

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

Teză 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,

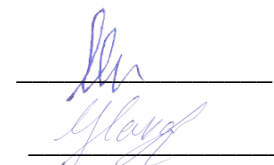


Membrii Comisiei de îndrumare:

MANIUC Mihail,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar



GLAVAN Iulian,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar



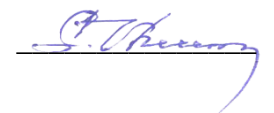
ATAMAN Traian,
doctor în științe medicale, profesor universitar

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.

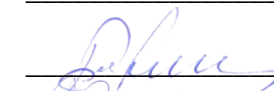


Membrii Comisiei de susținere:

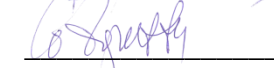
SANDUL Alexandru, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



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



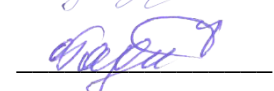
ZAPUHLÎH Grigore, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



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




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



Referenți:

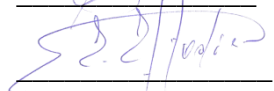
MANIUC Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.;



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



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



Autor:

Buracovschi Marin



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	4
INTRODUCERE	6
1. SCHWANOMUL VESTIBULAR (NEURINOMUL DE ACUSTIC) - ASPECTE DE ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE. DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT CONTEMPORAN	9
1.1. Aspecte generale de etiologie și fiziopatologie ale schwanomului vestibular.....	11
1.2. Factorii determinanți ai evoluției schwanomului vestibular	14
1.3. Aspecte clinice de diagnostic și tratament ale schwanomului vestibular	17
1.4. Diagnosticul și managementul contemporan al schwanomului vestibular	27
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	34
2.1. Caracteristica generală a Metodologiei de cercetare: Loturile de studiu, Etapele și Design-ul cercetării.....	34
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu.....	36
2.3. Metodele de cercetare	37
2.4. Procedee de analiză statistică a rezultatelor	40
3. STUDIUL CLINICO-IMUNOLOGIC AL PACIENȚILOR CU SCHWANOM VESTIBULAR	41
3.1. Anamneza și simptomatologia pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular.....	41
3.2. Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular	48
3.3. Datele examenului RMN ale pacienților cu schwanom vestibular	52
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.....	59
4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL SCHWANOMULUI VESTIBULAR PRIN ABORD TRANSLABIRINTIC – STUDIU DE CAZ	67
5. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	74
BIBLIOGRAFIE	92
ANEXE	109
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	118
CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI	122
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	124

LISTA ABREVIERILOR

VS	- Schwanomul vestibular (vestibular schwannoma)*
AN	- Neurinomul de acustic (acoustic neuroma)*
NF2	- Neurofibromatoza tip 2
RMN	- Rezonanță Magnetică Nucleară
VEGF	- Factorul de creștere vascular endotelial
TGF-1β	- Factorul de creștere transformator 1 β
IgA	- Imunoglobulina A
IgM	- Imunoglobulina M
CEA	- Antigen carcinoembrionar (Carcinoembryonic antigen)
IMSP	- Instituție Medico-Sanitară Publică
IP USMF	- Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
ORL	- Otorinolaringolog
CAI	- Conductul auditiv intern
UPC	- Unghiul pontocerebelos
OA	- Otoemisia acustice
ABR	- Potențiale evocate auditive (Auditory Brainstem Response)
CT	- Test caloric (Caloric Test)
VEMP	- Potențiale evocate miogene vestibulare (vestibular evoked myogenic potentials)
AAO-HNS	- Academia Americană de Otorinolaringologie - Chirurgie Cap și Gât (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)
RS	- Retrosigmoid
TL	- Translabirintic
LCR	- Lichid cefalorahidian
SRS	- Radiochirurgie stereotactică
FSRT	- Radioterapie fracționată stereotactică
dB	- Decibeli
UD	- Urechea dreaptă
AM	- Antrumul mastoidian
SS	- Sinusul sigmoid
FCM	- Fosa craniană medie
NF	- Nerv facial

- CSL** - Canalul semicircular lateral
- CSP** - Canalul semicircular posterior
- CSS** - Canalul semicircular superior
- BJ** - Bulb jugular al venei jugulare interne
- T** - Tumoră

* **Notă:** termenul „schwanom vestibular” și „neurinom de acustic” este una și aceeași entitate patologică

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate: 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 (UPC) [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. 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 imprevizibile 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 [20, 156-159]. 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 [155, 174-177]. Unele tumori pot totuși, prezenta o creștere foarte rapidă și se pot solda cu o morbiditate gravă sau chiar cu mortalitate, dacă rămân netratate [48-57, 177].

Chiar dacă este cea mai frecventă tumoră localizată la nivelul UPC, VS are o incidență destul de joasă în populație. Dacă în urmă cu câteva decenii incidența VS a fost de 1 caz la 100.000 populație, odată cu apariția Rezonanței Magnetice Nucleare (RMN) și a utilizării pe scară largă a investigației date, incidența VS a crescut considerabil ajungând la 3-5,2 cazuri la 100.000 populație, iar dimensiunile VS la momentul diagnosticării sunt semnificativ mai reduse [3, 11-15, 109, 110, 112]. În prezent, RMN cu contrast este considerată „standardul de aur” în diagnosticul VS [102,109-113, 170-173].

În pofida apariției noilor metode de tratament, „standardul de aur” în tratamentul VS rămâne a fi cel chirurgical. Acesta constă în înlăturarea VS prin 3 căi principale de abord: retrosigmoidian, translabirintic și prin fosa craniană medie. Cu 3-4 decenii în urmă schwanomul vestibular era tratat exclusiv pe cale chirurgicală; însă, în prezent, frecvența acestei abordări a scăzut din cauza riscurilor intervenționale posibile [158, 159, 182, 183]. O alternativă la tratamentul chirurgical este tratamentul radiologic al tumorii prin radiochirurgia stereotactică Gamma Knife sau Cyber Knife, radioterapia fracționată stereotactică și radioterapia fracționată cu protoni [133, 134, 142-146]. Chiar dacă aceste metode de tratament sunt disponibile, din cauza posibilelor riscuri și complicații, în special în cazurile asimptomatice și în cazul tumorilor de dimensiuni mici, există o tendință de trecere de la tratamentul activ la monitoringul schwanomului vestibular, care constă în urmărirea acestei patologii prin examene RMN periodice [154-159, 174-179, 180, 184, 185].

Tratamentul chirurgical al schwanomului vestibular se aplică preponderent pacienților de vârstă tânără care nu prezintă comorbidități sau contraindicații pentru acest tip de tratament, iar cel radiologic se aplică în special în tumorile de până la 2 cm, la pacienții cu o simptomatologie ușoară sau la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală [174, 180-187].

Monitoringul VS se efectuează în cazul tumorilor de dimensiuni mici, asimptomatice și care nu prezintă date imagistice de creștere a tumorii [154-158, 174-179]. Acesta se efectuează cu ajutorul examenului RMN care se repetă pentru prima dată la 6 luni după diagnosticul inițial, apoi o dată în an timp de 5 ani consecutiv, după care se recomandă efectuarea RMN o dată la 2 ani timp de 4 ani, iar apoi o dată la 5 ani pe tot parcursul vieții [161]. Pe lângă criteriile menționate, decizia de aplicare a unui anumit tip de tratament depinde de starea pacientului, de vârsta acestuia, de lipsa sau prezența maladiilor asociate, de simptomatologia VS, de rata de creștere a tumorii, de volumul tumorii inițial diagnosticate și, nu în ultimul rând, de opinia și acordul pacientului [153, 189, 190, 192-195].

Cu toate că criteriile de selectare a unui anumit tip de tratament sunt stabilite, acestea nu sunt încă complet elucidate și, în unele cazuri, nu corespund evoluției schwanomului vestibular, managementul VS rămânând a fi un subiect discutabil până în prezent.

Abordul schwanomului vestibular implică specialiști din 2 specialități: Otorinolaringologie și Neurochirurgie. Un exemplu elocvent care confirmă interrelaționarea între aceste 2 specialități este tratamentul chirurgical al VS, în special în cazul abordului translabyrinthic, care necesită o implicare interdisciplinară, atât a medicului neurochirurg, cât și a celui otolaringolog. Rolul medicului neurochirurg este de a se implica direct în tratamentul chirurgical pentru înlăturarea VS, în timp ce a medicului ORL, având în vedere că în 95% din cazuri primul simptom al VS este hipoacuzia unilaterală, este esențial în stabilirea diagnosticului de schwanom vestibular și ulterior în monitoringul acestei patologii. Dat fiind că pacienții se adresează inițial la medicul ORL din cauza hipoacuziei, rolul acestuia în diagnosticul și ulterior în managementul VS este deosebit de important.

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 subloturi: primul sublot, în care nu s-a observat o creștere a tumorii, și al doilea sublot, 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).

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 protocolelor 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 translabyrinthin a fost introdus în chirurgia VS.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele la tema tezei de doctorat au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale:

- Forumul ORL.ro, ediția a 17-a cu genericul "ORL și specialitățile de graniță", 7-8 martie 2025, București, România;
- Sedința Asociației Științifico-Practice a Otorinolaringologilor din Republica Moldova, 1 decembrie 2023, Chișinău;

- 3rd Black Sea Countries Otolaryngology and Neurotology Congress, 7-10 iunie 2023, Sovata, România;
- Săptămâna medicală balcanică, ediția a XXXVII-a „Perspective ale Medicinii Balcanice în Era Post-Covid 19”, 7-9 iunie 2023, Chișinău;
- Forumul ORL.ro, ediția a 15-a cu genericul ”Ear and hearing care for all!”, 3-4 martie 2023, București, România;
- Școala de Vară de Otorinolaringologie, ediția a. 2022, cu genericul „Împreună pentru un act educațional de calitate”, 25 iulie 2022, Chișinău;
- Ședința Societății Neurochirurgilor din Republica Moldova, 25 martie 2022, Chișinău;
- 13th Congress of Ukrainian Otorhinolaryngologists, 19-22 septembrie 2021, Odesa, Ucraina;
- 7th Congress of the Ukrainian Association of Neurosurgeons, 16-18 septembrie 2021, Odesa, Ucraina;
- 7th Congress of Neurosurgeons of Ukraine, 11-18 mai 2021, Side, Turcia;
- 2nd Black Sea Countries Otolaryngology Neurotology Congress, 23-25 octombrie 2020, Turcia;
- Ședința Societății Neurochirurgilor din Republica Moldova, 24 ianuarie 2020, Chișinău;
- Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020, Chișinău;
- 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;
- Conferința națională cu participare internațională „Actualități în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor ORL”. 17 mai 2019, Chișinău;
- Conferința națională cu participare internațională „Actualități în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor otologice”, 29 martie 2019, Chișinău;
- Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 17 octombrie 2019, Chișinău;
- Ședința Societății ORL din Republica Moldova, 16 noiembrie 2018, Chișinău;
- Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 18 octombrie 2018, Chișinău, Moldova.

Teza de doctorat a fost discutată și aprobată la Ședința Catedrei Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 04.10.2024 (proces verbal nr. 2) și la Ședința Seminarului Științific de Profil la specialitatea 321.16 - Otorinolaringologie din 18.12.2024 (proces verbal nr.5).

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

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.

1. SCHWANOMUL VESTIBULAR (NEURINOM DE ACUSTIC) - ASPECTE DE ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE. DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL CONTEMPORAN

1.1. Aspecte generale de etiologie și fiziopatologie ale schwanomului vestibular

Neurinomul de acustic (AN) este o tumoră benignă a celei de a VIII-a pereche de nervi cranieni care își are originea din teaca celulelor Schwann al nervului vestibulocohlear [4]. Această patologie, în pofida unei incidenței reduse, reprezintă aproximativ 6 % din totalitatea tumorilor intracraniene și 80% din tumorile unghiului pontocerebelos (UPC) [1, 2].

