării AAO-HNS, hipoacuzia de clasa A a fost prezentă doar la pacienții din lotul 2 - 5 (10,6%) pacienți. Hipoacuzia de clasa B a fost prezentă la 4 (8,5%) pacienți din lotul 1 și la 7 (14,9%) pacienți din lotul 2. Hipoacuzia de clasa C a fost prezentă la 8 (17%) pacienți din lotul 1 și la 2 (4,2%) pacienți din lotul 2, iar hipoacuzia de clasa D a fost prezentă la 5 (10,6%) pacienți din lotul 1 și la 6 (12,7%) pacienți din lotul 2. Cofoză a fost prezentă la 5 (10,6%) pacienți din lotul 1 și la 2 (4,2%) pacienți din lotul 2, iar auzul în limitele normale a fost prezent la 2 (4,2%) pacienți din lotul 1 și la 1 (2,1%) pacient din lotul 2. Analiza datelor audiometrice nu a relevat diferențe statistice semnificative între cele două loturi de studiu ($p > 0,05$).

Examenul ABR. Înregistrarea potențialelor evocate auditive a arătat o creștere a intervalului I-III și I-V la 26 (55,3%, CI 95% [40,4-70,2]) de pacienți din lotul general de studiu: 10 (21,3%) pacienți din lotul 1 și 16 (34%) pacienți din lotul 2. În 11 (23,4%) cazuri unda (pe

întregul complex I-V) în momentul înregistrării a fost absentă: în 7 (14,9%) cazuri din lotul 1 de studiu (5 cazuri de hipoacuzie profundă și 2 cazuri de cofoză) și în 4 (8,5%) cazuri din lotul 2 de studiu (2 cazuri de hipoacuzie profundă și 2 cazuri de cofoză). La 10 (21,3%) pacienți nu au fost înregistrate potențialele evocate auditive, diagnosticul primar de VS fiind stabilit din start în baza examenului RMN. Datele ABR nu au avut o semnificație statistică între loturile de studiu ($p > 0,05$).

Vestibulometria. În urma stimulării funcționale (calorică și rotațională) și a înregistrării nistagmusului experimental prin intermediul electronistagmografiei au fost evidențiate diferite grade de sindrom vestibular. Astfel, conform creșterii tumorale a VS, în primul lot de studiu, sindromul vestibular gradul I-II a fost prezent la 7 (14,9%) pacienți, gradul II la 12 (25,5%) pacienți, gradul II-III la 1 (2,1%) pacient și gradul III a fost prezent la 2 (4,2%) pacienți. Atât hiporeflexia labirintică, cât și funcția vestibulară periferică redusă a fost prezentă la câte 1 (2,1%) pacient. În lotul 2 de studiu, sindromul vestibular gradul I a fost prezent la 2 (4,2%) pacienți, gradul I-II la 2 (4,3%) pacienți, gradul II la 11 (23,4%) pacienți, gradul II-III la 3 (6,4%) pacienți și gradul III la 2 (4,3%) pacienți. Conform testului Chi-Square Pearson, datele vestibulometrice între loturile de studiu nu au prezentat o diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$). Cu toate acestea, agravarea sindromului vestibular a prezentat o diferență statistică semnificativă $p = 0,01$ deoarece s-a întâlnit doar la pacienții din lotul 2 de studiu - 5 (10,6%) pacienți (figura 3).

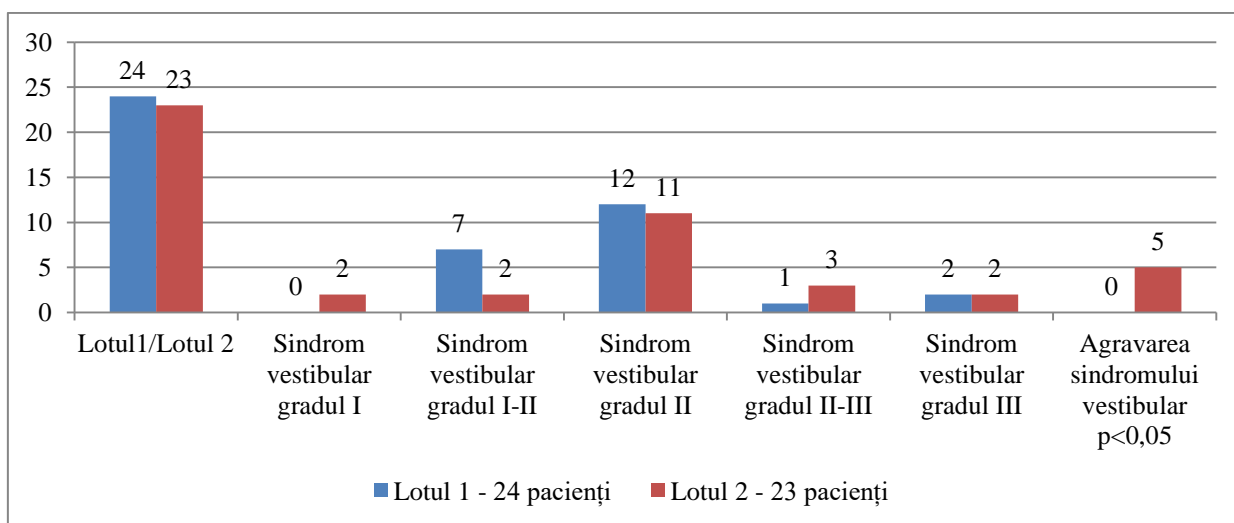


Figura 3. **Rezultatele vestibulometriei în funcție de creșterea tumorală în loturile 1 și 2 de studiu, abs.**

3.3. Datele examenului RMN ale pacienților cu schwanom vestibular

Toți pacienții incluși în studiul prospectiv au fost supuși monitorizării prin examenul RMN cu contrast, pe o perioadă de la cel puțin 6 luni până la 12 ani. Creșterea tumorală a fost determinată de mărirea diametrului tumoral cu mai mult de 2 mm într-o singură dimensiune sau cu 1 mm în două dimensiuni pe parcursul a cel puțin 6 luni. Din totalul de 23 de pacienți din lotul 2 de studiu (cu creștere tumorală), 5 au fost monitorizați timp de 6 luni, 11 au fost monitorizați timp de un an, 3 au fost monitorizați timp de 3 ani, 2 au fost monitorizați timp de 4 ani, și câte un pacient a fost monitorizat timp de 5 și 6 ani.

porțiunea medială a CAI (lângă UPC) în câte 2 (4,2%) cazuri, iar tumora a ocupat complet CAI în 3 (6,4%) cazuri (figura 5). În lotul 2 de studiu, tumora a fost localizată atât în porțiunea laterală a CAI, cât și în porțiunea medială a CAI în câte 1 (2,1%) caz fiecare, iar într-un alt caz (2,1%) s-a determinat creșterea tumorii din porțiunea laterală a CAI spre UPC ocupând complet CAI.

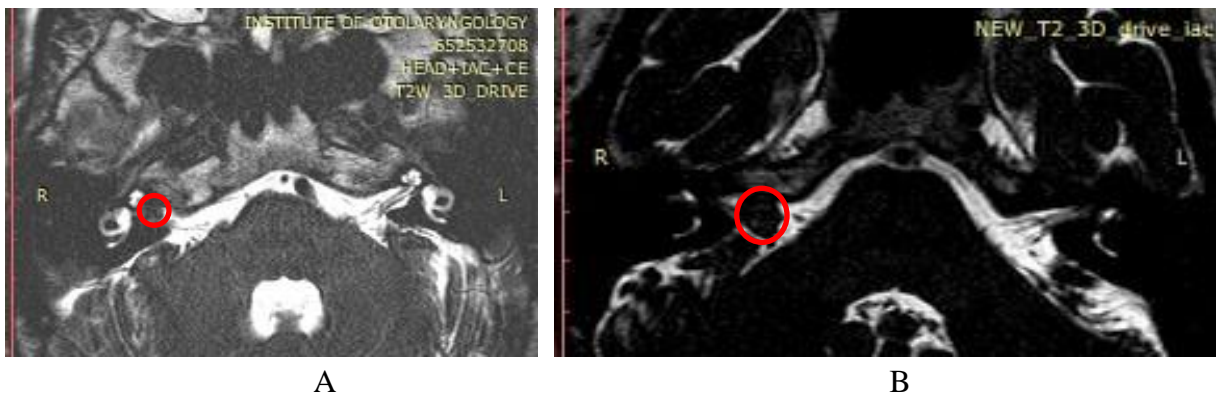


Figura 5. Imagini RMN care prezintă localizarea VS în CAI: A & B - imagini în regim T2 la care se vizualizează VS în porțiunea medială și laterală a CAI pe dreapta.

Dilatarea medială a CAI a fost observată la 21 (44,7%, CI 95% [31,9-59,6]) de pacienți din lotul general de studiu. În lotul 1 de studiu, la pacienții cu VS intracanalicular, dilatarea medială a CAI (lângă UPC) a fost determinată într-un caz (2,1%), în 6 (12,7%) cazuri la pacienții cu VS stadiul I și în 2 (4,3%) cazuri aceasta a fost prezentă la pacienții cu VS stadiul II. În lotul 2 de studiu, dilatarea medială a CAI a fost depistată la pacienții cu VS stadiul I în 5 (10,6%) cazuri, VS stadiul II în 3 (6,3%) cazuri, iar VS stadiul III a fost stabilită în 4 (8,4%) cazuri (figura 6). Conform testului Pearson Chi-Square, aceste date, nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$).

Dilatarea laterală a CAI a fost constatată în 5 (10,6%, CI 95% [2,1-21,3]) cazuri din lotul general de studiu: 2 (4,3%) cazuri de VS stadiul I din loturile 1 și 2 de studiu și un caz (2,1%) de VS stadiul II în lotul 2 de studiu. Aceste date, de asemenea, nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p > 0,05$).

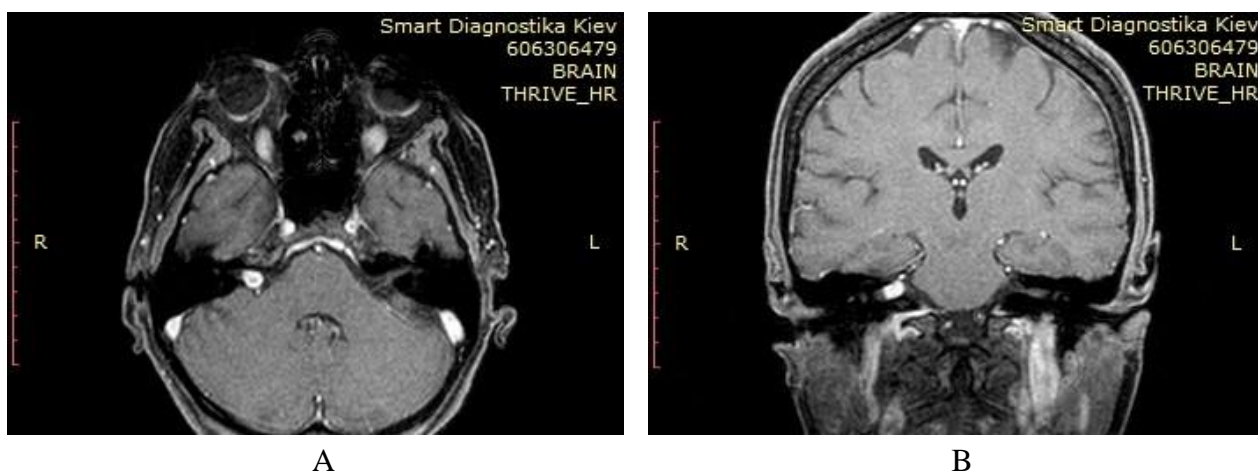


Figura 6. Imagini RMN cu contrast la care se vizualizează prezența VS drept cu dilatarea medială a CAI: A - proiecție axială; B - proiecție coronară.