Scurt istoric. Pentru prima dată VS a fost descris în anul 1777 de către Eduard Sandifort, profesor al Universității din Leiden, Olanda, care a descoperit această tumoră la autopsie. Termenul de „neurinom” a fost introdus de către Louis Odler în anul 1811. În anul 1910, Jose Huan Verocay a determinat că teaca celulelor Schwann este zona de apariție a AN. Aceste celule au fost numite în cinstea savantului de origine germană Theodor Ambrose Hubert Schwann, care le-a descris și care este considerat a fi tatăl co-fondator al *teoriei celulare* [6, 7]. În urma cultivării atât a celulelor nervoase normale, cât și a celor obținute din tumori nervoase, Margaret Ransone Murray și Arthur Purdy Stout au confirmat faptul că schwanomul își are originea din teaca celulelor Schwann și are un caracter de evoluție benign [7]. În anul 1975, Stewart și Schuknecht au descoperit zona de tranziție între celulele gliale și celulele Schwann ca fiind zona de elecție în apariția AN [9]. Pentru prima dată, termenul de „neurinom” a fost aplicat schwanomului vestibular de medicul german Rudolf Virchow, datorită aspectului microscopic și al structurii histologice ale tumorii.

Din cauza că primul și cel mai frecvent simptom asociat al AN este hipoacuzia unilaterală, în trecut se presupunea că zona de apariție a acestuia este nervul cohlear, ceea ce a dus la denumirea de neurinom de acustic care continuă să fie utilizată până în prezent. Luând în considerare faptul că termenul de neurinom de acustic este greșit din punct de vedere etiopatogenetic, Eldridge și Parry, au recomandat, în anul 1992, la o conferință de consens pe această temă, înlocuirea termenului „neurinom de acustic” cu „schwanom vestibular” care reflectă mai exact originea tumorii [10].

Epidemiologie: Conform unor date internaționale publicate în reviewul sistematic efectuat de Marinelli et al. în anul 2021, incidența VS a crescut de la 1 caz în trecut, la 3-5,2 cazuri în prezent la 100.000 populație [3]. În SUA, în regiunea Olmsed, statul Minnesota, un studiu efectuat pe parcursul a 50 ani, începând din anul 1966 și până în anul 2016, a arătat că numărul cazurilor de VS diagnosticate a crescut de la 1,5 cazuri la 100.000 populație în prima decadă, la 4,2 cazuri în ultima decadă. De asemnenea, cea mai înaltă incidență s-a depistat după vârsta de 70 ani - 18,3 cazuri la 100.000 populație. În perioada 1966-1985 toate (100%) tumorile

identificate implicau unghiul pontocerebelos. Totuși, în ultima decadă, procentul tumorilor localizate în unghiul pontocerebelos a scăzut la 28% [11]. În SUA, în perioada 2004-2016, incidența VS în registrul de tumori a fost de 1,3 cazuri la 100.000 populație, iar în cohorta bazată pe populație a fost de 4,4 cazuri la 100.000 populație, fiind predominante tumorile intracaniculare și de dimensiuni mici [12].

În studiul epidemiologic prospectiv efectuat de Reznitsky et al., pe o durată de 40 ani, se arată o creștere semnificativă a cazurilor de VS diagnosticate în Danemarca. Conform datelor prezentate, numărul VS diagnosticate a crescut de la 14 cazuri în 1976 la 193 cazuri în anul 2015, ceea ce reprezintă o creștere a incidenței de la 2,8 cazuri în 1976 la 33,8 cazuri la 1 milion populație în 2015. De asemenea, dimensiunea extrameatală a tumorilor diagnosticate a scăzut de la 26 mm în 1976 până la 13,4 mm în anul 2015 [13].

În Taiwan, între anii 2001 – 2012, au fost depistate 206 cazuri de VS, incidența anuală fiind de 2,66 cazuri la 100.000 populație [14]. În Olanda, incidența VS a crescut de la 10,3 cazuri în anul 2001 la 15,5 cazuri la 1 milion populație în anul 2012 [15]. Conform unui studiu efectuat de Ohaebulam et al., incidența VS în Africa Subsahariană este foarte scăzută. Astfel, pe parcursul a 13 ani, din 612 cazuri de tumori intracraniene depistate, doar 3 cazuri au fost de VS, dintre care, unul a fost de NF2 [16].

Incidența VS variază în diferite grupuri de populație. Conform unui studiu efectuat de Cioffi et al., în SUA incidența VS a fost de 1,3 cazuri la 100.000 locuitori în rândul populației albe non-hispanice, urmată de populația asiatică, unde a fost de 1,05 cazuri, și de populația afroamericană non-hispanică, unde rata a fost de 0,46 la 100.000 populație [17]. Această analiză a fost efectuată pe baza datelor din Registrul Central al Tumorilor Cerebrale din SUA, unde, în perioada anilor 2004-2016 au fost înregistrate 49.869 cazuri de VS, incidența acestuia fiind de 1,14 cazuri la 100.000 populație, majoritatea cazurilor fiind depistate în populația adultă. Kshetry et al., în urma unei analize efectuate pe baza datelor din același registru, au raportat că, în perioada anilor 2004-2010 au fost înregistrate 23.739 cazuri de VS, determinând astfel cea mai înaltă incidență a acestuia în populația asiatică pacifică - 1,57 cazuri la 100.000 populație, urmată de populația albă - 1,15 cazuri la 100.000 populație. Cea mai scăzută incidență a VS a fost înregistrată la populația afroamericană - 0,41 cazuri la 100.000 populație [18]. Conform unui alt studiu realizat de Carlson et al., care a analizat prezența VS în diferite grupuri etnice, s-a constatat că tumorile au fost diagnosticate la o vârstă mai tânără în rândul populației hispanice, comparativ cu populația albă non-hispanică, unde VS a fost depistat preponderent după vârsta de 50 de ani. De asemenea, în comparație cu populația albă, VS de dimensiuni mari au fost depistate cel mai frecvent în rândurile populației afroamericane, hispanice și asiatice [19].

Conform unui studiu efectuat de Marinelli et al., prevalența VS în SUA, a fost de 42 de

cazuri la 100.000 populație. Studiul a evidențiat că incidența VS creștea odată cu vârsta, ajungând la 212,4 cazuri la 100.000 populație în rândul persoanelor cu vârsta de peste 70 ani. De asemenea, prevalența VS asimptomatic, diagnosticat accidental, a fost de 7,5 cazuri la 100.000 populație [20].

Incidența în creștere a VS și diagnosticarea preponderentă a tumorilor intracaniculare și de dimensiuni mici se datorează mai multor factori. Unul dintre acești factori este posibilitatea utilizării pe larg a examenului RMN, care, după cum am mai menționat, este considerat „standardul de aur” în diagnosticul VS. Alți factori includ accesul liber al populației la servicii medicale, informarea populației despre posibilitățile de diagnostic și tratament, precum și cercetarea continuă a VS și dezvoltarea permanentă a medicilor implicați în diagnosticul și tratamentul acestei patologii [11, 15, 21, 22, 23, 24].

Etiologie: Schwanomul vestibular ia naștere din teaca celulelor Schwann al nervului vestibulocohlear [4]. Celulele Schwann sunt reprezentate de oligodendrocitele sau celulele gliale care sintetizează mielina și care formează teaca fibrei nervoase [8]. VS poate apărea oriunde pe traiectul nervului vestibulocohlear, începând din așa numita zonă „Obersteiner Redlich” și terminând cu urechea internă. Zona „Obersteiner Redlich” constituie zona de tranziție de la nivelul porusului acustic intern între celulele gliale și celulele Schwann [4]. Cel mai frecvent, VS își are originea din nervul vestibular, în 91% dintre cazuri locul de apariție a acestei patologii este nervul vestibular inferior [4, 5].

Patogenie: Sub aspect etiopatogenetic, VS se dezvoltă ca rezultat al inactivării, în urma apariției mutațiilor prin deleție, inserție, substituție a unei baze ale genei antitumorale *NF2* (neurofibromina tip 2), localizată la nivelul cromosomului 22q12.2. Această genă codifică o proteină numită merlina sau schwannomina, care, în starea ei activă funcționează ca o genă supresoare de tumori [25]. Merlina inhibă creșterea și proliferarea celulară prin acțiunea sa asupra mai multor compartimente celulare: la nivelul membranei celulare reglează activitatea receptorului factorului de creștere și semnalizarea matricii extracelulare în urma contactului intracelular; în citoplasmă, inhibă transducția semnalului proteinelor G „mici” Ras și Rac, precum și a diferitor kinaze; în nucleu, inhibă activitatea ubiquitin ligazei CRL4 [26]. În VS, inactivarea merlinei la nivelul celulei Schwann, dereglează mecanismele de regenerare a fibrei nervoase, rezultând în activarea unor serii de citokine și factori de creștere care amplifică proliferarea celulară. Mecanismele de dezvoltare a VS implică semnalizarea celulară prin intermediul receptorilor tirozin-kinazei (RTK) cum ar fi: ErbB, PDGF, bFGF, VEGF și căilor de semnalizare RAS/Raf/MEK/ERK și Ras/P13K/Akt, precum și fosfatazei MYPT1, care inactivează merlina prin fosforilare. Dereglarea căii de semnalizare Hippo, care la rândul său, activează proteina YAP implicată în proliferarea VS, de asemenea reprezintă, un alt mecanism

cheie al formării VS. Mai mult, semnalizarea inflamatorie, prin răspunsul local inflamator mediat de chemokine, citokine, factori de creștere și metaloproteinaze matriceale, cum ar fi factorul de transcripție NF-kB, COX2, macrofagele asociate tumorii (TAM) și raportul neutrofile limfocite/ (NLR), contribuie la formarea VS. Un alt mecanism al proliferării VS este reprezentat de MicroARNul cu conținutul înalt al miR-19, miR-21 și miR-221, care amplifică creșterea tumorală [25-34]. Deși principalul factor în formarea VS este inactivarea merlinei, care declanșează cu întregul lanț de procese biochimice, Helbing et al. au elaborat ipoteza conform căreia mutațiile genei *NF2* transformă nervul vestibular într-o stare predispusă leziunii, devenind vulnerabil la stresul sau trauma fizică, ceea ce activează toate mecanismele menționate anterior. Această ipoteză se bazează pe aspectul anatomotopografic al nervului vestibulocohlear, care, părăsind trunchiul cerebral la nivelul UPC și intrând în conductul auditiv intern (CAI) este înconjurat de țesut osos, fiind astfel predispus compresiei sau traumei fizice [26]. VS, în funcție de frecvența, tipul și numărul de mutații ale genei *NF2* este de 2 tipuri: VS sporadic și VS familial, cunoscut sub denumirea de Neurofibromatoza tip 2, o maladie genetică cu transmitere autozomal dominantă, care se manifestă prin apariția VS bilateral, asociat cu alte tumori cerebrale. Spre deosebire de VS sporadic, numărul mutațiilor la nivelul genei *NF2* este mult mai mare în VS familial [30].

1.2. Factorii determinanți ai evoluției schwanomului vestibular

Factorii de risc în apariția VS: Pe lângă ipoteza că trauma fizică poate duce la apariția VS, în prezent sunt studiați o serie de factori care ar putea fi predispozanți în dezvoltarea acestei patologii. Printre aceștia se enumără radiația ionizantă, telefonია mobilă, expunerea la zgomote de intensitate înaltă și anumiți factori socio-demografici. Conform unui review sistematic efectuat de Corona et al., expunerea la radiația ionizantă și ne-ionizantă emanată de telefoanele mobile, expunerea la zgomote de intensitate înaltă, precum și nivelul înalt de educație, sunt considerați a fi factori de risc în apariția VS [35].

Conform unui studiu de meta-analiză efectuat de Bortkiewicz et al., utilizarea permanentă a telefoniei mobile pe o perioadă mai lungă de 10 ani, spre deosebire de utilizarea ocazională, crește semnificativ riscul de apariție a VS [36]. Cu toate acestea, analizele expuse în 2 reviewuri sistematice efectuate de Mornet et al. și de Repacholi et al. nu au demonstrat o asociere între expunerea la undele electromagnetice emise de telefonია mobilă și VS [37, 38]. Acest lucru este confirmat și de Balbani et al., care au concluzionat că telefoanele mobile nu cauzează leziuni cohleovestibulare [39].

Faptul că zgomotele de intensitate înaltă pot constitui un factor de risc în apariția VS este confirmat de Deltour et al., care, într-un studiu realizat pe 1024 de pacienți din 13 țări, au

identificat o asociere între expunerea la sunete intense și VS [40]. Această concluzie este susținută și de Cao et al., care, după efectuarea un review sistematic și a unui studiu de meta-analiză, au constatat un risc crescut de apariție a VS în rândul persoanelor expuse continuu la sunete de intensitate înaltă [41]. De asemenea, un alt review sistematic și de meta-analiză efectuat de Chen et al. a indicat un risc crescut de dezvoltare a VS la persoanele care, în zonele de agrement, sunt expuse la zgomote de intensitate înaltă și un risc scăzut la fumători, în comparație cu nefumătorii [42].

Rolul fumatului în riscul scăzut de apariție a VS este confirmat de mai multe studii care sugerează, că fumul de țigară ce conține monoxid de carbon și alți compuși chimici, are un efect hipoxic asupra țesuturilor umane. Drept rezultat, aceasta duce la apoptoză și la reducerea viabilității celulare. Deoarece VS este caracterizat prin hiperproliferarea celulelor Schwann, fumul de țigară ar putea reduce riscul de dezvoltare a VS [43, 44]. Berkowitz et al., confirmă, de asemenea, riscul scăzut de apariție al VS la fumători, dar subliniază că VS, este mai frecvent întâlnit la persoanele de rasă caucaziană care activează într-un domeniu intelectual [45].

Schütz et al., într-un studiu efectuat pe 1087 de pacienți, au determinat că VS se întâlnește mai frecvent la persoanele cu un nivel înalt de educație și în special la cele cu venituri mai mari [46]. Evans et al. au constatat un risc scăzut de apariție a VS la persoanele cu sindromul de deleție 22q11.2, în comparație cu populația generală, după analiza a 1000 de teste genetice [47].

Factorii asociați cu creșterea tumorală în VS: Evoluția imprevizibilă a VS manifestată uneori printr-o creștere fulminantă, stagnare sau chiar regresie, precum și costurile ridicate ale examenului RMN, sunt principalele motive pentru care sunt studiați anumiți factori care ar putea prezice creșterea tumorală.

În studiul efectuat de Lees et al. pe un lot de 361 de pacienți, s-a constatat că dimensiunile inițiale ale tumorii, dezechilibrul, hipoestezia facială, senzația de plenitudine auriculară și diagnosticul intenționat au fost asociate cu creșterea VS [48]. Schnurman et al. și Marinelli et al. au observat că dimensiunea mare a tumorii inițial diagnosticată este asociată cu o rată înaltă de creștere a VS [49, 50]. De asemenea, Hentschel et al., după efectuarea unui studiu pe un lot de 1217 pacienți, au stabilit că, pacienții cu volum mare al tumorii, acuzele de dezechilibru și tinnitus, simptomatologia apărută într-un timp scurt și diametrul mare al VS localizat intrameatal, prezintă o probabilitate mai înaltă de creștere a tumorii [51]. Kleijwegt et al., în studiul efectuat pe un lot de 836 de pacienți, au constatat că durata scurtă de timp de la apariția hipoacuziei, dereglările de echilibru, localizarea extracanaliculară și aspectul chistic al tumorii sunt factori asociați cu creșterea VS [52]. Aspectul chistic al VS și umplerea în totalitate a conductului auditiv intern ca factori determinanți ai creșterii tumorale au fost confirmate de Fieux et al. după studierea a 336 de pacienți [53]. Conform unui studiu efectuat de Joo et al.,

aspectul chistic al tumorii, hipoacuzia progresivă și dimensiunile inițiale ale VS $> 0,1 \text{ cm}^3$ sunt asociate cu creșterea rapidă a acestuia [54]. Higuchi et al. au constatat că extinderea tumorii în UPC determină creșterea VS, iar Sethi et al. au stabilit ca tumorile extracanaliculare, spre deosebire de cele localizate intracanalicular, au șanse mai mari de creștere [55, 56]. Acest lucru se poate datora faptului că tumora situată în CAI este înconjurată de țesut osos, spre deosebire de cea localizată extracanalicular sau în UPC, care poate crește în dimensiuni fără a întâmpina rezistență. Cu toate acestea, Whitley et al., într-un review sistematic bazat pe analiza a 437 de studii științifice, au constatat că tinnitusul și vertijul nu sunt asociate cu creșterea tumorală, iar rezultatele care sugerează că hipoacuzia ar putea fi un factor de prezicere al creșterii tumorale rămân a fi îndoielnice. În același review sistematic se mai arată că riscul de creștere al VS este mai mare în cazul localizării intracanaliculare, decât în localizarea extracanaliculară a acestuia, iar dezechilibrul poate servi ca factor predictor al creșterii VS. Astfel, autorii au concluzionat că dimensiunea VS la diagnosticul inițial și localizarea lui intracanaliculară sunt principalii factori asociați cu creșterea tumorală, iar vârsta și sexul nu influențează evoluția VS [57]. De asemenea, D'Haese et al. au constatat că VS de dimensiuni mai mari, care a fost inițial depistat, manifestă o creștere tumorală mai rapidă, iar factori precum hipoacuzia progresivă, dereglările de echilibru, tinnitusul, vertijul, cefaleea, localizarea extrameatală, vârsta la momentul diagnosticării și dimensiunile tumorii nu prezic semnificativ această creștere [58]. Acestea fiind menționate, putem concluziona că, la momentul actual, unica metodă obiectivă pentru stabilirea evoluției VS rămâne examenul RMN, iar factorii care ar putea prezice creșterea tumorală necesită studii suplimentare.

Factorii imunologici asociați cu creșterea tumorală în VS: Conform diferitor studii, proliferarea AN are loc prin diferite mecanisme inflamatorii, vasculare și imunologice, cu implicarea atât a citokinelor, cât și a factorilor de creștere [25, 27, 29, 33, 59-63].

Citokinele reprezintă o categorie vastă de proteine, de dimensiuni mici, produse de un grup variat de celule (celule imunitare, mastocite, celule endoteliale, fibroblaști și diferite celule stromale) care reglează răspunsul imun, reacția gazdă la infecție și procesele traumatiche sau inflamatorii [64]. Citokinele implicate în semnalizarea proliferării și diferențierii celulare sunt considerate factori de creștere [65]. Factorii de creștere, precum factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul de creștere transformator 1β (TGF- 1β), factorul de creștere a hepatocitelor, factorul de bază de creștere a fibroblastelor și citokinele care includ: antigenul carcinoembrionar (CEA) și imunoglobulinele, sunt direct implicați în evoluția AN și joacă un rol important în creșterea și proliferarea tumorală [66-72].

VEGF este un factor de creștere care se manifestă activ în tumorile sistemului nervos și care, ca urmare a stimulării proceselor de migrare și proliferare a celulelor endoteliale, are un

impact major asupra angiogenezei și progresiei tumorale [73, 74]. Per Caye-Thomasen et al., într-un studiu histoiimunologic realizat pe 18 pacienți, au constatat că nivelul VEGF la pacienții cu VS corelează pozitiv cu rata de creștere tumorală, stabilind astfel, implicarea acestuia în proliferarea VS [75]. Koutsimpelas et al. au determinat că la pacienții cu AN, nivelul VEGF și al factorului de bază de creștere a fibroblastelor corelează cu volumul tumorii, iar în tumorile recidivante sau cele supuse iradierii înainte de tratamentul chirurgical, valorile VEGF sunt crescute, ceea ce demonstrează rolul său crucial în creșterea tumorală [67, 76]. Dilwali et al., au găsit că nivelul VEGF și al factorului de creștere a hepatocitelor este semnificativ mai mare în VS comparativ cu țesutul nervos sănătos [77]. La pacienții cu NF2, tratamentul cu bevacizumab, care este un anticorp anti-VEGF, în asociere cu tratamentele radiologice și imunologice cu aplicarea de vaccin cu peptida receptor al VEGF, arată efecte benefice în evoluția VS [78, 79].

TGF- β 1 este un alt factor de creștere, o proteină reglatorie multifuncțională care îndeplinește funcții multiple în diferite țesuturi [80]. Bizarri et al. au găsit că eliberarea de TGF- β 1 de către celulele VS corelează cu procesul de replicare a acestora, sugerând că TGF- β 1 este implicat în proliferarea VS [81]. Taurone et al. au presupus că TGF- β , prin reglarea indirectă a VEGF, contribuie la angiogeneză și, astfel, sporind la creșterea tumorală [82].

Rolul imunoglobulinelor în evoluția AN este susținut de studii care arată niveluri moderate sau ridicate ale imunoglobulinei A (IgA), imunoglobulinei G (IgG), și imunoglobulinei M (IgM) în această patologie. Cu toate acestea, Thomsen et al., nu au găsit valori semnificative ale acestor citokine la pacienții cu VS [83-85]. Valori ridicate ale CEA, conform unui review sistematic efectuat de Celis-Aguilar et al., au fost observate în tumorile cerebrale, în special în AN, asociat cu hipoacuzie [86].

1.3. Aspecte clinice de diagnostic și tratament ale schwanomului vestibular

Simptomatologie: Cu toate că AN cel mai frecvent își are originea din nervul vestibular, și anume din cel inferior, conform tabloului clinic, simptomatologia otică predomină asupra celei neurologice, hipoacuzia și tinnitusul fiind cele mai frecvente simptome ale VS. Aceasta de datorează mecanismului compensator care apare în urma pierderii treptate a funcției vestibulare, ca rezultat al evoluției lente a VS. Simptomatologia neurologică caracterizată prin hipoestezie trigeminală, paralizie de nerv facial, cefalee și dezechilibru, apare preponderent în tumorile de dimensiuni mari, care sunt sau nu soldate cu compresia de trunchi cerebral [87].

Hipoacuzia este cel mai frecvent semn al apariției schwanomului vestibular. Cauzele dezvoltării hipoacuziei în VS pot include: dereglări ale microcirculației la nivelul nervului cohlear din cauza compresiei tumorale, ocluzia sau compresia arterei auditive interne, hemoragia intratumorală, eliberarea de toxine sau ioni de potasiu la nivel tumoral, modificările degenerative

la nivelul organului Corti și Stria vascularis, schimbările de homeostază la nivelul urechii interne sau hidropsul endolimfatic [86, 88]. Un studiu efectuat de Vnencak et al. pe un lot de 246 de pacienți, a arătat că hipoacuzia a fost prezentă în 97,5% din cazuri, urmată de tinnitus în 40%, vertij și instabilitate posturală în 25%, hipoacuzie brusc instalată în 2,5% și paralizie de nerv facial în 0,8% din cazuri [89]. Foley et al., într-un studiu pe un lot de 945 de pacienți, a constatat că hipoacuzia unilaterală a fost prezentă în 80% din cazuri, fiind urmată de tinnitus în 6,3%, ataxie cerebeloasă în 3,8%, vertij în 3,4% și cefalee în 2% din cazuri [90]. De asemenea, Peris-Celda et al., într-un studiu efectuat pe un lot de 1304 pacienți, au concluzionat că hipoacuzia unilaterală, tinnitusul și vertijul sunt simptomele principale raportate de pacienții cu VS, hipoacuzia unilaterală, fiind simptomul care a condus la stabilirea diagnosticului în 51,46% din cazuri, urmată de vertij în 17% și tinnitus în 11,2% din cazuri. În 10,2% din cazuri, VS a fost diagnosticat accidental [91]. Un alt studiu efectuat de Lee et al. pe un lot de 295 de pacienți cu hipoacuzie neurosenzorială brusc instalată, a arătat că AN a fost găsit la 4% dintre pacienți. Conform studiului realizat de Foley et al., hipoacuzia brusc instalată în AN a fost prezentă la 8% dintre pacienți [90, 92].