Ocuparea completă a CAI cu dilatare în porțiunea medială (lângă UPC). Ocuparea completă a CAI cu dilatare pronunțată în porțiunea medială (lângă UPC), atunci când tumora este vizualizată la imaginile RMN sub aspect „de trompetă”, a fost depistată în 7 (14,9%, CI 95% [4,3-25,5]) cazuri din lotul general de studiu. Această formă a tumorii a fost identificată în 3 (6,4%) cazuri de VS stadiul I în lotul I de studiu și în câte 2 (4,2%) cazuri de VS stadiul I și stadiul II în lotul 2 de studiu (figura 7).

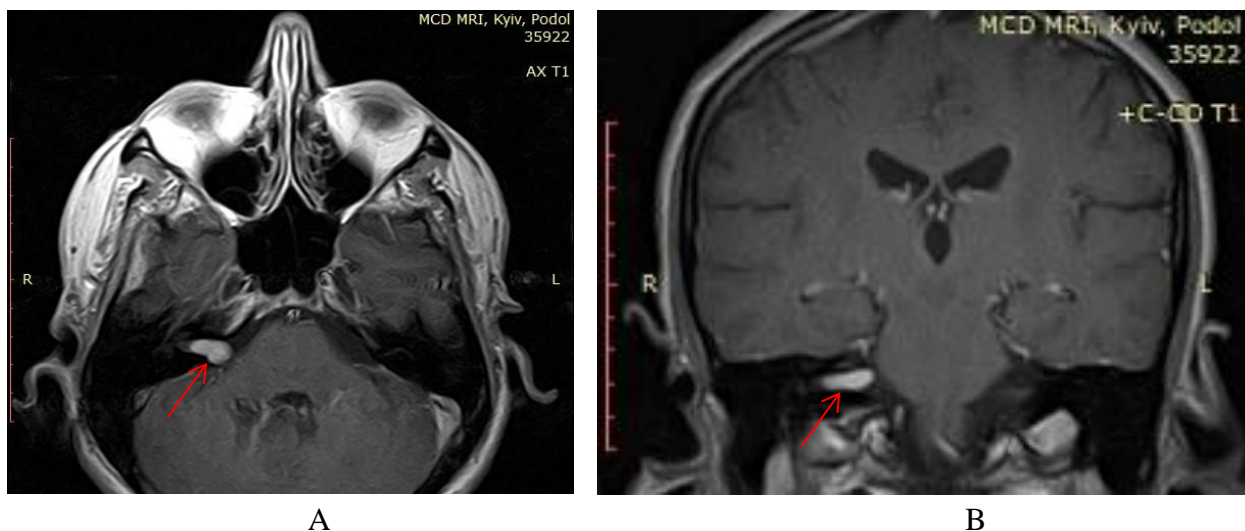


Figura 7. Imagini RMN în regim T1 cu contrast, cu ocuparea completă a CAI și dilatarea în porțiunea medială lângă UPC: A - proiecție axială; B - proiecție coronară.

Localizarea VS în UPC. Prezența VS în UPC a fost depistată în 23 (48,9%, CI 95% [34,1-63,8]) cazuri: 8 (17%) cazuri din lotul 1 de studiu - 5 cazuri (10,6%) cu VS stadiul I și 3 (6,3%) cazuri cu VS stadiul II, și 15 (31,9%) cazuri din lotul 2 de studiu - 3 (6,3%) pacienți cu VS stadiul I, 6 (12,8%) pacienți cu VS stadiul II și 6 (12,8%) pacienți cu VS stadiul III ($p > 0,05$).

Localizarea VS în CAI și UPC. Extinderea VS din CAI (cu dilatarea medială a acestuia) în UPC, când tumora este vizualizată la imaginile RMN sub forma „conului de înghețată”, a fost prezentă în 10 (21,3%, CI 95% [10,6-34,0]) cazuri din lotul general de studiu. În lotul 1 de studiu, acest aspect a fost depistat în 3 (6,4%) cazuri: 1 (2,1%) caz de VS stadiul I și 2 (4,2%) cazuri de VS stadiul II. În lotul 2, aspectul „conului de înghețată”, a fost prezent în 3 (6,4%) cazuri de VS stadiul II și în 4 (8,5%) cazuri de VS stadiul III (figura 10). Testul Chi-Square a indicat că, din punct de vedere statistic, datele privind localizarea VS în UPC, aspectul „de trompetă” sau „con de înghețată” al tumorii nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$).

Aspectul chistic al VS. Aspectul chistic al VS a fost prezent în 10 (21,3%, CI 95% [10,6-34,0]) cazuri din totalul de studiu. În lotul 1, VS de tip chistic a fost depistat la 2 (4,2%) pacienți cu VS stadiul II. În lotul 2, aspectul chistic al VS s-a întâlnit la 2 (4,2%) pacienți cu VS stadiul I, la 2 (4,2%) pacienți cu VS gradul II și la 4 (8,4%) pacienți cu VS stadiul III (figura 8, 9).

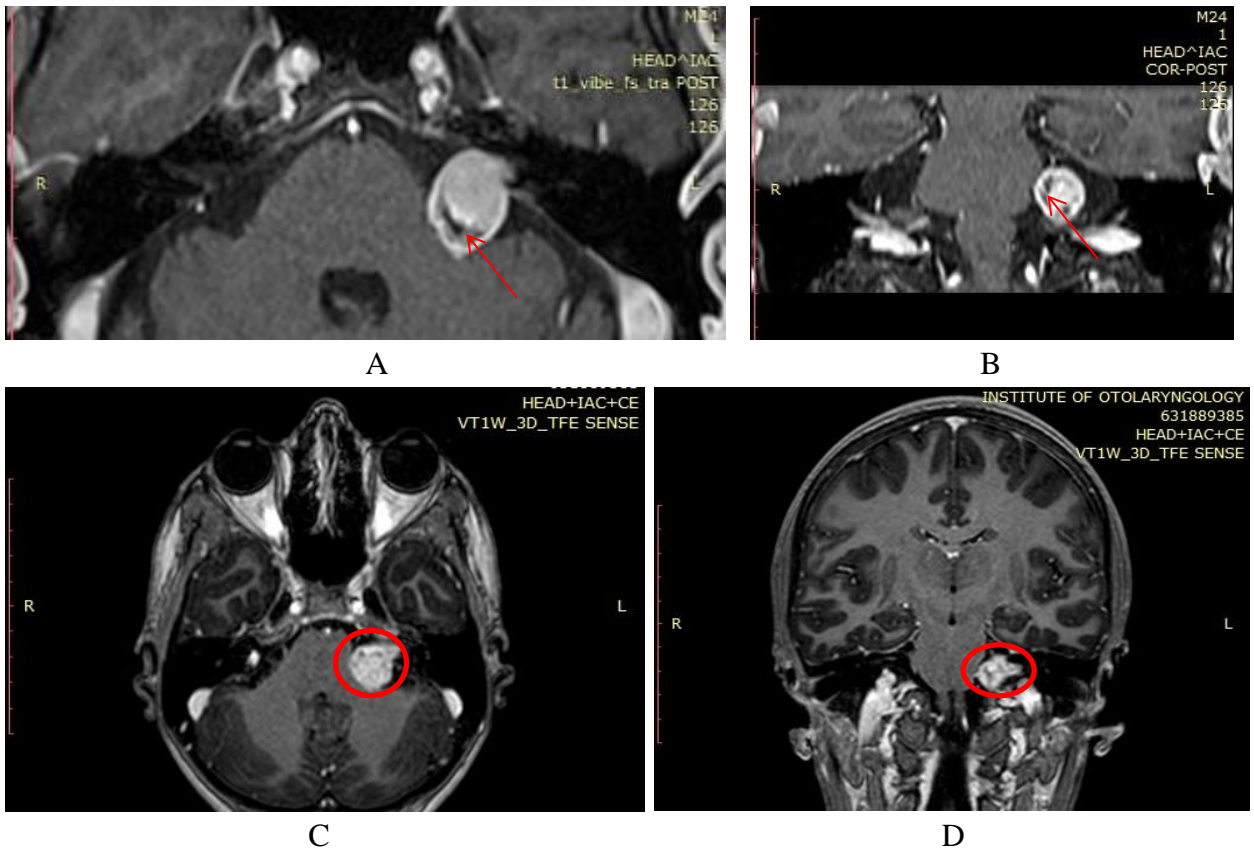


Figura 8. Imagini RMN în regim T1 cu contrast care relevă: A, B - aspect chistic al tumorii la un pacient cu VS stadiul II; C, D - tumoră de tip chistic sub aspectul „conului de înghețată” la un pacient cu VS stadiul III.

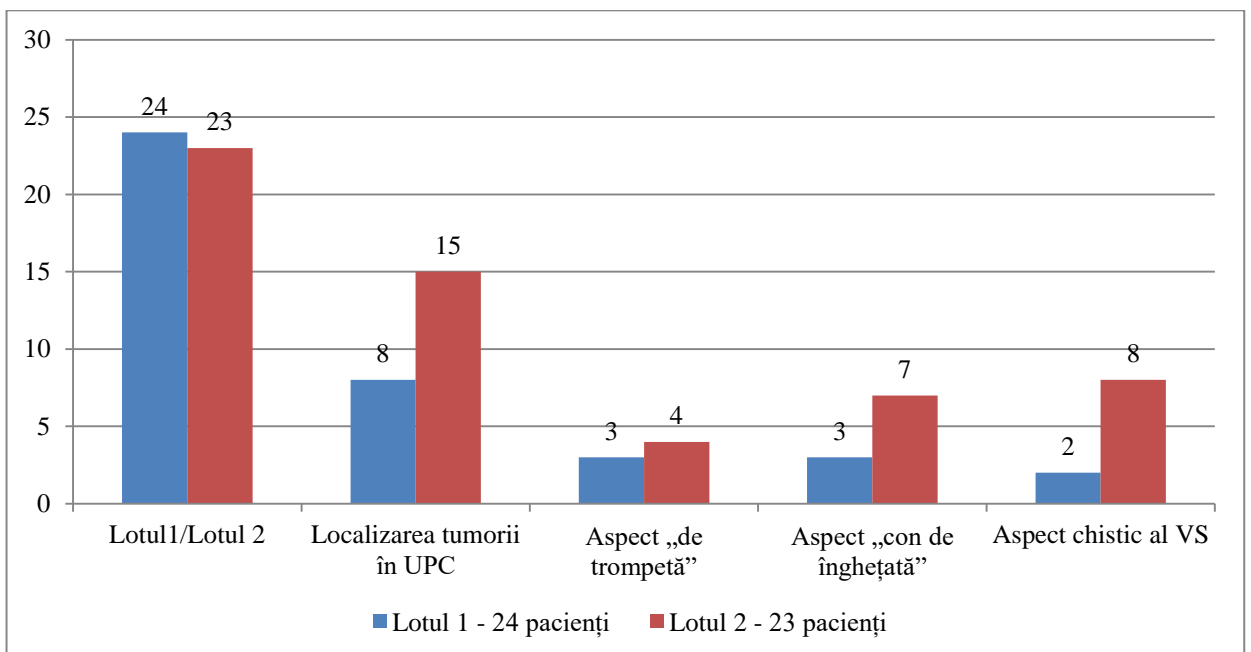


Figura 9. Localizarea și aspectul tumoral al VS pe imaginile RMN la pacienții din ambele loturi de studiu, abs.

Tratamentul chirurgical prin abord translabirintic s-a aplicat la 9 (19,1%, CI 95% [8,5-31,9]) din totalul de 47 de pacienți. În lotul 1 au fost supuși intervenției chirurgicale 2 (4,2%) pacienți spre deosebire de 7 (14,9%) pacienți din lotul 2, iar radiochirurgia Gamaknife s-a efectuat doar la un singur pacient din lotul 2 de studiu. Testul Chi-Square a indicat că datele cu privire la tratamentul VS nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$).