Metode de diagnostic: Luând în considerare principalele semne și simptome ale schwanomului vestibular, testele audiovestibulare - precum audiometria tonală liminară, otoemisiile acustice, potențialele evocate auditive, testul caloric prin utilizarea electronistagmografiei sau videonistagmografiei și potențialele evocate miogene vestibulare - sunt esențiale în diagnosticul inițial și ulterior în monitoringul evoluției acestei patologii.

Hipoacuzia unilaterală, în marea majoritate a cazurilor, este primul simptom al AN, iar hipoacuzia neurosenzorială brusc instalată în AN apare în 12-26% din cazuri. Audiometria tonală liminară are un rol important în stabilirea gradului de hipoacuzie [93]. Conform clasificării Academiei Americane de Otorinolaringologie - Chirurgie Cap și Gât (AAO-HNS) hipoacuzia este clasificată în 4 clase: Clasa A - pragurile auditive ≤ 30 decibeli (dB), și discriminarea vorbirii $\geq 70\%$; Clasa B - pragurile auditive $> 30\text{dB}$, $\leq 50\text{dB}$ și discriminarea vorbirii $\geq 50\%$; Clasa C - pragurile auditive $> 50\text{dB}$ și discriminarea vorbirii $\geq 50\%$; Clasa D - pragurile auditive de orice nivel cu discriminarea vorbirii $< 50\%$ [94]. Vnencak et al., au stabilit un raport de probabilitate mai mare a protocolului AAO-HNS în comparație cu alte protocoale, sugerând că acesta oferă rentabilitate fără a compromite sensibilitatea în diagnosticul VS [89].

Otoemisiile acustice (OA) sunt ecouri de intensitate joasă transmise de urechea internă, produse ca rezultat a stimulării celulelor ciliate externe de la nivelul organului Corti. OA pot fi spontane, provocate și cu produși de distorsiune. În diagnosticul AN se utilizează, de obicei, OA cu produși de distorsiune. Conform datelor clinice, acestea sunt frecvent absente în AN. Într-un studiu realizat de Telinschi pe un lot de 97 de pacienți cu AN, s-a constatat că OA cu produși de

distorsiune au fost de natură cohleară în 57% din cazuri, în timp ce în 41% din cazuri au fost de natură non-cohleară [94, 95].

Potențialele evocate auditive (ABR) își au originea la diferite niveluri ale analizatorului auditiv și apar ca răspuns la un stimul sonor, prezentând o informație obiectivă despre starea fiecărei zone a acestui analizator, începând cu organul Corti și terminând cu scoarța cerebrală [96]. În AN, ABR reprezintă un test de înaltă specificitate manifestându-se prin absența completă a răspunsului din cauza hipoacuziei severe, desincronizarea undelor cu excepția undei I, latența undei I și III $> 2,5$ ms, latența undei I și V $> 4,4$ ms, creșterea latenței undei V $> 0,2$ ms și diferența interaurală între unda I și V $> 0,2$ ms. Conform unui studiu efectuat de Park et al., sensibilitatea acestui test este de 85% [97]. Cu toate acestea, sensibilitatea testului scade semnificativ în cazul tumorilor de dimensiuni mici, în special mai mici de 1 cm [98, 99]. Astfel, Montaguti et al. într-un studiu efectuat pe un lot de 130 de pacienți cu hipoacuzie neurosenzorială, au constatat că ABR sunt însoțite de un număr mare de rezultate fals pozitive, care, împreună cu rezultatele fals negative și utilizarea limitată în caz de hipoacuzie severă, pun la îndoială eficiența acestui test în diagnosticul otoneurologic [99].

Testul caloric (CT), utilizat împreună cu electronistagmografia sau videonistagmografia este folosit pentru a stabili dereglările la nivel vestibular și se interpretează prin apariția nistagmului de fază lentă în timpul irigării calde și reci a fiecărei urechi. CT permite stimularea unilaterală a canalului semicircular orizontal, inervat de nervul vestibular superior. Bortgmann et al., într-un studiu realizat pe 111 pacienți, au determinat ramura nervului vestibular din care își are originea VS, în funcție de rezultatele patologice sau normale ale electronistagmografiei la 90 de pacienți, sugerând că acest test ar putea servi drept factor indirect de prognostic al păstrării acuității auditive [100].

Conform unui review de diagnostic și meta-analiză efectuat de Hentschel et al., care au analizat 12 studii incluzând în total 4969 de pacienți, sensibilitatea audiometriei tonale liminare a variat între 88% și 91%, iar specificitatea a fost între 31% și 58%. Sensibilitatea potențialelor evocate auditive a fost între 37% și 100%, iar specificitatea între 57% și 96%. Rezultatele electronistagmografiei au arătat o sensibilitate între 48% și 70% și o specificitate între 43% și 91% [101].

Potențialele evocate miogene vestibulare (VEMP) oferă informații despre funcția organului otolitic și a nervului vestibular. Această metodă constă în măsurarea activității electromiografice de la suprafața electrozilor plasați pe mușchii sternocleidomastoidieni stimulați tonic. Testul cervical VEMP este o manifestare a reflexului vestibulo-colic. VEMP pot fi înregistrate și la nivelul mușchilor extraoculari prin aplicarea electrozilor în jurul ochilor, acest test reprezentând o manifestare a reflexului vestibulo-ocular [88]. În ultimii ani, atenția acordată utilizării VEMP

în evaluarea pacienților cu AN a crescut semnificativ. Mai multe studii au demonstrat rolul important al VEMP în diagnosticul VS, în special datorită faptului că, în unele cazuri, afectarea funcției nervului vestibular a putut fi determinată doar prin intermediul acestui test [102-104]. De asemenea, VEMP în asociere cu ABR, joacă un rol important în diagnosticul VS, conform unui studiu efectuat de Valame et al. [105]. West et al. în urma efectuării unui studiu privind corelația dintre dimensiunile tumorale și testele audiovestibulare, au constatat că CT și VEMP sunt utile în diagnosticul VS, dimensiunile tumorale fiind asociate doar cu disfuncția vestibulară, iar rezultatele testelor audiologice au fost în strânsă corelație cu cele vestibulare [106]. În pofida importanței VEMP în diagnosticul VS, există studii care constată că rezultatele acestui test nu corespund întotdeauna cu VS [88]. Astfel, conform unui studiu efectuat de Ushio et al., rezultatele CT, ABR și VEMP nu au prezentat o asociere cu nervul vestibular din care se dezvoltă AN, iar în VS intracaniculare, nu au prezentat corelație nici cu dimensiunile tumorale [107].

Examenul RMN a fost efectuat pentru prima dată în anul 1946. În imagistica cerebrală, examenul RMN a început să fie utilizat în 1978, iar primele rapoarte privind utilizarea sa în diagnosticul VS au apărut în 1983 [108]. Această metodă, permite vizualizarea tumorilor de dimensiuni mici, de până la 1-2 mm. La examenul RMN, în secvențele T1, VS este izo- sau hipointens în comparație cu puntea cerebrală și hiperintens în comparație cu lichidul cefalorahidian. În secvențele T2, VS este moderat hiperintens în comparație cu puntea cerebrală și izo- sau hipointens în comparație cu lichidul cefalorahidian. În secvențele FLAIR, VS este eterogen hiperintens. La examenul RMN cu administrare intravenoasă a substanței de contrast, aceasta este captată intens de toate tumorile VS. În majoritatea cazurilor, captarea contrastului este omogenă, eterogenă fiind doar în tumorile chistice [109, 110].

Conform datelor publicate de Singh et al. și Kabashi et al., această metodă de diagnostic are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 92,86% [109, 111]. Fortnum et al., în urma unui review sistematic asupra rolului RMN în diagnosticul schwanomului vestibular, au concluzionat că incidența acestei patologii a crescut în ultimii 30 de ani datorită utilizării pe larg a examenului RMN [112]. Prin urmare, rezonanța magnetică nucleară cu contrast este pe bună dreptate considerată „standardul de aur” în diagnosticul schwanomului vestibular.

Histopatologie: Pentru prima dată, aspectul histopatologic al schwanoamelor a fost descris de Nils Ragnar Eugene Antoni în anul 1920. Antoni a caracterizat, conform arhitectonicii celulare, 2 componente structurale distincte ale acestor tumori: o zonă de țesut de aspect fibros, alungit, formată din celule fusiforme bipolare, pe care a denumit-o tipul A și o zonă de țesut microchistic de tip lax, adiacent zonei A, denumită țesut de tip B. Ulterior, aceste regiuni ale schwanomului au fost redenumite de mai mulți autori în regiuni Antoni A și Antoni B. Regiunea

Antoni A a VS este o zonă cu celularitate abundentă, compusă din celule fusiforme cu nuclee alungite, aliniată sub formă de palisadă, care alternează cu arii clare lipsite de nuclee, cunoscute sub denumirea de corpi Verocay, care au fost descriși pentru prima dată de savantul cu același nume în anul 1910. Spre deosebire de regiunea Antoni A, care are o structură bine organizată, Regiunea Antoni B este compusă din puține celule Schwann, aranjate lejer, adesea subțiri ca niște șuvițe, și înconjurată de spații microchistice cu focare de necroză și hemoragie. În schwanomul vestibular, predomină țesutul de tip Antoni B care reprezintă modificările degenerative ale țesutului de tip Antoni A [6,7, 113-115].

Diagnosticul diferențial în VS se face cu o serie de formațiuni care pot apărea la nivelul UPC, cum ar fi meningiomul, chistul epidermoid, neurinoamele nervilor cranieni (cu excepția nervului vestibulocohlear), posibilele metastaze, chisturile arahnoidice și neuro-enterice, granulomul colesterinic, anevrismul sau extinderea altor afecțiuni cerebrale în UPC. Meningiomul este a doua tumoră ca frecvență după VS, care poate apărea în UPC, constituind 5-10% din totalitatea tumorilor localizate în această zonă [116]. La examenul RMN, meningiomul apare omogen, de formă ovoidă sau semilunară, având o atașare largă la nivelul durei mater și implicând foarte rar CAI. Spre deosebire de acesta, VS captează intens substanța de contrast, are o formă rotundă și, în tumorile de dimensiuni mari, este eterogen, cu zone chistice, necroză sau hemoragie. În plus, în majoritatea cazurilor, VS implică CAI, care uneori poate fi dilatat în dimensiuni [110, 117- 119]. Chistul epidermoid constituie aproximativ 5-7% din tumorile localizate în UPC. La examenul RMN, spre deosebire de VS, în regim DWI acesta manifestă un semnal foarte înalt și nu implică CAI [117].

Clasificare: În prezent, există o serie de clasificări ale VS, elaborate în funcție de aspectul anatomo-topografic și de dimensiunile tumorii. La cea de a 7-a Conferință Internațională privind neurinomul de acustic, s-a ajuns la un consens asupra tipurilor de clasificări care pot fi utilizate în VS, și anume: clasificarea AAO-HNS a hipoacuziei, clasificarea House-Brackmann a paraliziei de nerv facial. De asemenea, a fost elaborată o clasificare a tinnitului și a vertijului care sunt prezente în VS: gradul I - fără tinnitus sau vertij; gradul II - tinnitus ușor, intermitent, care poate fi auzit doar atunci când e liniște, vertij ușor care apare ocazional sau dezechilibru; gradul III – tinnitus persistent sau moderat auzit în fiecare zi, vertij, dezechilibru persistent sau moderat; gradul IV – tinnitus sever, persistent, care deranjează atât în timpul somnului, cât și în activitățile cotidiene și vertijul sau dezechilibrul sever, persistent care afectează calitatea vieții. În funcție de dimensiunile tumorii și stadiile tumorale s-a ajuns la un consens pentru utilizarea a 4 clasificări principale ale VS: clasificarea după Sterkers, clasificarea după House, clasificarea după Koos și clasificarea după Samii. Clasificarea Sterkers include 5 tipuri de VS: de tip tubular - tumoră intracaliculară (localizată în CAI); mic - VS ≤ 10 mm care depășește CAI sau VS ≤ 15

mm care se extinde în UPC; mediu - $VS \leq 20$ mm care se extinde în UPC sau $VS \leq 30$ mm care ocupă UPC și contactează cu trunchiul cerebral fără compresia acestuia; mare - $VS \leq 40$ mm care comprimă trunchiul cerebral și gigant - $VS > 40$ mm cu deplasarea pronunțată a trunchiului cerebral și deformarea celui de al 4-lea ventricul. Clasificarea House include: VS intracanalicular; gradul I (mic) - $VS \leq 10$ mm care depășește CAI; gradul II (mediu) - $VS \leq 20$ mm care ocupă UPC; gradul III (moderat de mare) - $VS \leq 30$ mm care ocupă UPC și contactează cu trunchiul cerebral fără compresia acestuia; gradul IV (mare) - $VS \leq 40$ mm care comprimă trunchiul cerebral; gradul V (gigant) - $VS > 40$ mm cu deplasarea pronunțată a trunchiului cerebral și deformarea ventriculului 4.

Clasificarea Koos este de 4 grade: gradul I - VS intracanalicular (localizat în CAI); gradul II - $VS \leq 20$ mm care depășește CAI și ocupă UPC; gradul III - $VS \leq 30$ mm care contactează cu trunchiul cerebral fără compresia acestuia; gradul IV - $VS > 30$ mm care comprimă trunchiul cerebral cu deplasarea pronunțată a acestuia și deformarea ventriculului 4.

Clasificarea Samii include 6 stadii: T1 - VS intracanalicular (localizat în CAI); T2 - $VS \leq 10$ mm care depășește CAI; T3a - $VS \leq 20$ mm care ocupă UPC; T3b - $VS \leq 30$ mm care contactează cu trunchiul cerebral fără compresie; T4a - $VS \leq 40$ mm care comprimă UPC; T4b - $VS > 40$ mm care comprimă trunchiul cerebral cu deplasarea pronunțată a acestuia și deformarea ventriculului 4 [120].

Tratament: În prezent, există 3 metode principale de tratament a neurinomului de acustic: chirurgical, radiologic și monitoringul VS.

Tratamentul chirurgical al schwanomului vestibular a început cu prima ablație de succes a acestei tumori efectuată de Thomas Annandale în anul 1895 [121]. Ablația VS se efectuează în general prin 3 aborduri principale: retrosigmoidian (RS), translabirintic (TL) și prin fosa craniană medie. Fiecare dintre aceste metode are avantajele și dezavantajele sale.

Abordul RS constă în efectuarea unei craniotomii suboccipitale, cu expunerea marginilor sinusului transvers și sigmoid. După deschiderea durei mater, tumora este expusă prin retracția fină a emisferei cerebeloase. Acest abord permite o vizualizare panoramică a UPC și înlăturarea tumorilor de orice dimensiune, păstrând în același timp acuitatea auditivă. Totuși, necesită retracție cerebeloasă și nu permite vizualizarea fundusului conductului auditiv intern, ceea ce poate duce la o excizie incompletă a tumorii în această regiune.

Abordul prin fosa craniană medie permite păstrarea acuității auditive, dar poate fi utilizat doar în cazul tumorilor de dimensiuni mici. Totodată, există riscul de lezare a nervului facial din cauza localizării superioare a tumorii, iar retracția lobului temporal poate duce la convulsii.

Abordul TL constă în efectuarea mastoidectomiei, a labirintectomiei cu deschiderea completă a CAI, și dezgolirea durei mater pe întregul traiect al fosei craniene medii și

posterioare până la golful venei jugulare. Acest abord permite identificarea nervului facial și al tumorii. Avantajul principal al abordului TL este posibilitatea înlăturării tumorilor de orice dimensiune, vizualizarea porțiunii laterale și a fundusului CAI, ceea ce permite identificarea precoce a nervului facial și înlăturarea completă a tumorii din regiunea dată. Dezavantajul major este sacrificarea auzului; astfel acest abord se aplică doar în caz de pierdere completă a acuității auditive [87, 122-124].

La moment există numeroase studii comparative privind rezultatele metodelor chirurgicale de tratament aplicate la pacienții cu VS. Ansari et al., după un review sistematic bazat pe 35 de studii ce au inclus 5064 de pacienți, au constatat că abordul prin fosa craniană medie pare a fi cea mai sigură metodă care permite păstrarea acuității auditive la pacienții cu VS de dimensiuni mici. Abordul RS evită lezarea nervului facial și poate fi aplicat în VS de orice dimensiune, dar este asociat cu un risc mai mare de apariție a fistulei de lichid cefalorahidian (LCR) și de durere postoperatorie. Abordul TL este asociat cu pierderea completă a auzului, fiind indicat doar pacienților cu hipoacuzie severă și cu VS de dimensiuni mari [125]. Cu toate acestea, Cole et al., într-un studiu comparativ între abordurile RS și TL, au constatat că abordul TL are un risc mai scăzut de afectare a nervului facial și că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește rata de închidere a fistulelor de LCR [126]. Pogoda et al., într-un review sistematic privind cefaleea postoperatorie, au arătat că aceasta este mai frecventă în cazul aplicării abordului RS comparativ cu TL. Aihara et al. au constatat că cefaleea postoperatorie în cazul abordului RS este cauzată de incizia aplicată [127, 128]. Studiul lui Obaid et al. a relevat că atât abordul RS, cât și TL sunt practic similare în rezultatele ablației tumorale, dar TL prezintă o rată mai mică de complicații, fiind recomandat pacienților cu hipoacuzie severă [129]. În pofida acestor observații Tonn et al. și de Boer et al. consideră că abordul RS și TL sunt metode sigure și eficiente în tratamentul VS [130, 131]. Hadjipanayis et al., într-un review sistematic, au concluzionat că nu există o superioritate a unei metode chirurgicale față de alta în tratamentul VS [132].

O alternativă tratamentului chirurgical în VS este tratamentul radiologic. Acesta include: radiochirurgia stereotactică (SRS) Gama Knife sau Cyber Knife, radioterapia fracționată stereotactică (FSRT) și radioterapia fracționată cu protoni. Radiochirurgia stereostatică a fost dezvoltată de către neurochirurgul suedez Lars Leksell în 1952 pentru iradierea zonelor intracraniene specifice. Prima aplicare a acestei metode în VS a avut loc în 1969. Astfel, utilizând-iradierea Gama Knife, a obținut o rată de control a tumorii de 80% după 3,7 ani.

SRS constă dintr-o unitate de radioterapie robotică manevrabilă care furnizează radiații stereotactice, hipofracționate fără necesitatea fixării craniului. Această tehnică folosește imagini ghidate în timp real și tehnologia computerizată tridimensională pentru a iradia tumora într-o singură sau mai multe etape [133, 134]. În trecut, În trecut în SRS Gamaknife se utiliza doza de

iradiere de aproximativ 22Gy, având o rată de control de peste 95% la 10 ani după tratament, dar cu un nivel ridicat de toxicitate asupra nervilor cranieni: o rată de păstrare a acuității auditive de doar 40% la doi ani după tratament și paralizia nervilor trigemen și facial la 33% dintre pacienți. În prezent, doza de iradiere a fost redusă la 12-13 Gy, cu o rată de control de 91-100% la 10 ani după tratament și o afectare a nervului facial și trigemen mai mică de 5%. [87, 134]. Dupic et al., într-un studiu efectuat pe un lot de 97 de pacienți cu VS de gradul I-III supuși SRS, au arătat că reducerea dozei de iradiere la 11Gy oferă rezultate excelente, cu o rată de control de peste 95% la 10 ani post-tratament și o rată a toxicității asupra nervului trigemen și facial mai mică de 5% [135]. Kieu et al. au confirmat că SRS este o metodă sigură și eficientă în tratamentul VS < 3cm [136]. Rueß et al. au constatat că pentru pacienții cu VS de gradul III sau IV după clasificarea Koos cu simptomatologie ușoară și fără compresie de trunchi cerebral, SRS poate fi o metodă inițială de tratament, oferind un control tumoral satisfăcător și o morbiditate scăzută [137]. Massaad et al. au realizat un review systematic care a inclus analiza a 2989 de articole privind utilizarea SRS atât în VS solid, cât și în VS chistic, și au constatat că în tumorile chistice SRS oferă o rată înaltă de control, similară cu cea aplicată în tumorile solide [138]. De asemenea, Balossier et al., într-un studiu de meta-analiză, au demonstrat că utilizarea repetată a SRS pentru tumorile care au crescut în dimensiuni după tratamente anterioare prin această metodă, a fost asociată cu un control tumoral înalt, inclusiv cu păstrarea atât a funcției nervilor cranieni cât și a acuității auditive [139]. Studiul de meta-analiză realizat de Mahboubi et al., care a inclus 25 de articole și a evaluat datele a 800 de pacienți, a confirmat că metoda Cyber Knife este eficientă și sigură. Metoda produce efecte minime adverse și păstrează funcția nervului vestibulocohlear și a altor nervi cranieni [140]. Aceste constatări sunt susținute și de al 13-lea Congres Internațional al Societății de Radiochirurgie Stereotactică, care a subliniat importanța utilizării acestei metode de tratament pentru pacienții cu VS [141].

FSRT constă în aplicarea, în mai multe sesiuni, a unei radiații fracționate în doze mici, pentru a îmbunătăți toleranța țesuturilor la iradiere și pentru a reduce efectele adverse asupra structurilor nervoase, în special asupra nervului facial. Spre deosebire de SRS, avantajul principal al FSRT este că permite iradierea uniformă a tumorilor de dimensiuni mari cu contur neregulat, care, din diferite motive, nu pot fi supuse tratamentului chirurgical [87, 134]. Patel et al., după evaluarea a 385 de pacienți cu VS tratați prin FSRT, au raportat o rată de succes de 97,7% și o rată acceptabilă de toxicitate. Mai puțin de 1/3 dintre pacienți au prezentat o funcționabilitate redusă a nervului facial și vestibulocohlear după tratament, iar mai mult de 50% dintre pacienți au păstrat acuitatea auditivă [142]. Conform unui review sistematic realizat de Persson et al., bazat pe 98 de articole, atât FSRT cât și SRS sunt metode non-invazive, alternative pentru tratamentul pacienților cu VS, cu o eficacitate de 92-100%. Rata de control a

tumorii a fost menționată în 19 articole pentru SRS, în timp ce FSRT a fost menționată doar în 2 articole. Riscul de afectare a nervului facial și a nervului trigemen a fost mai joasă la pacienții tratați prin SRS [143].