3.4. Evaluarea factorului de creștere vascular endotelial, factorului de creștere transformator 1 β , imunoglobulinelor A, M și a antigenului carcinoembrionar la pacienții cu schwanom vestibular:

Studiul imunologic a inclus până la 40 de pacienți diagnosticați cu VS. Având în vedere că analiza imunologică nu a fost realizată la toți pacienții din lotul general de studiu, numărul acestora a variat în funcție de fiecare factor imunologic în parte: VEGF a fost determinat la 38 de pacienți, TGF-1 β la 40 de pacienți, IgA la 38 de pacienți, CEA la 29 de pacienți și IgM la 18 pacienți. Lotul de control a fost format din 10 persoane complet sănătoase.

Factorul de creștere vascular endotelial. Conform informației furnizate de compania Euroimmun (Austria), concentrația serică a VEGF în normă variază între 20-30 ng/ml. În studiul nostru, concentrația serică a VEGF în grupul de control a fost de 26,3 ng/ml, CI 95% [17,09-35,50], în timp ce în lotul general de studiu a fost, în medie, de 229,45 ng/ml, CI 95% [179,82-279,07]. Media valorilor VEGF în lotul 1 de studiu a fost de 230,67 ng/ml, CI 95% [154,32-307,03], iar în lotul 2 de studiu a fost 228,22 ng/ml, CI 95% [157,14-299,30]. În funcție de stadiul tumoral, media valorii serice a VEGF a fost: 237,41 ng/ml la pacienții cu VS intracanalicular, 206,56 ng/ml la pacienții cu VS stadiul I, 221,27 ng/ml la pacienții cu stadiul II și 290,75 ng/ml la pacienții cu VS stadiul III. Conform testului Kruskal-Wallis, diferența dintre lotul de control și loturile de studiu a avut o semnificație statistică foarte înaltă, ($p=0,000$). Cu toate acestea, analiza comparativă între lotul 1 și lotul 2 de studiu nu a arătat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$).

Factorul de creștere transformator 1 β . Conform datelor oferite de compania DRG (Germania), nivelul seric al TGF-1 β în normă variază între 20-40 ng/ml. În lotul de control, media concentrației serice a TGF-1 β a fost de 58,6 ng/ml, CI 95% [36,42-80,77], în timp ce, în lotul general de studiu media a fost de 89,35 ng/ml, CI 95% [67,45-111,25]. Media valorii TGF-1 β în lotul 1 de studiu a fost de 71,43 ng/ml, CI 95% [39,90-102,96]. În lotul 2 de studiu, TGF-1 β a fost de 109,16 ng/ml, CI 95% [78,52-139,81]. Valoarea medie a TGF-1 β în grupul pacienților cu VS intracanalicular a fost de 92,34 ng/ml, la pacienții cu VS stadiul I a fost de 87,93 ng/ml, la pacienții cu VS stadiul II a fost de 70,05 ng/ml și la pacienții cu VS stadiul III a fost de 117,23 ng/ml. Din punct de vedere statistic, testul Kruskal-Wallis nu a identificat o diferență semnificativă statistic între lotul de control și loturile de studiu ($p > 0,05$).

Din datele obținute s-a observat că nivelurile serice ale VEGF și TGF-1 β au fost ridicate în toate stadiile tumorale comparativ cu valorile de referință sau cele de control. Cele mai mari valori ale acestor factori sunt întâlnite la pacienții cu VS stadiul III. De asemenea, nivelul VEGF în serul sanguin a fost de 8,72 ori mai mare decât valorile de control ($p < 0,01$), iar nivelul TGF-1 β a fost de 1,52 ori mai mare decât valorile de control. În lotul 2 de pacienți, unde VS era în creștere, nivelul TGF-1 β a fost de 1,52 ori mai mare decât în lotul 1 de studiu, unde VS nu prezenta creștere tumorală (figura 10).

	VEGF	TGF-1 β
Creștere -	230,649	71,4324
Creștere +	228,221	109,1695
Control	26,3	58,6

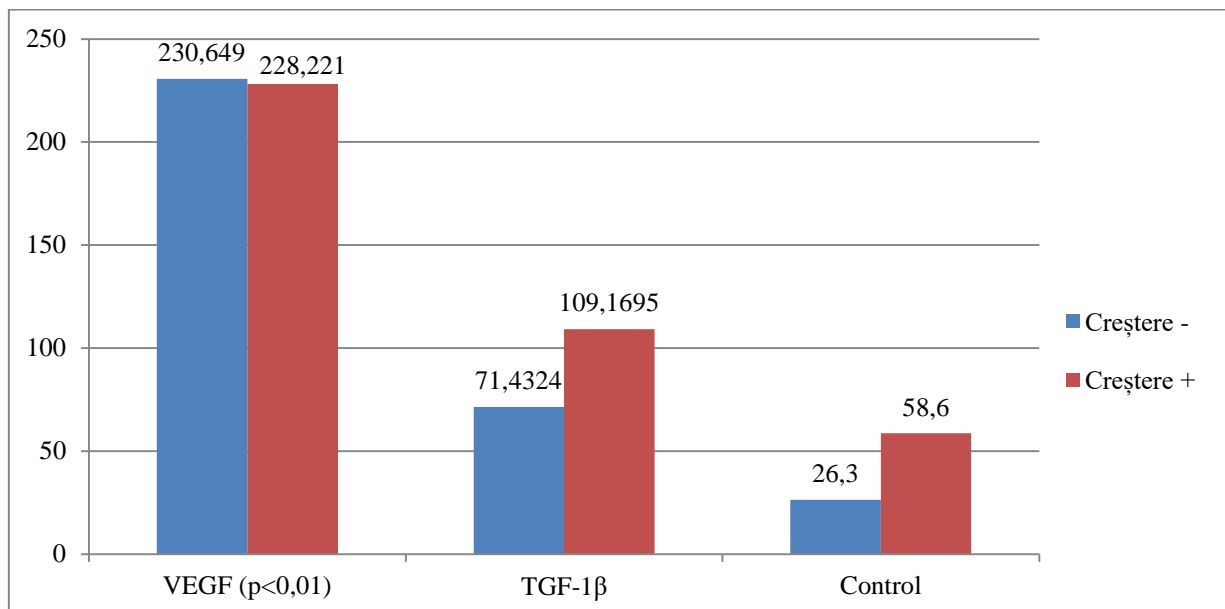


Figura 10. Nivelurile serice ale VEGF și TGF-1 β în funcție de evoluția VS, ng/ml.

Imunoglobulina A. Concentrația serică a IgA conform informațiilor furnizate de compania ООО «Хема медика» (Federația Rusă) variază între 0,5-2,5 g/l. În lotul de control, media valorilor IgA a fost de 1,8 g/l, CI 95% [1,59-2], în timp ce în lotul general de studiu media a fost de 2,99 g/l, CI 95% [2,68-3,30]. Media valorilor IgA în lotul 1 de studiu a fost de 3,13 g/l, CI 95% [2,69-3,56], iar în lotul 2 de studiu a fost de 2,85 g/l, CI 95% [2,37-3,33]. În funcție de stadiul tumoral, nivelul seric al IgA la pacienții cu VS intracanalicular a fost de 3,58 g/l, iar la pacienții cu VS stadiul I și II a fost câte 2,75 g/l în timp ce la pacienții cu VS stadiul III a fost de 3,14 g/l (tabelul 10). Testul Kruskal-Wallis a demonstrat o diferență semnificativă statistic între lotul de control și loturile de studiu, $p=0,005$. Totuși, analiza comparativă a ambelor loturi de studiu a prezentat valori aproximativ egale ($p > 0,05$).

Imunoglobulina M. Nivelul seric al IgM la fost analizat conform datelor prezentate de compania ООО «Хема медика» (Federația Rusă), care indică un interval de referință de 0,6-1,8 g/l. În grupul de control, media nivelului seric al IgM a fost de 1,5 g/l, CI 95% [1,08-1,91]. Comparativ, în lotul general de studiu, media concentrației serice a IgM a fost de 6,4 g/l, CI 95% [4,09-8,71]. Media valorilor IgM în lotul 1 de studiu a fost 4,96 g/l, CI 95% [2,68-7,23], iar în lotul 2 de studiu a fost de 7,84 g/l, CI 95% [3,46-12,22]. Nivelul seric al IgM la pacienții cu VS intracanalicular a fost de 6,73 g/l, la pacienții cu VS stadiul I a fost 4,2 g/l, la pacienții cu VS stadiul II a fost 8,11 g/l, iar la pacienții cu VS stadiul III a fost 5,92 g/l. Conform testului Kruskal-Wallis, valorile mai ridicate ale IgM în loturile de studiu în comparație cu lotul de control, au avut o semnificație statistică foarte înaltă ($p=0,001$). Totuși, testul comparativ în perechi, între cele loturi de studiu, nu a fost statistic semnificativ ($p > 0,05$). În pofida acestui fapt, nivelul IgM în lotul 2 de studiu a fost de 1,58 ori mai mare decât cel din lotul 1 de studiu.

Analiza datelor prezentate în tabel evidențiază modificări statistic semnificative ($p < 0,01$)

în concentrația serică a IgA, în special, a IgM în toate loturile de pacienți cu diferit stadiu tumoral, comparativ cu lotul de control. Nivelul seric al IgM în lotul general de studiu a fost de cel puțin 3 de ori mai mare decât cel din lotul de control sau decât valorile de referință (figura 11).

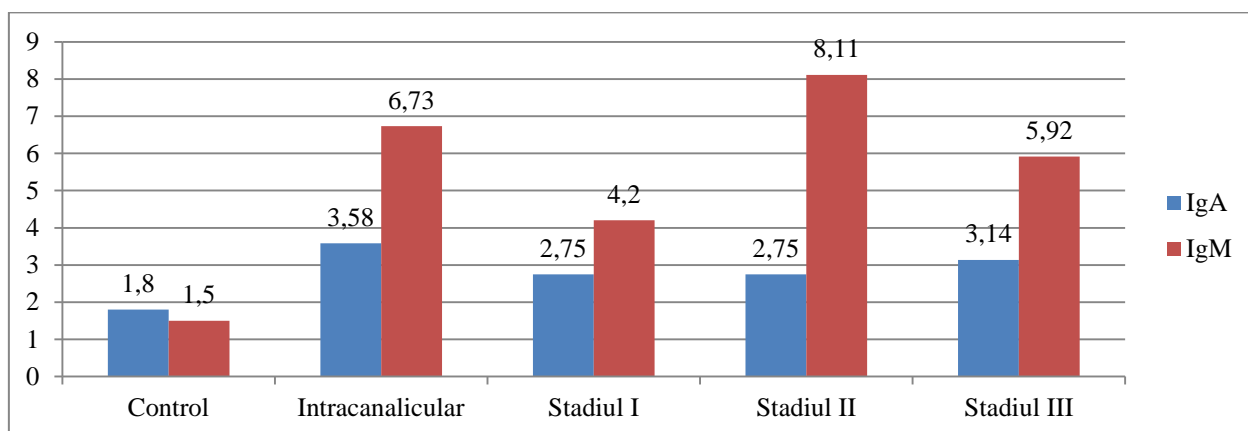


Figura 11. Nivelul seric al IgM și IgA la pacienții cu diferite stadii de VS în comparație cu lotul de control ($p < 0,01$), g/l.

Antigenul carcinoembrionar. Conform companiei CanAg (Suedia), valorile serice ale CEA variază între 0-10 ng/ml. În grupul de control, media acestora a fost de 2,92 ng/ml, CI95% [1,45-4,38]. La pacienții din lotul general de studiu, media nivelului seric al CEA a fost de 2,53 ng/ml, CI95% [1,77-8,71]. Valorile serice ale CEA la pacienții cu VS intracanalicular a fost în medie de 3,83 ng/ml, la pacienții cu VS stadiul I a fost de 1,98 ng/ml, la pacienții cu VS stadiul II a fost de 2,52 ng/ml, iar la pacienții cu VS stadiul III a fost 3,22 ng/ml. Media concentrației serice a CEA în lotul 1 de studiu a fost de 2,14 ng/ml, CI95% [1,10-3,18], iar în lotul 2 de studiu a fost de 2,85 ng/ml, CI95% [1,68-4,02]. Având în vedere faptul că valorile serice ale CEA în lotul de control au fost mai mari, decât în loturile de studiu, testul Kruskal-Wallis nu a stabilit o importanță statistic semnificativă a datelor prezentate ($p > 0,05$).