Radioterapia fracționată cu protoni utilizează fascicule încărcate de particule încărcate, cum sunt protonii pentru a iradia tumora. Doza de radiație în această procedură este minimă la intrare și maximă în zona țintă, ceea ce permite un control tumoral eficient și protejează țesuturile adiacente. Barnes et al. au demonstrat că terapia fracționată cu protoni, cu o doză totală de 50,4Gy administrată în 28 de sesiuni, oferă un control tumoral înalt și reduce toxicitatea asupra nervilor cranieni, menținând în același timp acuitatea auditivă în tumorile de dimensiuni mici, supuse dozelor minimale de radiație [144]. Eichkorn et al., într-un studiu efectuat pe 45 de pacienți, au arătat o eficacitate de 100% a terapiei fracționate cu protoni la 3,6 ani post-tratament și o rată de protecție a nervilor cranieni de peste 80% [145]. Zhu et al. au observat că, deși radioterapia fracționată cu protoni este bine tolerată și eficientă, sunt necesare îmbunătățiri în tehnica de aplicare a protonilor și selecția pacienților pentru rezultate mai bune [146].

În timpul tratamentului radiologic, tumora poate suferi o creștere temporară în volum cunoscută ca pseudo-progresie tumorală, care apare la aproximativ 5-72% din pacienți, de la 5 la 16 luni după tratament și poate provoca efecte adverse de scurtă durată, cum ar fi: hipoacuzie, vertij, dezechilibru, cefalee, parestezie facială [147,148].

Rata de păstrare a acuității auditive după tratament radiologic este, în marea majoritate a cazurilor, scăzută. Santa Maria et al. au constatat o scădere de 65% în tumorile < 10 mm, de 68% în cele > 10 mm și < 20 mm și de 87% în tumorile > 20 mm [149]. van Linge et al. au observat o scădere considerabilă a acuității auditive atât în urma SRS, cât și în urma FSRT, fără diferențe semnificative între ele [150]. Un review sistematic realizat de Coughlin et al., bazat pe 47 de studii cu 2195 de pacienți, a indicat o rată de păstrare a acuității auditive de 58% la 47 de luni după tratamentul radiologic și de 23% la 10 ani de la tratament, reflectând o scădere continuă a auzului la acești pacienți [151].

În pofida celor menționate, Tosi et al., după efectuarea unui review sistematic și a unei meta-analize asupra rezultatelor SRS, au constatat că utilizarea din ce în ce mai frecventă a acestei metode în tumorile de dimensiuni mari reprezintă o provocare terapeutică, având în vedere riscul de a compromite structurile locale și tendința tumorii de a crește în dimensiuni. Astfel, SRS poate fi considerată o metodă alternativă de tratament, oferind un control tumoral înalt și o morbiditate joasă [152]. De asemenea, Muzevic et al. au concluzionat că în literatura de specialitate nu există dovezi concludente care să stabilizească dacă tratamentul radiologic este mai eficient decât cel chirurgical sau decât monitoringul VS; astfel, alegerea metodei de tratament trebuie personalizată ținând cont de evoluția VS, preferințele pacientului, experiența medicilor și

disponibilitatea echipamentului radioterapeutic [153].

Monitoringul VS sau așa numita tactică „Wait and Scan” constă în observarea evoluției neurinomului de acustic prin efectuarea repetată a examenului RMN. Terapia „Wait and Scan” a fost introdusă pentru prima dată în 1974 la „Florida Ear and Sinus Center” [87]. Datorită faptului că o mare parte dintre tumori nu prezintă creștere de-a lungul timpului, iar la unele chiar regresează, această metodă a devenit tot mai des aplicată în tratamentul VS. Tikka et al. au raportat o regresie tumorală în 5,2% din cazurile studiate, dintr-un total de 540 de pacienți incluși în studiu. În plus, Nikolopoulos et al. au indicat că regresia tumorală apare în general în până la 10% din cazuri, dar poate ajunge uneori și la 22%, în timp ce lipsa creșterii tumorale a fost observată în până la 75% din cazuri [154, 155]. Prasad et al., în urma efectuării unui studiu pe un lot de 576 de pacienți, au constatat că 62,1% din tumorile localizate în CAI nu au prezentat creștere pe parcursul a 5 ani, iar 86% din VS intracaniculare au fost eligibile pentru supraveghere [156]. De asemenea, într-un studiu efectuat de Ferri et al. pe un lot de 464 de pacienți, s-a constatat că în 64,5% din cazuri VS nu a crescut în dimensiuni. Astfel, monitoringul VS este considerat a fi o metodă sigură de tratament, însă examenul neuro-radiologic periodic rămâne a fi strict necesar din cauza evoluției imprevizibile a neurinomului de acustic și pentru a limita posibilele riscuri chirurgicale în caz de creștere tumorală [157]. Un studiu efectuat de Zou și Hirvonen a evidențiat că, din cauza posibilelor riscuri și complicații care pot apărea în urma tratamentului chirurgical, precum disfuncția vestibulară, hipoacuzia, cefaleea postoperatorie, paralizia de nerv facial, fistula de LCR, și a celor care pot apărea în urma tratamentului radiologic, cum ar fi hidrocefaleea, hipoacuzia, neuropatia trigeminală, monitoringul VS este asociat cu o rată mai scăzută de complicații și cu o calitate a vieții mai înaltă, în comparație cu pacienții supuși tratamentului activ. Astfel, tactica „Wait and Scan” poate fi utilizată în aproximativ 87% din cazurile de VS [158]. Marinelli et al., în urma monitorizării a 3402 pacienți cu VS, au constatat că creșterea tumorală, în cazul tumorilor cu creștere lentă, poate stagna pe parcursul monitoringului, iar din cauza că tratamentul precoce nu oferă întotdeauna rezultatele scontate, tactica „Wait and Scan” poate fi justificată în unele cazuri de VS în creștere [159]. Conform diferitor studii, creșterea VS este confirmată de o diferență liniară între planurile sagital, coronal sau axial mai mare de 2 mm de la primul și actualul examen RMN sau de o creștere a tumorii mai mult de 1-2 mm/an [87, 154-161].

Conform unui review sistematic efectuat de Somers et al., Academia Europeană de Otologie și Neuro-Otologie recomandă aplicarea unui protocol strict în monitoringul VS, care constă în diagnosticarea inițială a VS. Acest protocol prevede diagnosticul inițial al VS prin examen RMN cu contrast; urmată de repetarea examenului RMN la 6 luni după stabilirea diagnosticului. Ulterior, examenul RMN trebuie efectuat anual timp de 5 ani consecutiv. După

această perioadă, se recomandă efectuarea unui RMN o dată la 2 ani timp de încă 4 ani; urmată de un examen RMN o dată la 5 ani pe tot parcursul vieții [161].

Cecetarea aprofundată a mecanismelor fiziopatologice de apariție a schwanomului vestibular, a condus la dezvoltarea tratamentului medicamentos, cu aplicarea de noi preparate cum ar fi: bevacizumab - inhibitor al factorului vascular endotelial de creștere, lapatinib - inhibitor al tirozin kinazei, everolimus - inhibitor al semnalului mTOR, și aspirina - inhibitor al ciclooxigenazei 2 [162]. În prezent, tratamentul medicamentos este aplicat doar la pacienții cu neurofibromatoză de tip 2, fiind utilizat în mod special preparatul bevacizumab. Conform unui studiu efectuat de Plotkin et al., tratamentul cu bevacizumab a dus la îmbunătățirea auzului și la regresia tumorală la 50% dintre pacienții cu NF2 [166]. Studiul realizat de Fujii et al. pe un lot de 10 pacienți cu NF2, a arătat că administrarea intravenoasă a 4 doze de bevacizumab de 5 mg/kg corp, la un interval de 2 săptămâni, a dus la reducerea în dimensiuni ale tumorii cu 20% la 41% dintre pacienți [167]. De asemenea, Killeen et al. au constatat că administrarea de bevacizumab în NF2 reduce rata și riscul de creștere tumorală, conform analizelor volumetrice și liniare [168]. Eficacitatea administrării bevacizumabului în tratamentul pacienților cu NF2 este susținută de numeroase studii care au demonstrat atât creșterea acuității auditive, cât și reducerea dimensiunilor VS [163-168].

1.4. Diagnosticul și managementul contemporan al schwanomului vestibular

Schwanomul vestibular, deși are o incidență redusă, reprezintă aproximativ 6% din totalitatea tumorilor intracerebrale și este cea mai frecvent întâlnită tumoră localizată la nivelul UPC, fiind depistată în aproximativ 80% din cazuri [1,2]. Începând cu anii 60-70 ai secolului trecut, incidența VS a crescut constant. Dacă în acea perioadă pentru această patologie se înregistra o rată de un caz la 100.000 populație, în prezent aceasta ajunge la 4-5,2 cazuri la 100.000 populație [3,11-13,15]. Creșterea incidenței VS se datorează, în primul rând, utilizării pe scară largă a examenului RMN, care, având o sensibilitate și specificitate foarte înalte, a făcut posibilă diagnosticarea VS de dimensiuni mici, de 1-2 mm. Astfel, dimensiunile tumorale la diagnosticarea primară au scăzut considerabil. Conform datelor prezentate de Reznitsky et al., dimensiunile VS au scăzut de la 26 mm la 7 mm, iar vârsta medie la momentul diagnosticării a crescut de la 49 la 60 de ani. Mai mult, incidența în creștere-a VS se datorează și unei informări și conștientizări-mai mari atât a populației, cât și a cadrelor medicale cu privire la această patologie [13, 109-112].

În prezent, toți pacienții cu hipoacuzie neurosenzorială unilaterală sau cu deficiențe audiovestibulare, pe lângă efectuarea testelor funcționale, sunt supuși, în final, examenului RMN cu contrast. Celis-Aguilar et al., confirmă acest lucru în urma efectuării unui studiu de analiză a

testelor audiometrice în screeningul VS, în care au arătat că, în caz de hipoacuzie neurosenzorială unilaterală, este necesar să se efectueze examenul RMN [169]. Conform protocolului audiologic propus de Academia Europeană de Otologie și Neuro-otologie, screeningul RMN pentru depistarea unui potențial VS se aplică în cazul hipoacuziei cu o asimetrie mai mare de 20 dB la 2 frecvențe alăturate sau în cazul tinitusului unilateral, precum și în cazul hipoacuziei cu o asimetrie mai mare de 15 dB la 2 frecvențe din intervalul 2000 - 8000 Hz. Cu toate acestea, protocolul optim de diagnostic al VS depinde în continuare de decizia medicului și de disponibilitatea resurselor [170].

Având în vedere costurile ridicate și rezultatul negativ în 95% din cazuri al examenului RMN la pacienții cu hipoacuzie neurosenzorială sau cu deficit audiovestibular, Hentschel et al. au realizat un review de diagnostic și meta-analiză care a inclus 12 studii pe un total de 4969 pacienți. Scopul acestui studiu a fost stabilirea eficienței diferitor protocoale non-imagistice de screening în diagnosticul pacienților cu VS, pentru a reduce, în final, costurile și examinările inutile la care sunt supuși acești pacienți. Rezultatele acestui studiu au arătat că testele audiometrice, ABR, electronistagmografia și testul caloric au o sensibilitate înaltă, însă specificitatea acestora, s-a dovedit a fi destul de scăzută. Înainte de apariția examenului RMN, ABR era frecvent utilizat în diagnosticul VS, dar, capacitatea acestui test de a diagnostica VS intracanalicular este limitată și, de asemenea, acesta nu poate fi efectuat în caz de hipoacuzie severă mai mare de 70 dB. Prin urmare, utilizarea exclusivă a protocoalelor de screening care includ aceste metode de diagnostic, prezintă riscul de a lăsa o serie de pacienți cu VS nediagnosticsați. Astfel, s-a constatat că nici unul dintre protocoalele non-imagistice de screening nu au fost eficiente în diagnosticul VS [101].

Conform unui review sistematic realizat de Fortnum et al., care au evaluat eficiența și raportul cost-eficiență a diferitor strategii de diagnostic, a constatat că ABR, comparativ cu examenul RMN, nu mai poate fi considerat un test de bază în diagnosticarea VS. În cadrul aceluiași studiu, analizând comparativ imaginile RMN cu administrare de gadolinium în regim T1 și a celor fără administrare de contrast în regim T2, s-a constatat că aceste imagini au o sensibilitate înaltă și au fost practic omogene. S-a ajuns la concluzia că examenul RMN fără contrast în diagnosticul VS este mai puțin costisitor și poate fi la fel de informativ ca și în cazul administrării de gadolinium, cu condiția ca imaginile RMN să fie de înaltă calitate și să fie interpretate de un radiolog experimentat [112]. Aceste constatări sunt susținute și de Kim et al., care, în urma unui review sistematic și a unei meta-analize comparative a imaginilor RMN cu și fără contrast, au ajuns la aceleași concluzii [171]. De asemenea, conform unui review sistematic publicat de Dunn et al., secvențele RMN în care poate fi vizualizat VS sunt: T2 de înaltă rezoluție și T1 cu gadolinium [172]. Toate acestea confirmă încă odată că RMN cu contrast

rămâne în continuare „standardul de aur” în diagnosticul VS [101,108-112, 169-172].

În trecut tratamentul schwanomului vestibular se realiza exclusiv pe cale chirurgicală. În prezent, există o varietate de metode alternative de tratament, cum ar fi: monitoringul VS, tratamentul radiologic și tratamentul medicamentos utilizat în NF2.

Evoluția VS, care de obicei se manifestă printr-o creștere tumorală lentă sau chiar prin regresie tumorală, a determinat o creștere a utilizării metodelor alternative de tratament, cum ar fi radiochirurgia și radioterapia stereotactică sau monitoringul pacienților prin examen RMN - „Wait and Scan”.

Managementul contemporan al VS constă în selectarea corectă a metodei de tratament potrivite fiecărui caz individual, și, respectiv, trecerea de la un tratament la altul în funcție de evoluția tumorii. De exemplu, un studiu realizat de Bashjawish et al. pe un lot de 22.290 de pacienți a arătat că monitoringul VS a fost preferat pentru tumorile mai mici de 1 cm la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani, în timp ce tratamentul chirurgical, a fost aplicat în cazul tumorilor mai mari de 2 cm. Același studiu a evidențiat o tendință actuală de a trece de la tratamentul activ la monitorizarea pacienților cu VS, în special în tumorile mai mici de 1 cm [173]. Smouha et al., într-o meta-analiză care a inclus 1845 de pacienți, au propus un algoritm de tratament al VS, în care managementul conservativ (monitorizarea) este de elecție la pacienții cu VS care nu prezintă o creștere sau care prezintă o creștere tumorală lentă [174]. Evoluția lentă a VS a fost confirmată de un studiu realizat de Reznitky et al. între anii 1976-2015 pe un lot de 3637 de pacienți, conform căruia 75% dintre VS localizate intracanalicular și 60% dintre cele localizate extracanalicular nu au crescut în decurs de 10 ani după stabilirea diagnosticului. Creșterea tumorală a fost constatată pe durata a 12 ani de monitoring, predominant în primii 5 ani. Pe parcursul acestui studiu, 89% dintre pacienții cu VS localizat intrameatal și 71% dintre cei cu VS localizat extrameatal au fost supuși tratamentului conservativ prin monitoring, iar 19% dintre pacienții la care s-a constatat creșterea tumorală au fost supuși tratamentului chirurgical în 54% din cazuri și radiochirurgiei în 9% din cazuri, 38% dintre acești pacienți fiind monitorizați în continuare [175]. Al Sanosi et al., în urma unui studiu pe 205 pacienți cu VS, au constatat că 63% dintre pacienții monitorizați nu au manifestat creștere tumorală. În 23% dintre cazuri a fost prezentă o creștere tumorală lentă, în 4% o creștere rapidă, iar în 3% dintre cazuri s-a atestat o regresie tumorală. Acest studiu, a stabilit că tumorile de dimensiuni mici nu necesită tratament chirurgical sau radiologic [176]. Aceste concluzii sunt susținute și de Whitehouse et al., care recomandă aplicarea managementului conservativ în tumorile de dimensiuni mici, la pacienții de vârstă înaintată și la cei cu comorbidități. Reddy et al. au concluzionat că chiar și în tumorile medii sau largi poate fi oferită o perioadă inițială de monitorizare [177, 178].

Cu toate acestea, Suryanarayanan et al., după studierea a 436 pacienți cu VS, dintre care

109 pacienți erau cu NF2, nu recomandă monitoringul VS în cazul tumorilor sporadice cu dimensiuni intracraniene mai mari de 1,5 cm. De asemenea, chiar dacă la 2/3 din totalul tumorilor monitorizate nu s-a observat creștere, s-a constatat că tumorile care ajung la dimensiuni intracraniene de 2 cm tind să crească [179].

Contrar evoluției lente a VS, un review sistematic efectuat de Yamakami et al. pe un lot de 903 pacienți supuși monitoringului, un lot de 1475 de pacienți tratați prin SRS și 5005 pacienți tratați chirurgical, a arătat că creșterea tumorală s-a observat în 51% din cazuri la pacienții monitorizați, în 8% din cazuri la pacienții care au urmat tratament radiologic, și s-a constatat o recurență de 1,8% la pacienții supuși tratamentului chirurgical, Eficiența ultimelor 2 metode de tratament a predominat asupra monitoringului VS [180]. După efectuarea unor review-uri sistematice, Liu et al. au constatat că SRS este o metodă optimă de tratament în tumorile de dimensiuni mici și medii, iar Wolbers et al. au concluzionat că, în tumorile de până la 3 cm, SRS este preferabil în comparație cu tratamentul chirurgical, care a afectat calitatea vieții pacienților operați în 30-45% din cazuri [181, 182]. Cu toate acestea, Shin et al. au stabilit că, în cazul pacienților inoperabili, este preferabil managementul conservativ, în locul tratamentului radiologic prin SRS, care poate cauza o serie de complicații neuro-otologice. Leon et al., după efectuarea unui studiu de review sistematic și meta-analiză, au constatat că, în multe cazuri de tumori inițial depistate fără semne de compresie a trunchiului cerebral, poate fi aplicat managementul conservativ. Din cauza riscului de progresare a hipoacuziei, SRS poate fi totuși considerată ca tratament inițial la acești pacienți [183, 184].

Chiar dacă tratamentul radiologic este foarte de eficient, tratamentul chirurgical rămâne de bază în VS. Astfel, conform unui studiu efectuat de Nellis et al., chirurgia VS se aplică în tumorile de dimensiuni mari, cele care cresc și care se manifestă printr-o simptomatologie pronunțată [185]. De asemenea, Cassandro et al., în cadrul unui studiu privind managementul VS, au recurs la intervenție chirurgicală în cazul pacienților cu VS de dimensiuni mari, care s-au manifestat printr-o creștere rapidă cu o afectare pronunțată a acuității auditive. Pacienții de vârstă înaintată, cu tumori de dimensiuni mici sau cu o creștere tumorală lentă, au fost supuși monitorizării, iar tratamentul radiologic a fost aplicat doar la câțiva pacienți vârstnici cu tumori ce prezentau o evoluție lentă [186]. Spre deosebire de aceste studii, Zhu et al. recomandă chirurgia VS ca metodă inițială de tratament pentru pacienții cu VS de dimensiuni mici și cu acuitatea auditivă relativ păstrată, în special la pacienții de vârstă tânără cu auz normal. Zanoletti et al. au concluzionat că tratamentul chirurgical este foarte eficient pentru pacienții cu VS de dimensiuni mici, de până la 1 cm, asociat cu o hipoacuzie ușoară, în alte cazuri fiind posibil monitoringul VS. Conform aceluiași autori, o strategie de tratament multi-opțională, combinând monitoringul cu tratamentul activ chirurgical sau radiologic, bazată pe o selectare atentă a

pacienților înainte de tratament, a obținut rezultate mai bune în comparație cu utilizarea doar a unei singure metode de tratament dintre toate cele menționate [187, 188]. Ren et al., în urma unui review, au ajuns la concluzia că criteriile de selectare a unui anumit tip de tratament depind de mai mulți factori, cum ar fi: vârsta pacientului, dimensiunile tumorale, nivelul acuității auditive și comorbiditățile existente. Conform acestui studiu, tratamentul chirurgical este recomandat la pacienților tineri cu VS de dimensiuni mari, în timp ce monitoringul și tratamentul radiologic sunt recomandate pacienților vârstnici cu tumori de dimensiuni mici sau care sunt asimptomatice [189]. De asemenea, conform unui studiu de review efectuat de Yao et al., managementul VS este influențat de așa factori precum creșterea tumorală, simptomele existente, preferințele pacientului, posibilitățile și experiența atât medicală, cât și instituțională. Autorii studiului recomandă monitorizarea pacienților cu VS în cazul tumorilor de dimensiuni mici și mijlocii care, în caz de stabilire a creșterii tumorale, necesită tratament prin SRS, tratamentul chirurgical aplicându-se în tumorile de dimensiuni mari [190]. Conform unui studiu efectuat de Stangerup et al., principala indicație de trecere de la managementul conservativ la tratamentul activ, chirurgical sau radiologic, este creșterea tumorală confirmată prin RMN [191].

În prezent, având în vedere multitudinea de opțiuni în tratamentul VS, de o importanță majoră este implicarea pacientului în decizia de selectare a unui anumit tip de tratament și, respectiv, în decizia de a trece de la un tratament la altul. Acest fapt este confirmat de mai multe studii recente, printre care un review de literatură de specialitate efectuat de Hong et al., care recomandă o abordare a managementului VS centrată pe pacient. Pentru a obține cele mai bune rezultate, pacientul trebuie să fie foarte bine informat asupra patologiei cu care a fost diagnosticat, asupra posibilităților de tratament și asupra accesului la o echipă multidisciplinară experimentată în tratarea VS. Această abordare este caracterizată prin satisfacerea personalizată maximală a fiecărui pacient în ceea ce privește managementul VS [192]. Un alt review de literatură de specialitate, efectuat de Corell et al., recomandă de asemenea implicarea nemijlocită a pacientului în procesul de decizie cu privire la opțiunile de tratament ale VS, luând în calcul preferințele pacientului, inclusiv a tot ceea ce se consideră a fi important pentru acesta [193]. Având în vedere că majoritatea VS nu prezintă creștere sau prezintă o creștere lentă și ținând cont de existența diferitelor metode de tratament și de potențialul risc de apariție a diferitelor complicații după tratament, Graham et al. recomandă includerea pacientului în managementul VS cu scopul de a reduce nivelul de incertitudine pe care îl resimt pacienții diagnosticați cu VS [194]. În prezent, se cunosc diferiți factori care influențează capacitatea de decizie a pacientului în privința managementului VS. Conform unui studiu efectuat de Neve et al., acești factori se împart în factori medicali și factori legați direct de pacient. În categoria factorilor medicali intră caracteristicile tumorale ale VS (dimensiunile tumorii, creșterea tumorii, simptomele existente,

riscul apariției complicațiilor) și recomandările propriu-zise ale medicului. Factorii legați de pacient includ încrederea acestuia în experiența și rezultatele obținute de centrul sau echipa care tratează această patologie și încrederea în medicul curant, caracterul personal al fiecărui pacient și experiența cu privire la această patologie. Cunoașterea acestor factori este esențială pentru o consiliere adecvată a pacientului și poate ajuta la luarea unei decizii comune cât mai corecte privind managementul VS [195].