Pentru a determina evoluția VS în stadiul incipient, a fost efectuată o analiză imunologică a VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM și CEA la pacienții cu VS intracanalicular și de stadiul I. Au fost selectați 18 pacienți din lotul general de studiu care au fost împărțiți în 2 subloturi, iar datele au fost comparate cu lotul de control compus din 10 persoane complet sănătoase:

1. Lotul 1 de studiu - 10 pacienți la care nu s-a determinat creștere tumorală;
2. Lotul 2 de studiu - 8 pacienți la care s-a observat o creștere a tumorii;
3. Lotul de control – 10 persoane complet sănătoase.

Factorul de creștere vascular endotelial. Media nivelului seric al VEGF în lotul de pacienți cu VS stadiul 0 și 1 a fost de 216,5 ng/ml, CI 95% [125,41-307,58], în timp ce în lotul de control a fost de 26,3 ng/ml, CI 95% [17,09-35,50]. În 15 cazuri din lotul de studiu valorile VEGF au depășit media lotului de control. În funcție de stadiul tumoral, media valorilor serice ale VEGF la pacienții cu VS intracanalicular a fost de 228,66 ng/ml, CI 95% [64,19-393,13], iar la pacienții cu VS stadiul I a fost de 210,41 ng/ml, CI 95% [82,48-338,37]. Conform testului ANOVA, diferența VEGF între lotul de control și loturile de studiu a avut o semnificație statistică foarte înaltă ($p < 0,01$), în timp ce analiza comparativă între lotul 1 și lotul 2 de studiu nu a fost statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Factorul de creștere transformator 1 β . În lotul de control, media concentrației serice a TGF-1 β a fost de 58,6 ng/ml, CI 95% [36,42-80,77], spre deosebire de lotul general de studiu în care media a fost de 84,48 ng/ml, CI 95% [46,28-122,68]. În 12 cazuri din lotul de studiu, nivelul seric al TGF-1 β a depășit media din lotul de control. Valoarea medie a TGF-1 β în grupul pacienților cu VS intracanalicular a fost de 78,3 ng/ml, CI 95% [2,52-159,12], iar la pacienții cu VS stadiul I a fost de 87,58 ng/ml, CI 95% [36,77-138,38]. Testul ANOVA utilizat pentru evaluarea diferențelor între loturi, nu a stabilit diferențe statistice semnificative între lotul de control și/sau între loturile de studiu ($p > 0,05$).

Imunoglobulina A. În lotul de control, media IgA a fost de 1,8 g/l, CI 95% [1,59-2], comparativ cu lotul general de studiu, unde media a fost de 2,9 g/l, CI 95% [2,41-3,38]. Valorile IgA în lotul general de studiu au depășit media lotului de control în 12 cazuri. Nivelul seric al IgA la pacienții cu VS intracanalicular a avut o medie de 3,67 g/l, CI 95% [3,39-3,95], iar la pacienții cu VS stadiul I a fost de 2,51 g/l, CI 95% [1,89-3,13]. Testul ANOVA a evidențiat o diferență statistic semnificativă între lotul de control și loturile de studiu ($p < 0,01$). În funcție de creșterea tumorală, diferența între ambele loturi de studiu a fost, de asemenea, statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Imunoglobulina M. Având în vedere numărul mic de cazuri în care s-a efectuat analiza imunologică a IgM: 3 pacienți din totalul de 18, nu a fost posibilă efectuarea unei analize statistice pentru această citokină.

Antigenul carcinoembrionar. În lotul de control, media CEA a fost de 2,92 ng/ml, CI 95% [1,45-4,38]. În lotul general de studiu, media CEA a fost de 2,85 ng/ml, CI 95% [1,32-4,38]. Valorile serice ale CEA la pacienții cu VS intracanalicular au fost în medie de 5,25 ng/ml, CI 95% [2,07-8,42], iar la pacienții cu VS stadiul I au fost de 2,32 ng/ml, CI 95% [0,65-3,98]. Deoarece valorile serice ale CEA în lotul de control au fost mai mari decât în loturile de studiu, testul ANOVA nu a indicat o semnificație statistică ($p > 0,05$).

Datele prezentate în acest capitol al lucrării sugerează că pentru toate stadiile tumorale analizate, nivelurile serice ale VEGF și TGF-1 β au fost semnificativ mai ridicate comparativ cu valorile de referință sau cele de control. Mai exact, valorile VEGF în serul sanguin au depășit de 8,72 ori valorile de control ($p < 0,01$), iar TGF-1 β a fost de 1,52 ori mai mare comparativ cu valorile de control. În cazul pacienților cu VS stadiul III al tumorii, TGF-1 β a fost de 1,52 ori mai mare decât la pacienții fără creștere tumorală. Concentrațiile serice ale IgA și IgM au prezentat modificări statistice semnificative ($p < 0,01$) în toate loturile de pacienți cu diferit stadiu tumoral comparativ cu lotul de control [20]. Nivelul seric al IgM a fost de cel puțin 3 ori mai mare decât în lotul de control sau valorile de referință. În lotul pacienților cu VS de dimensiuni mici (intracanaliculare și stadiul I) s-a stabilit o creștere statistic semnificativă a IgA comparativ cu lotul de control ($p < 0,01$) și o diferență semnificativă în raport cu lotul cu creștere tumorală comparativ cu lotul unde VS a fost în stagnare ($p < 0,05$).

4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL SCHWANOMULUI VESTIBULAR PRIN ABORD TRANSLABIRINTIC - STUDIU DE CAZ

Prima intervenție de abord translabirintic al VS în Republica Moldova a fost efectuată la IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” pe 09.12.2021 la un pacient în vârstă de 60 de ani diagnosticat cu **schwanom vestibular al CAI și UPC pe dreapta de gradul III** (figura 12).

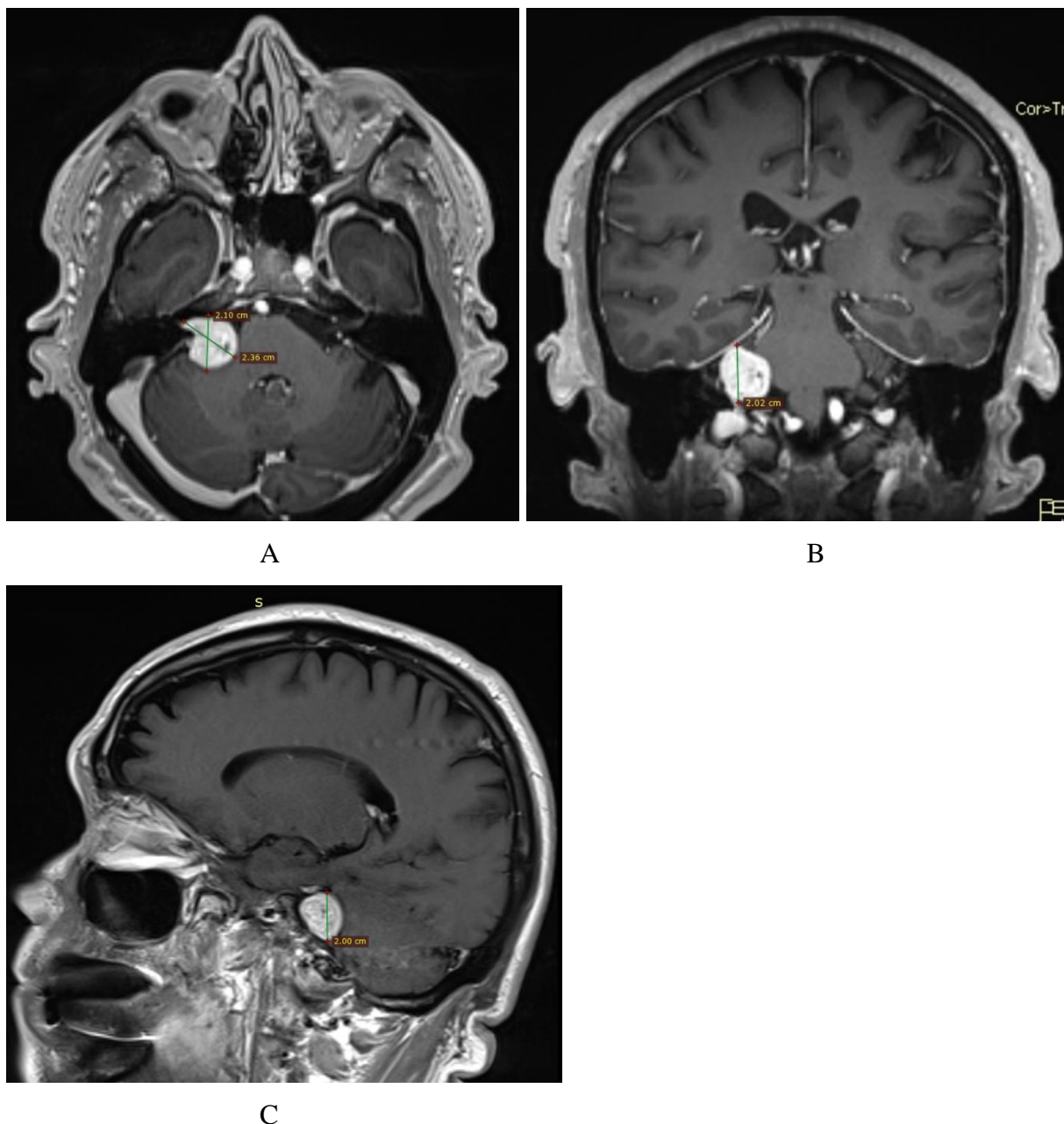


Figura 12. Formațiune de volum la nivelul UPC și CAI pe dreapta: A - proiecție axială; B - proiecție coronară; C - proiecție sagitală.

Simptomatologie: Pacientul, la momentul examinării, prezenta următoarele acuze: surditate urechea dreaptă, hipoacuzie moderată urechea stângă, tinnitus permanent la urechea dreaptă de frecvență înaltă, care se acutiza pe fon de oboseală; vertij periodic; cefalee permanentă de intensitate moderată, care la fel se acutiza pe fon de suprasolicitare fizică și

emoțională și care era influențată de schimbările de presiune atmosferică; dezechilibru și dereglarea coordonării în timpul mersului, în special în întuneric.

Intraoperator, incizia s-a efectuat în formă de semilună retroauriculară pe dreapta, cu decolarea țesutului subcutanat până la nivelul periostului. Periostul a fost incizat sub unghi de 90° cu decolarea acestuia de pe suprafața mastoidei. A urmat efectuarea unei mastoidectomii lărgite pe dreapta cu dezgolirea durei mater la nivelul fosei craniene medii și posterioare. S-a determinat traiectul canalului nervului facial în segmentul mastoidian. S-a efectuat dezgolirea sinusului sigmoid până la nivelul bulbului jugular și, respectiv, delimitarea canalelor semicirculare - lateral, posterior și superior. S-a efectuat labirintecomia prin frezarea canalelor semicirculare - lateral, posterior și superior (figura 13).

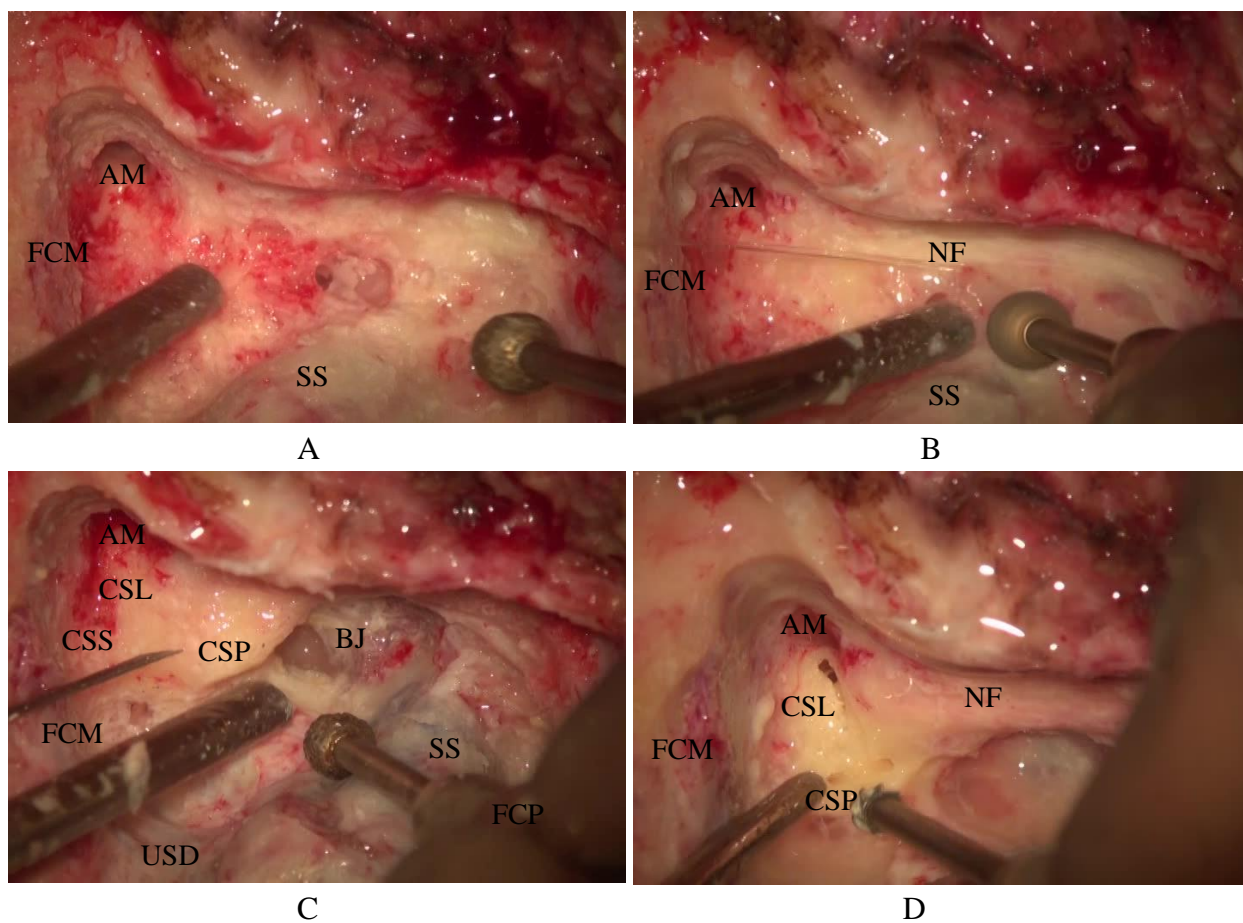


Figura 13. Imagine microscopică la care se vizualizează mastoidectomia cu: A - deschiderea antrumului mastoidian (AM), dezgolirea sinusului sigmoid (SS) și a durei mater la nivelul fosei craniene medii (FCM); B - dezgolirea canalului nervului facial (NF) în segmentul mastoidian; C - dezgolirea canalelor semicirculare lateral (CSL), posterior (CSP), superior (CSS) și a bulbului venei jugulare (BJ); D - deschiderea canalelor semicirculare lateral și posterior.

S-a vizualizat CAI și s-a efectuat delimitarea acestuia atât din partea sa laterală, cât și din cea superioară și inferioară. S-a efectuat incizia durei mater la nivelul CAI și al UPC și s-a efectuat ablația tumorii din CAI, după care aceasta a fost înlăturată subtotal din UPC. Ulterior, s-a aplicat o sutură la nivelul durei mater, s-a înlăturat nicovala și s-a obliterat căsuța timpanică cu fragmente de mușchi temporal, iar defectul postoperator s-a plombat cu fragmente de țesut adipos colectat din zona abdominală. S-a efectuat suturarea plăgii pe straturi, subcutanat, aplicându-se un tub de drenaj activ (figura 14).

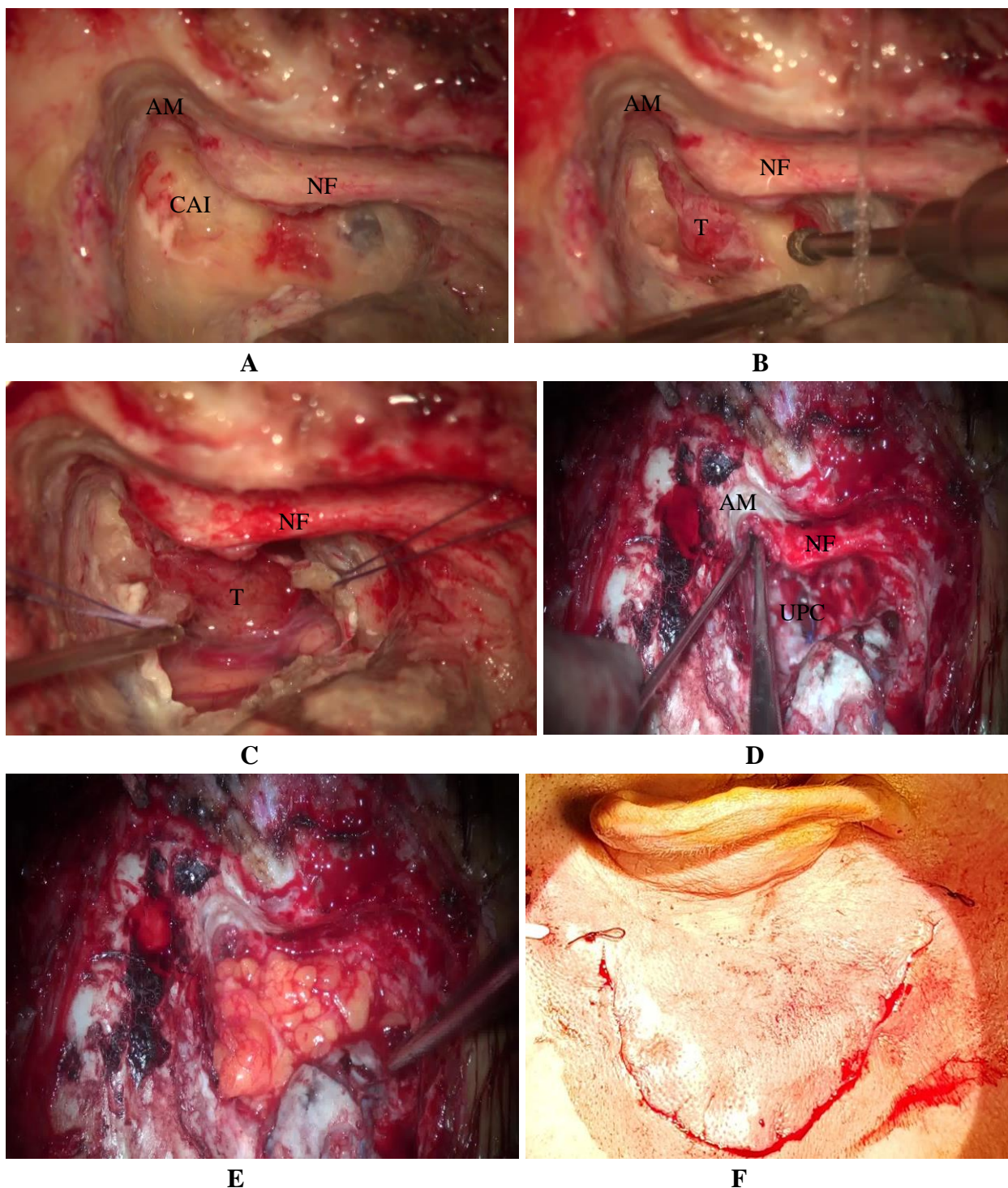


Figura 14. Imagine microscopică cu vizualizarea: A – conductului auditiv intern; B – tumorii (T) la nivelul CAI; C – tumorii la nivelul UPC; D – UPC după înlăturarea tumorii și obliterarea urechii medii cu fragmente de mușchi temporal; E – plombajul defectului postoperator cu fragmente de țesut adipos; F – plaga suturată cu prezența tubului de drenaj activ.

Intervenția a fost efectuată sub monitorizarea permanentă a funcției nervului facial cu ajutorul neuromonitoringului. Starea pacientului postoperator a avut o evoluție favorabilă. A fost efectuată o tomografie computerizată cerebrală de control la a 2-a zi postoperator, care a confirmat volumul intervenției chirurgicale efectuate, fără a fi depistate complicații (figura 15).

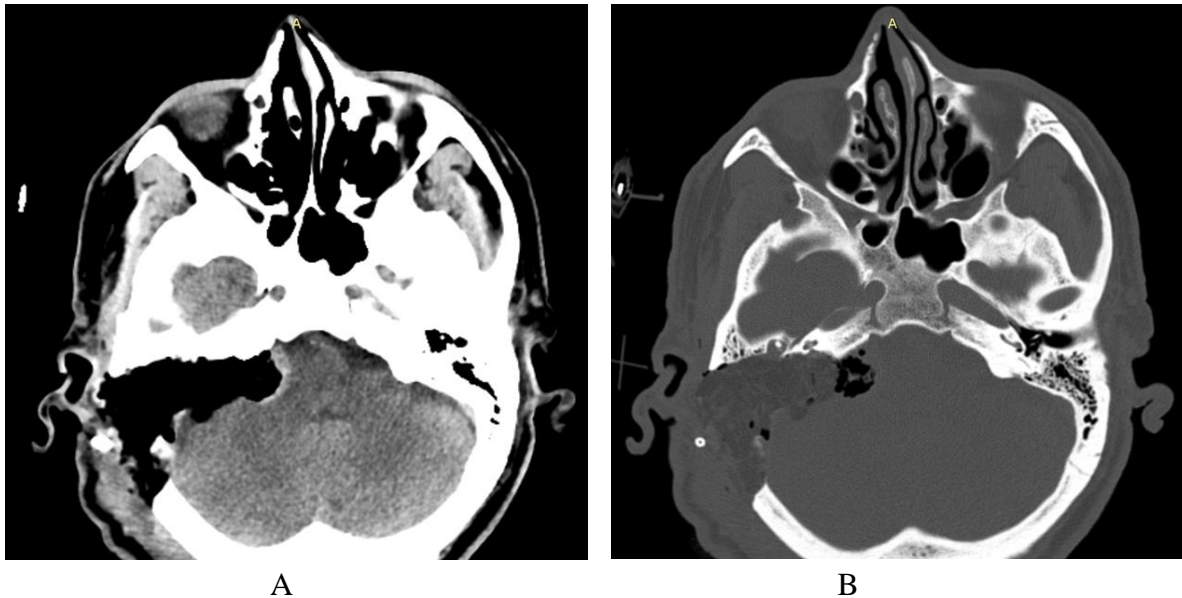


Figura 15. Imagini de tomografie computerizată la care se vizualizează: **A - defectul postoperator; B - obliterarea defectului postoperator cu țesut adipos.**

Paralizia postoperatorie de nerv facial a fost absentă. La a 3-a zi postoperator, tubul de dren a fost înlăturat. Pacientul a fost externat pe 20.12.2021 în stare satisfăcătoare. La 3 luni după operație, a fost efectuat un examen RMN cerebral cu contrast, care a evidențiat defectul postoperator, dar nu au fost depistate semne de recidivă a VS în regiunea UPC pe dreapta. Examenul RMN la un an postoperator a confirmat, de asemenea, absența VS în UPC drept (figura 16).

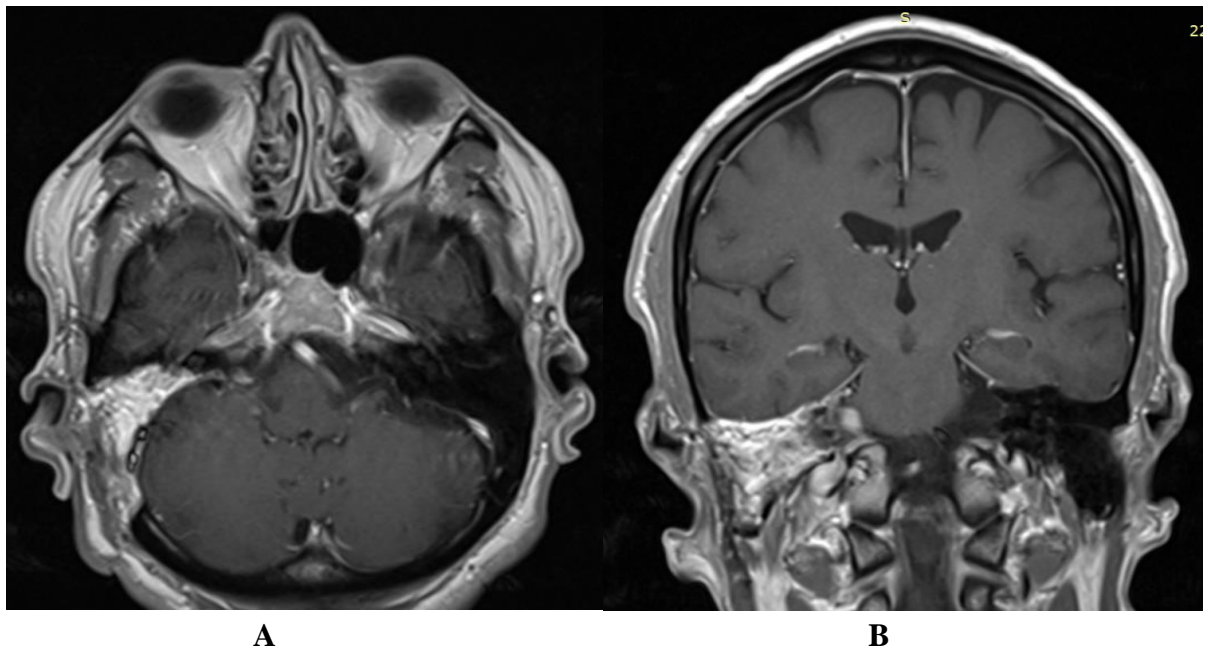


Figura 16. Imagini RMN cu vizualizarea UPC la 1 an postoperator **C - proiecție axială; D - proiecție coronară.**

În prezent, pacientul se află într-o stare satisfăcătoare și este monitorizat de medicul ORL și medicul neurochirurg [21].

Studiul clinico-paraclinic pe care l-am efectuat și studiul de caz au stat la baza elaborării unui algoritm de diagnostic precoce și tratament al VS (figura 17).

Conform algoritmului propus, pacientul, în caz de adresare la medicul de familie/ORL cu acuze de hipoacuzie și/sau tinnitus, este supus unui examen ORL prin otoscopie/otomicroscopie.

Dacă în timpul acestui examen membrana timpanică și conductul auditiv extern au un aspect obișnuit, atunci pacientul este supus audiometriei tonale liminare. Stabilirea unei hipoacuzii neurosensoriale unilaterale, a unei hipoacuzii neurosensoriale bilaterale asimetrice cu o asimetrie mai mare de 20dB la 2 frecvențe alăturate sau cu o asimetrie mai mare de 15dB la 2 frecvențe din intervalul 2000 - 8000Hz, precum și tinnitusul unilateral, servește ca prim indicator al schwanomului vestibular, fapt care necesită efectuarea obligatorie a unui RMN cerebral cu contrast de 1,5-3T pentru a vizualiza conductul auditiv intern și unghiul pontocerebelos, respectiv pentru a stabili prezența sau absența unei formațiuni tumorale la acest nivel [22-24].

Schwanomul vestibular, odată diagnosticat, începe a fi monitorizat prin efectuarea celui de al doilea RMN cerebral cu contrast de 1,5-3T peste 6 luni. Dacă se constată că tumora este de aceleași dimensiuni atunci se continuă monitorizarea prin efectuarea examenului RMN anual timp de 5 ani, apoi o dată la 2 ani timp de 4 ani, ulterior o dată la 5 ani pe tot parcursul vieții [25].

Însă, în cazul unei creșteri în dimensiuni a VS mai mult de 3mm/an, în special cu agravarea hipoacuziei, a simptomelor vestibulare sau a altor simptome/semne specifice creșterii tumorale, este necesară o abordare multidisciplinară cu implicarea pacientului, pentru a decide tactica de tratament [26].

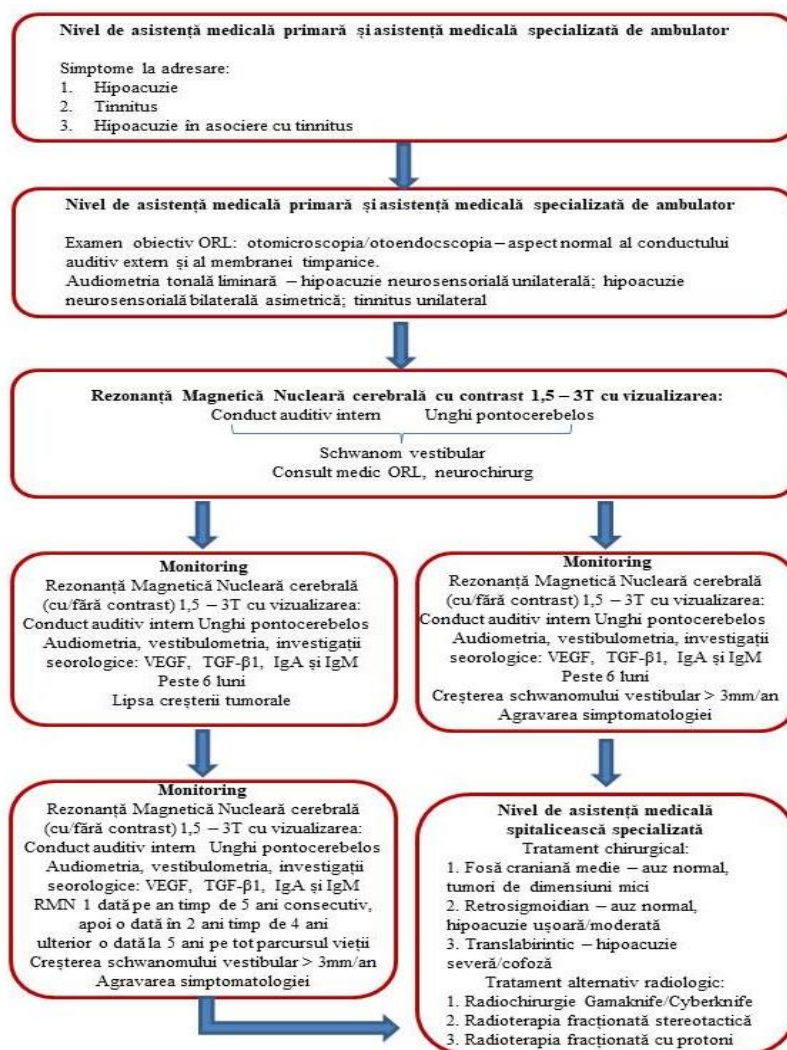


Figura 17. Algoritmul de diagnostic și tratament al neurinomului de acustic.

CONCLUZII GENERALE

1. Hipoacuzia progresivă și agravarea sindromului vestibular prezente la pacienții cu schwanomului vestibular, au fost asociați cu creșterea tumorală ($p < 0,05$), ce fundamentează utilitatea lor în calitate de factori clinici predictivi ai creșterii schwanomului vestibular.
2. Analiza rezultatelor examenului RMN la pacienții cu schwanom vestibular a relevat că dimensiunea mare a tumorii ($p < 0,01$), precum și, tumora de tip chistic, cea cu dilatare medială a conductului auditiv intern și/sau cea care se extinde în unghiul pontocerebelos (sub aspectul „conului de înghețată” sau „de trompetă”), au fost cel mai frecvent asociate cu schwanomul vestibular în creștere, ceea ce atestă valoarea predictivă a creșterii tumorale a acestor indicatori imagistici.
3. Studiul imunologic a identificat posibilitatea utilizării nivelului seric al IgA și IgM, precum și al VEGF în calitate de markeri diagnostici ai schwanomului vestibular, VEGF fiind semnificativ mai mare în lotul de studiu comparativ cu cel de control și valorile de referință (de cca 8 ori, $p < 0,001$), iar imunoglobulinele manifestând tendințe similare. Din toți indicii imunologici cercetați doar IgA de demonstrat capacitatea de predicție a creșterii tumorale în cazul tumorilor de dimensiuni mici.
4. Managementul eficient al schwanomului vestibular impune o abordare sistemică comprehensivă a diagnosticului, monitoringului și tratamentului – examen clinic complex, examen RMN/RMN cu contrast și evaluare a statutului imunologic în dinamică, de un grup interdisciplinar de medici specialiști (otorinolaringolog, imagist și neurochirurg) care în concluzie cu pacientul vor asigura diagnosticul precoce al acestei patologii, tratamentul optim și un pronostic favorabil.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Recomandări științifico-didactice:

1. Includerea temei abordate în programul de educație medicală continuă a medicilor ORL pentru a sensibiliza acești specialiști cu privire la diagnosticul, managementul și tratamentul schwanomului vestibular.
2. Includerea temei abordate în programul de rezidențiat al medicinei de familie pentru a familiariza medicii rezidenți din acest domeniu cu principiile de diagnostic ale schwanomului vestibular.
3. Elaborarea unui protocol clinic național cu privire la diagnosticul precoce, managementul și tratamentul schwanomului vestibular.

Recomandări clinice:

1. Trimiterea obligatorie, de către medicii ORL, a pacienților cu hipoacuzie neurosensorială unilaterală; hipoacuzie neurosensorială bilaterală asimetrică; tinnitus unilateral, la examen RMN cu contrast 1,5-3T, pentru a stabili sau a exclude diagnosticul de schwanom vestibular.
2. Monitorizarea de către medicul ORL a pacienților cu schwanom vestibular la un interval de 6 luni de la diagnosticul inițial, apoi 1 dată pe an 5 ani consecutiv, ulterior o dată la 2 ani timp de 4 ani, iar apoi o dată la 5 ani pe tot parcursul vieții.
3. Luând în considerare posibilitatea monitorizării și existența diferitor opțiuni de tratament, fiecare caz de schwanom vestibular necesită a fi discutat individual între medicul ORL, neurochirurg și pacient, în special când constatăm o creștere a tumorii.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

1. Springborg JB, Poulsen L, Thomsen J. Nonvestibular schwannoma tumors in the cerebellopontine angle: a structured approach and management guidelines. *Skull Base*. 2008;18(4):217-227. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016959>
2. Lin EP, Crane BT. The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(11):2034-2043. Available from: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5213>.
3. **Buracovschi M.** Neurinomul de acustic – review de literatură. *ORL.ro* 2022;56(3). Disponibil la: <https://doi.org/10.26416/orl.56.3.2022.6920>
4. Marinelli JP, Grossardt BR, Lohse CM, Carlson ML. Prevalence of Sporadic Vestibular Schwannoma: Reconciling Temporal Bone, Radiologic, and Population-based Studies. *Otol Neurotol*. 2019;40(3):384-390. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002110>
5. Prasad SC, Patnaik U, Grinblat G, Giannuzzi A, Piccirillo E, Taibah A et al. Decision Making in the Wait-and-Scan Approach for Vestibular Schwannomas: Is There a Price to Pay in Terms of Hearing, Facial Nerve, and Overall Outcomes? *Neurosurgery*. 2018;83(5):858-870. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx568>
6. Ferri GG, Modugno GC, Pirodda A, Fioravanti A, Calbucci F, Ceroni AR. Conservative management of vestibular schwannomas: an effective strategy. *Laryngoscope*. 2008; 118(6):951-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a8955>
7. Zou J, Hirvonen T. "Wait and scan" management of patients with vestibular schwannoma and the relevance of non-contrast MRI in the follow-up. *J Otol*. 2017;12(4):174-184. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joto.2017.08.002>
8. Marinelli JP, Carlson ML, Hunter JB, Nassiri AM, Haynes DS, Link MJ et al. Natural History of Growing Sporadic Vestibular Schwannomas During Observation: An International Multi-Institutional Study. *Otol Neurotol*. 2021;42(8):e1118-e1124. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003224>
9. Nikolopoulos TP, Fortnum H, O'Donoghue G, Baguley D. Acoustic neuroma growth: a systematic review of the evidence. *Otol Neurotol*. 2010;31(3):478-85. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181d279a3>
10. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. *Laryngoscope*. 2005;115(3):450-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005537-200503000-00011>
11. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. The natural history of vestibular schwannoma growth-prospective 40-year data from an unselected national cohort. *Neuro Oncol*. 2021;23(5):827-836. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa230>
12. Al Sanosi A, Fagan PA, Biggs ND. Conservative management of acoustic neuroma. *Skull Base*. 2006;16(2):95-100. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2006-934112>
13. Whitehouse K, Foroughi M, Shone G, Hatfield R. Vestibular schwannomas - when should conservative management be reconsidered? *Br J Neurosurg*. 2010;24(2):185-190. Available from: <https://doi.org/10.3109/02688690903272634>
14. Lees KA, Tombers NM, Link MJ, Driscoll CL, Neff BA, Van Gompel JJ et al. Natural History of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Volumetric Study of Tumor Growth.

- Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(3):535-542. Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599818770413>
15. Schnurman Z, Nakamura A, McQuinn MW, Golfinos JG, Roland JT, Kondziolka D. Volumetric growth rates of untreated vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2019;2:1-7. Available from: Available from: <https://doi.org/10.3171/2019.5.JNS1923>
 16. Marinelli JP, Schnurman Z, Killeen DE, Nassiri AM, Hunter JB, Lees KA et al. Long-term Natural History and Patterns of Sporadic Vestibular Schwannoma Growth: A Multi-institutional Volumetric Analysis of 952 Patients. *Neuro Oncol.* 2021: noab303. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab303>
 17. Whitley H, Benedict NT, Tringali S, Gurusinghe NT, Roberts G, Fieux M et al. Identifying Factors Associated with the Growth of Vestibular Schwannomas: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2021;149:e766-e779. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.101>
 18. **Buracovschi M**, Sandul A, Borysenko O, Zapuhlîh G, Moraru V, Glavan I. Studiu retrospectiv al schwanomului vestibular în Republica Moldova. *ORL.ro.* 2022;56(3). Disponibil la: <https://doi.org/10.26416/ORL.56.3.2022.6922>
 19. Zabolotny D, Borysenko O, Mishchanchuk N, Shevtsova T, **Buracovschi M**. Vestibular and acoustic disfunction in patients with early stages of vestibular schwannoma. *Scripta Scientifica Medica.* 2021;53(2):55. Available from: <https://doi.org/10.14748/ssm.v0i0.7845>
 20. Borysenko O, Melnykov O, Prilutskaya A, **Buracovschi M**. Immunological Analysis of Vestibular Schwannoma Patients. *J Int Adv Otol.* 2023;19(1):1-4. Available from: <https://doi.org/10.5152/iao.2023.22581>
 21. **Buracovschi M.**, Borysenko O., Zapuhlîh G., Vetricean S., Moraru V. Translabyrinthine approach in acoustic neuroma surgery – case report. *Mold J Health Sci.* 2024;11(2):74-80. Available from: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.2.10>
 22. **Buracovschi M**, Sandul A, Borisenko O, Zapuhlîh G, Moraru V, Buracovschi N. Evaluarea monitorizării pacienților cu neurinom de acustic [Evaluation of monitoring of patients with acoustic neurinoma]. *Arta Medica.* 2020;76(3):76-78.
 23. Vetricean S, Antohi A, Ișciucov M, Eremia C, Popa V. Neurinomul de acustic. Actualități în diagnostic. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2008;4(9):198-201.
 24. Waterval J, Kania R, Somers T. EAONO Position Statement on Vestibular Schwannoma: Imaging Assessment. What are the Indications for Performing a Screening MRI Scan for a Potential Vestibular Schwannoma? *J Int Adv Otol.* 2018;14(1):95-99. Available from: <https://doi.org/10.5152/iao.2018.5364>
 25. Somers T, Kania R, Waterval J, Van Havenbergh T. What is the Required Frequency of MRI Scanning in the Wait and Scan Management? *J Int Adv Otol.* 2018;14(1):85-89. Available from: <https://doi.org/10.5152/iao.2018.5348>
 26. Kania R, Vérillaud B, Camous D, Hautefort C, Somers T, Waterval J, Froelich S, Herman P. EAONO position statement on Vestibular Schwannoma: Imaging Assessment Question: How should growth of Vestibular Schwannoma be defined? *J Int Adv Otol.* 2018;14(1):90-94. Available from: <https://doi:10.5152/iao.2018.5360>

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
a dlui Marin Buracovschi, absolvent al doctoratului, forma de studii cu frecvență redusă la Programul de doctorat 321.16 Otorinolaringologie realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema „**Diagnosticul și tratamentul schwanomului vestibular**” Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. Borysenko O., Melnykov O., Prilutskaya A., **Buracovschi M.** Immunological Analysis of Vestibular Schwannoma Patients. In: Journal of International Advanced Otology. 2023; 19(1):1-4. doi: 10.5152/iao.2023.22581 (**IF: 1,3**).

- ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

2. **Buracovschi M.**, Sandul A., Borysenko O., Zapuhlîh G., Moraru V., Glavan I. Studiu retrospectiv al schwanomului vestibular în Republica Moldova. In: ORL.ro. 2022; 56(3). doi: 10.26416/ORL.56.3.2022.6922.
3. **Buracovschi M.** Neurinomul de acustic – review de literatură. 2022; In: ORL.ro. 2022; 56(3). doi: 10.26416/orl.56.3.2022.6920;
4. Zabolotny D., Borysenko O., Mishchanchuk N., Shevtsova T., **Buracovschi M.** Vestibular and acoustic dysfunction in patients with early stages of vestibular schwannoma. In: Scripta Scientifica Medica 2021; 53(2):55-61. doi:10.14748/ssm.v0i0.7845;

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

5. **Buracovschi M.**, Borysenko O., Zapuhlîh G., Vetrician S., Moraru V. Translabirintine approach in acoustic neuroma surgery – case report. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2024; 11(2):74-80. doi.org/10.52645/MJHS.2024.2.10.
6. **Buracovschi M.**, Sandul A., Borysenko O., Zapuhlîh G., Moraru V., Buracovschi N. Evaluarea monitorizării pacienților cu neurinom de acustic. În: Arta Medica. 2020; 76(3):76-78. doi: 10.5281/zenodo.4070047.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

7. **Buracovschi M.**, Vetrician S., Borysenko O., Papp A., Zapuhlîh G., Moraru V. Abordul translabyrinthic în chirurgia schwanomului vestibular din Republica Moldova. În: *Materialele celei de a 3-a Conferință a Asociației Internaționale a Mării Negre de Otologie și Neurootologie. Sovata*; 2023, p. 19.
8. **Buracovschi M.**, Zapuhlîh G., Borysenko O., Vetrician S., Buracovschi N. Aspecte evolutive ale neurofibromatozei de tip 2 – studiu de caz. În: *Materialele Forumului ORL.ro cu genericul „Ear and hearing care for all”*. București; 2023.
9. Borysenko O., **Buracovschi M.** „Wait and Scan” evaluation of vestibular schwannoma: a comparative study between growth and no growth tumors. În: *Materialele celui de al 13-a Congres al Otorinolaringologilor din Ucraina. Odesa*; 2021, p. 166.

10. Borysenko O., Mishanchuk N., Skorohoda A., Bobrov A., **Buracovschi M.** Functional and structural modifications of cranial nerves during monitoring of I-III stage vestibular schwannoma patients. În: *Materialele celui de al 13-a Congres al Otorinolaringologilor din Ucraina. Odesa; 2021, p.13.*
 11. Melnikov O., Borysenko O., Prilutskaya A., Papp O., **Buracovschi M.** Concentration changes of immunoglobulins M, G, E in blood serum of I-IV stage vestibular schwannoma patients after surgery and radiotherapy. În: *Materialele celui de al 13-a Congres al Otorinolaringologilor din Ucraina. Odesa; 2021, p.83.*
 12. Melnikov O., Borysenko O., Timchenko M., Minina G., **Buracovschi M.** Growth factor levels in blood serum of 0-III stage vestibular schwannoma patients with different rates of tumor growth. În: *Materialele celui de al 13-a Congres al Otorinolaringologilor din Ucraina. Odesa; 2021, p.83-84.*
 13. Borysenko O., **Buracovschi M.** Magnetic resonance imaging results of vestibular schwannoma. În: *Materialele celui de al 7-a Congres al Asociației Neurochirurgilor din Ucraina. Odesa; 2021, p. 42.*
 14. Borysenko O., Melnikov O., Prilutskaya A., **Buracovschi M.** Immunological analysis of vestibular schwannoma patients. În: *Materialele celui de al 7-a Congres al Neurochirurgilor din Ucraina cu Participare Internațională. Side; 2021, p.2.*
 15. Borysenko O., **Buracovschi M.** „Wait and Scan” evaluation of acoustic neuroma patients. În: *Materialele celui de al 2-lea Congres de Otologie și Neurootologie al Țărilor Mării Negre. 2020, p. 21-22.*
 16. **Buracovschi M.**, Sandul A., Borysenko O., Zapuhlîh G., Moraru V., Buracovschi N. „Wait & Scan” în evidența pacienților cu neurinom de acustic. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău; 2020, p. 470.*
 17. **Buracovschi M.**, Sandul A., Borysenko O., Zapuhlîh G., Moraru V., Glavan I. Acoustic neuroma – retrospective study in Republic of Moldova. În: *Materialele Conferinței Tradiționale Anuale a Societății Otorinolaringologilor din Ucraina. Odesa; 2019, p. 135.*
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 18. **Buracovschi M.**, Borodin S., Vetrician S., Borysenko O., Fedirko V. Implementarea abordului translabyrinthic în chirurgia tumorilor de conduct auditiv intern și unghi pontocerebelos. Certificat de inovator nr. 6236, 2024.04.01.
 19. **Buracovschi M.**, Borysenko O., Zapuhlîh G., Vetrician S. Implementarea abordului translabyrinthic în chirurgia neurinomului de acustic. Certificat de inovator nr. 6237, 2024.04.01
 20. **Buracovschi M.**, Sandul A., Borysenko O. Algoritmul de diagnostic și tratament al neurinomului de acustic. Certificat de inovator nr. 6238, 2024.04.01.
 21. **Buracovschi M.**, Sandul A., Borysenko O., Vetrician S., Zapuhlîh G. Elaborarea criteriilor optime de diagnostic și tratament în neurinomul de acustic. Chirurgia neurinomului de acustic prin abord translabyrinthic - premieră în Republica Moldova. Certificat de înregistrare a drepturilor de autor nr.7984, 15.08.2024.
 22. **Buracovschi M.**, Borysenko O., Zapuhlîh G., Vetrician S. Implementarea abordului

translabirintic în chirurgia schwanomului vestibular. Expoziția internațională de inovație și transfer tehnologic EXCELLENT IDEA 2024, medalie de argint.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

23. Forumul ORL.ro, ediția a 17-a cu genericul "ORL și specialitățile de graniță", 7-8 martie 2025, București, România;
24. 3rd Black Sea Countries Otology and Neurotology Congress, 7-10 iunie 2023, Sovata, România;
25. Forumul ORL.ro, ediția a 15-a cu genericul "Ear and hearing care for all!", 3-4 martie 2023, București, România;
26. 13th Congress of Ukrainian Otorhinolaryngologists, 19-22 septembrie 2021, Odesa, Ucraina;
27. 7th Congress of the Ukrainian Association of Neurosurgeons, 16-18 septembrie 2021, Odesa, Ucraina;
28. 7th Congress of Neurosurgeons of Ukraine, 11-18 mai 2021, Side, Turcia;
29. 2nd Black Sea Countries Otology Neurotology Congress, 23-25 octombrie 2020, Turcia;
30. The Traditional Annual Spring Conference of The Ukrainian Scientific Medical Society of Otorhinolaryngologists "MODERN RESEARCH, SURGICAL AND THERAPEUTIC APPROACHES IN OTORHINOLARYNGOLOGY", 20-21 mai 2019, Odesa, Ucraina;

- ✓ **naționale**

31. Sedința Asociației Științifico-Practice a Otorinolaringologilor din Republica Moldova, 1 decembrie 2023, Chișinău;
32. Săptămâna medicală balcanică, ediția a XXXVII-a „Perspective ale Medicinii Balcanice în Era Post-Covid 19”, 7-9 iunie 2023, Chișinău;
33. Școala de Vară de Otorinolaringologie, ediția a. 2022, cu genericul „Împreună pentru un act educațional de calitate”, 25 iulie 2022, Chișinău;
34. Ședința Societății Neurochirurgilor din Republica Moldova, 25 martie 2022, Chișinău;
35. Ședința Societății Neurochirurgilor din Republica Moldova, 24 ianuarie 2020, Chișinău;
36. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020, Chișinău;
37. Conferința națională cu participare internațională „Actualități în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor ORL”. 17 mai 2019, Chișinău;
38. Conferința națională cu participare internațională „Actualități în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor otologice”, 29 martie 2019, Chișinău;
39. Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 17 octombrie 2019, Chișinău;
40. Ședința Societății ORL din Republica Moldova, 16 noiembrie 2018, Chișinău;
41. Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 18 octombrie 2018, Chișinău, Moldova.

ADNOTARE

Buracovschi Marin, „Diagnosticul și tratamentul schwanomului vestibular”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

Structura tezei. Teza este expusă pe 91 pagini text de bază și include: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări metodice. Lucrarea citează 218 resurse bibliografice și este ilustrată cu 24 de figuri, 10 tabele și 3 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: schwanom vestibular, neurinom de acustic, rezonanță magnetică nucleară, factor vasculo-endotelial de creștere, factor transformator de creștere 1 β , imunoglobulina A, imunoglobulina M, antigen carcino-embriionar, abord translabyrinthic.

Scopul cercetării: studiul clinic și paraclinic al pacienților diagnosticați primar cu schwanom vestibular, pentru a stabili particularitățile evoluției și creșterii tumorale și pentru a elabora un algoritm de diagnostic precoce și tratament al acestei afecțiuni.

Obiectivele cercetării. 1) Studiul clinico-diagnostic al pacienților cu schwanom vestibular, pentru a identifica cele mai specifice semne clinico-diagnostice care atestă evoluția patologică. 2) Analiza rezultatelor investigațiilor RMN la pacienții cu schwanom vestibular pentru a stabili particularitățile imagistice ce denotă evoluția/creșterea tumorală. 3) Evaluarea modificărilor markerilor imunologici la pacienții cu schwanom vestibular, pentru a identifica cei mai informativi markeri diagnostici și de pronostic ai creșterii tumorii. 4) Elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce și tratament al schwanomului vestibular.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost stabilită evoluția schwanomului vestibular pe baza analizei rezultatelor examenului clinic și paraclinic la pacienții diagnosticați primar cu tumora dată. Au fost analizate: rezultatele imunologice ale citokinelor și factorilor de creștere colectate de la acești pacienți; rezultatele monitoringului, prin examen RMN, cu determinarea unor aspecte imagistice caracteristice creșterii tumorale. Au fost stabilite anumite criterii atât clinice, cât și imunologice, care pot fi posibili markeri predictivi ai creșterii tumorale.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea unei probleme științifice. Rezultatele obținute au stat la baza elaborării unui algoritm de diagnostic și tratament al schwanomului vestibular, care va permite diagnosticarea precoce și managementul cât mai corect a acestei patologii.

Semnificația teoretică. Lucrarea de doctorat contribuie cu noi informații privind înțelegerea progresiei schwanomului vestibular, ratele de creștere și comportamentul tumoral, ritmul și natura schimbărilor tumorale, importante în dezvoltarea de noi modele predictive. Aplicarea criteriilor clinice și imunologice pentru estimarea riscului de creștere tumorală poate fundamenta luarea deciziilor corecte privind tactica de tratament, contribuind la dezvoltarea unor strategii personalizate de management a patologiei.

Valoarea aplicativă. În aspect aplicativ, a fost elaborat un algoritm de diagnostic și tratament pentru pacienții cu schwanom vestibular, care va putea fi integrat într-un protocol clinic național. De asemenea, abordul translabyrinthic a fost introdus în chirurgia schwanomului vestibular.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării, inclusiv algoritmul de diagnostic și tratament al schwanomului vestibular, au fost implementate în cadrul Clinicii de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, iar abordul translabyrinthic în chirurgia schwanomului vestibular a fost implementat în cadrul Clinicii de Neurochirurgie a IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

ANNOTATION

Buracovschi Marin, „Diagnosis and treatment of vestibular schwannoma”,

PhD thesis in medical sciences, Chişinău, 2025

Thesis structure. Thesis is presented on 91 pages of basic text and includes an introduction, 5 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions, practical recommendations, bibliographic index with 218 titles and 3 appendices. The illustrative material contains 10 tables and 24 figures. The obtained results are published in 17 scientific papers.

Key words: vestibular schwannoma, acoustic neuroma, nuclear magnetic resonance, endothelial vascular growth factor, transforming growth factor 1β , immunoglobulin A, immunoglobulin M, carcinoembryonic antigen, translabyrinthine approach.

The aim of the research: the clinical and paraclinical study of patients primarily diagnosed with vestibular schwannoma, in order to establish the peculiarities of tumor evolution and growth and to develop an algorithm for early diagnosis and treatment of this condition.

Research objectives. 1) Clinical diagnostic study of patients with vestibular schwannoma, in order to identify the most specific clinical diagnostic signs attesting to the evolution of the pathology. 2) Analysis of the results of MRI investigations in patients with vestibular schwannoma to establish the imaging peculiarities that show tumor evolution/growth. 3) Evaluation of changes in immunological markers in patients with vestibular schwannoma, in order to identify the most informative diagnostic and prognostic markers of tumor growth. 4) Developing an algorithm for early diagnosis and treatment of vestibular schwannoma.

Scientific novelty and originality of the research. The evolution of vestibular schwannoma was established based on the analysis of the results of the clinical and paraclinical examination in patients primarily diagnosed with this pathology. The immunological results of cytokines and growth factors collected from patients and the results of monitoring, by MRI examination, were analyzed. Certain clinical and immunological criteria have been established, which may be possible predictive markers of tumor growth.

The obtained results that contribute to the solution of a scientific problem. The obtained results were the basis for the development of an algorithm for the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma, which will allow an early diagnosis and a correct management of this pathology.

Theoretical importance. The doctoral thesis contributes with new information on the understanding of vestibular schwannoma progression, the pace and nature of tumor changes, important in the development of new predictive models. The application of clinical and immunological criteria for estimating the risk of tumor growth can substantiate the right decisions regarding the intervention, contributing to the development of personalized pathology management strategies.

Applicative value. A diagnostic and treatment algorithm has been developed for patients with vestibular schwannoma, which can be integrated into a national clinical protocol. The translabyrinthine approach has been introduced in vestibular schwannoma surgery.

Implementation of the scientific results. The results of the research, including the diagnosis and treatment algorithm of vestibular schwannoma, were implemented in the Otorhinolaryngology Clinic of IMSP Republican Clinical Hospital "Timofei Moşneaga", and the translabyrinthine approach in vestibular schwannoma surgery was implemented in the Neurosurgery Clinic of IMSP Institute of Neurology and Neurosurgery "Diomid Gherman".

АННОТАЦИЯ

**Бураковски Марин, «Диагностика и лечение вестибулярной шванномы»,
диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2025 г.**

Структура диссертации. Диссертация представлена на 91 страницах основного текста и включает: введение, 5 глав, общие выводы и методические рекомендации. Работа цитируется на 218 библиографических ресурсах и иллюстрирована 24 рисунками, 10 таблицами и 3 приложениями. Полученные результаты опубликованы в 17 научных статьях.

Ключевые слова: вестибулярная шваннома, акустическая невринома, ядерный магнитный резонанс, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , иммуноглобулин А, иммуноглобулин М, карцино-эмбриональный антиген, транслабиринтный доступ.

Цель: клиническое обследование пациентов с первичной вестибулярной шванномой для установления особенностей эволюции/роста опухоли и разработки алгоритма ранней диагностики и лечения этой патологии.

Цели исследования. 1) Клинико-диагностическое исследование больных вестибулярной шванномой для выявления наиболее специфических признаков развития этой патологии. 2) Анализ результатов МРТ-исследований с целью установления признаков указывающих рост опухоли. 3) Оценка изменений иммунологических маркеров с целью выявления наиболее информативных признаков роста опухоли. 4) Разработка алгоритма ранней диагностики и лечения вестибулярной шванномы.

Научная новизна и оригинальность. Эволюцию вестибулярной шванномы установили на основании анализа результатов клинического обследования пациентов, у которых впервые была диагностирована данная опухоль. Были проанализированы: иммунологические результаты цитокинов и факторов роста; результаты МРТ-исследования с определением аспектов, характерных для роста опухоли. Установлены определенные иммунологические признаки эволюции/роста опухоли.

Полученные результаты, способствующие решению научной проблемы. Полученные результаты послужили основой для разработки алгоритма диагностики и лечения вестибулярной шванномы, который позволит провести раннюю диагностику и наиболее правильное лечение данной патологии.

Теоретическая значимость. Кандидатская диссертация дает новую информацию относительно понимания прогрессирования вестибулярной шванномы, скорости и характера опухолевых изменений, что важно для разработки новых прогностических моделей. Применение клинико-иммунологических критериев оценки риска опухолевого роста может обосновать принятие правильных решений относительно тактики лечения, способствуя разработке персонализированной стратегии ведения этой патологии.

Прикладная ценность. В плане применения разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с вестибулярной шванномой. Также транслабиринтный доступ был внедрен в хирургии вестибулярной шванномы.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования, в том числе алгоритм диагностики и лечения вестибулярной шванномы, внедрены в Клинике оториноларингологии Республиканской клинической больницы «Тимофей Мошняга», а транслабиринтный подход в хирургии вестибулярной шванномы был внедрен в Клинике нейрохирургии Института неврологии и нейрохирургии «Диомид Герман».

BURACOVSHI Marin

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SCHWANOMULUI
VESTIBULAR**

321.16 - OTORINOLARINGOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.02.2025
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar.: 2,0

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj: 50 ex.
Comanda nr.9

S.C. Luminvideo S.R.L.
b-dul Moscovei, 5
MD2068, sect. Râșcani
+373441043
e-mail: luminvideo@mail.ru