Managementul VS variază între diferite țări. De exemplu, un sondaj național din Italia, realizat de Quaranta et al., și implicând 66 de specialiști implicați în managementul VS, a arătat că 50% dintre respondenți discută tactica de tratament în ședințe multidisciplinare cu pacienții diagnosticați cu VS. Pentru tumorile intracaniculare și cu dimensiuni mai mici de 1,5 cm în UPC, 81% dintre respondenți au preferat monitoringul VS, 10,8 % tratamentul chirurgical și 8,1% tratamentul radioterapeutic ca prima opțiune de management a patologiei. În cazul tumorilor mai mari de 1,5 cm în UPC, 51,4% dintre respondenți au preferat tratamentul chirurgical, optând pentru abordul TL, 29,7% au ales abordul RS și 18,9% au optat pentru utilizarea ambelor aborduri. De asemenea, 62,2% dintre respondenți au favorizat colaborarea între medicul ORL și neurochirurg în tratamentul chirurgical al VS, abordul TL de înlăturare a VS fiind preferat de medicii ORL, iar cel RS de medicii neurochirurghi. 83,7% dintre respondenți au utilizat tratamentul radiologic SRS/FSRT în mai puțin de 10 cazuri pe an, iar majoritatea nu au considerat acest tip de tratament ca opțiune primară pentru tumorile mai mari de 2 cm. Studiul a concluzionat că abordarea multidisciplinară între medicii ORL și neurochirurghi este eficientă și necesită promovare, în ciuda diferențelor existente între aceste specialități în experiență și practică. În cazul tumorilor de dimensiuni mici, majoritatea specialiștilor au recomandat monitoringul [196]. În S.U.A., un sondaj efectuat de Carlson et al. care a inclus 57 de specialiști și membri ai Societății Americane de Chirurgie a Bazei Craniului, a constatat că managementul VS variază între diferite centre, dar majoritatea optează pentru abordarea multidisciplinară a VS. 63% dintre respondenți evaluează cazurile de VS cu implicarea atât a medicului ORL, cât și a medicului neurochirurg, iar 86% au declarat că tratamentul chirurgical este efectuat de echipe formate din acești specialiști. Deși procentajul pacienților tratați chirurgical sau radiologic variază între centre, în tumorile de dimensiuni mici și mijlocii majoritatea respondenților au optat pentru managementul conservativ al VS, cu un procent în scădere al cazurilor tratate chirurgical [197]. Colaborarea strânsă între medicul ORL și neurochirurg este confirmată de un alt sondaj realizat de Saeed et al., care a inclus 28 de medici ORL din Marea Britanie specializați în otoneurochirurgie, stabilind necesitatea unei abordări multidisciplinare a managementului VS [198]. Un alt sondaj, realizat de Hentschel et al. și implicând 33 de medici ORL din 11 țări, membri ai Societății Europene de Chirurgie a Bazei Craniului, a arătat că dimensiunea tumorii a

fost indiciul principal în alegerea tacticii de tratament a VS, urmat de dimensiunea tumorii în UPC și în spațiul intracranian, dar și de alte indicii, precum contactul cu trunchiul cerebral, simptomele prezente și creșterea tumorală. 21(70%) dintre respondenți, în majoritatea cazurilor, au optat pentru managementul conservativ al VS, în timp ce doar 5(17%) au ales tratamentul chirurgical. Tratamentul radiologic prin SRS a fost recomandat de 22,73% dintre respondenți, spre deosebire de cei 11,37% care au indicat tratamentul VS prin FRST [199].

În anul 2019, a fost elaborat Ghidul Asociației Europene de Neuro-Oncologie privind diagnosticul și tratamentul VS. Conform acestui ghid, monitoringul este recomandat pacienților cu VS asimptomatic sau depistat accidental, iar ca opțiune alternativă poate servi tratamentul radiologic prin SRS. Însă, în tumorile de dimensiuni mici, atunci când scopul principal este de a păstra funcția nervului facial și acuitatea auditivă, se poate trece la tratament activ: chirurgical sau radiologic. Pentru tumorile de dimensiuni mari, tratamentul de elecție rămâne cel chirurgical, iar selectarea abordului chirurgical depinde de experiența chirurgului și de caracteristicile tumorii. Utilizarea neuromonitoringului este esențială în timpul intervenției chirurgicale. În cazul tumorilor de dimensiuni mari, după ablația subtotală a tumorii, se poate recurge la tratament radiologic prin SRS sau monitorizare, iar riscul de recidivă tumorală crește odată cu volumul tumorii restante postoperator [200].

Sinteza și analiza informațiilor documentate în studiile de cercetare și meta-analiză referitoare la la tema „**Diagnosticul și tratamentul schwanomului vestibular**” (**specialitatea: 321.16 – otorinolaringologie**) evidențiază complexitatea și diversitatea opțiunilor de tratament a VS disponibile în prezent. Acestea includ monitoringul pacienților prin examen RMN la intervaleregulate de timp, tratamente radiologice prin SRS sau FSRT și intervențiile chirurgicale prin aborduri precum: TL, RS și prin fosa craniană medie. Odată cu-extinderea acestor opțiuni, managementul VS a devenit mult mai complex, fiind influențat de un șir lung de factori care încep de la dimensiunile tumorii inițial depistate și finisează cu creșterea tumorală care dictează schimbarea tacticii de tratament. Implicarea activă a pacientului în deciziile de tratament este esențială, fiind necesară o informare completă privind opțiunile de tratament, beneficiile și posibilele consecințe, precum și respectarea preferințelor acestuia. Abordarea multidisciplinară, care implică colaborarea între medicul OL și neurochirurg, s-a dovedit a fi benefică și este aplicată în multe centre occidentale. Totuși, din cauza caracterului și evoluției imprevizibile a acestei patologii, managementul VS nu este încă bine stabilit.

În acest context, **scopul** lucrării constă în: 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.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

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

Această lucrare a fost efectuată 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, în perioada anilor 2017-2022.

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 translabirintic.

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 translabirintic 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”.

Pentru a determina numărul necesar de pacienți în vederea efectuării studiului prospectiv, a fost utilizată următoarea formulă de calcul a eșantionului de cercetare:

$$n = (Z)^2 \frac{P(1 - P)}{e^2}$$

unde:

P - În structura maladiilor otolaringologice VS constituie în mediu până la 0,5% (P=0,005);

Z = 1,96 pentru intervalul de încredere de 95,0%;

e = 0,03 - eroarea acceptată;

Calcul:

$$n = 0,005 \times 0,995 (1,96/0,03)^2 = 21;$$

Factor de design:

$$n \times \text{design effect} = 21 \times 1,5 = 32.$$

Cu o rată de 10,0% de non-răspuns eşantionul reprezentativ constituie 36 de pacienți diagnosticați cu VS.

Lotul general de pacienți incluși în studiul prospectiv a fost format, în final, 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 subploturi:

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 factorilor VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM și 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 subploturi 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 subploturi. 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.

Conform criteriilor de excludere, în studiul prospectiv nu au fost admiși:

- pacienții diagnosticați cu neurofibromatoză de tip 2 sau alte tipuri de tumori cerebrale;
- pacienții diagnosticați primar cu VS, care nu s-au prezentat la control repetat sau care au efectuat doar un singur examen RMN;
- pacienții care au refuzat să participe în studiul dat.

Studiul a fost efectuat cu aprobarea Comitetului de etică al IP USMF „Nicolae Testemițanu” și cu aprobarea Comitetului de bioetică și deontologie al Institutului de Otolaringologie „A. I. Kolomiychenko” al Academiei Naționale în Științe Medicale din Ucraina.

Toți pacienții au fost informați cu privire la includerea în studiu, consimțământul informat fiind obținut de la fiecare pacient în parte.

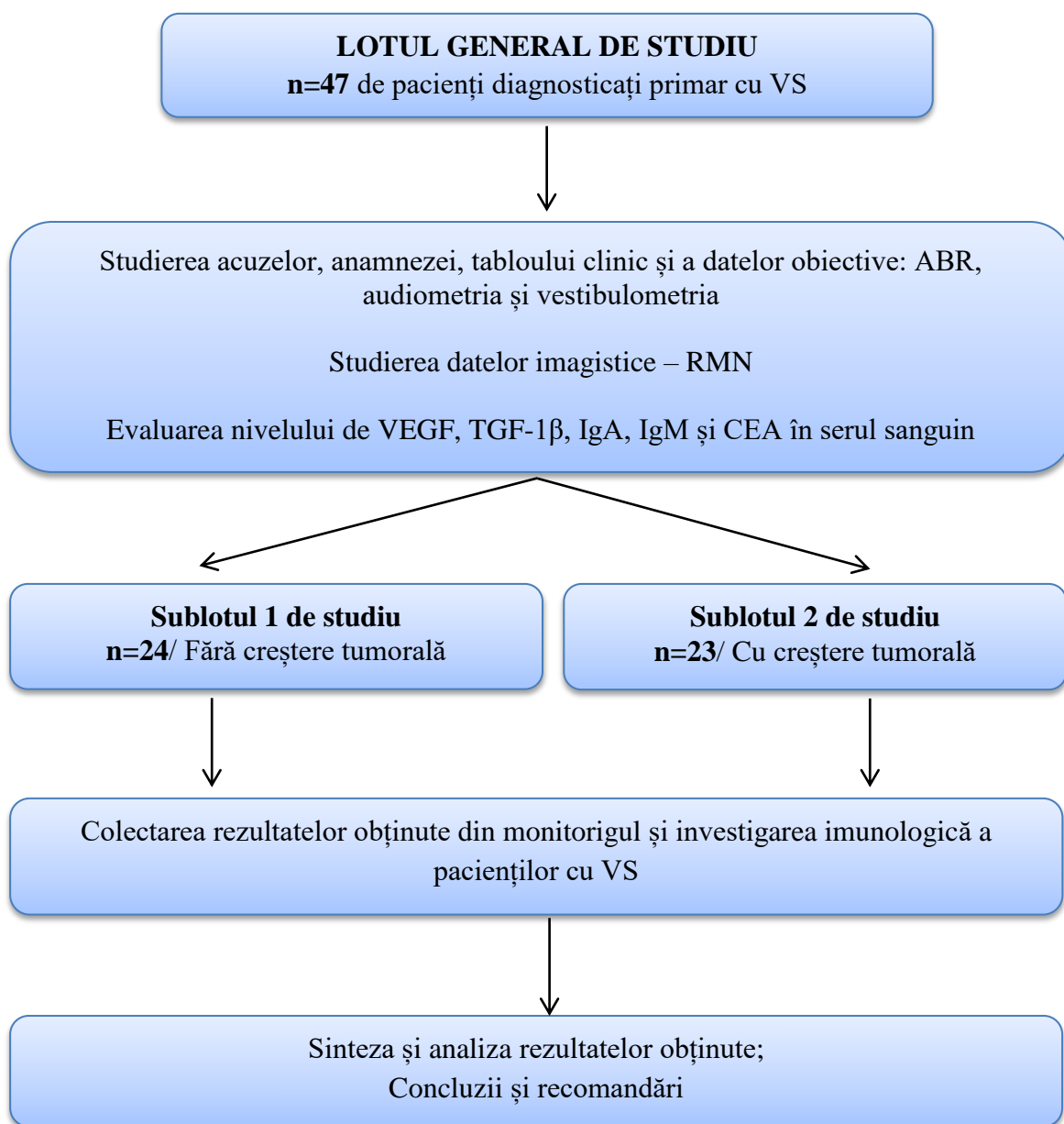


Figura 1. Design-ul cercetării

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-1 β , 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 VS. Având în vedere că VS se manifestă printr-o evoluție imprezizibilă cu apariția unor simptome specifice, o atenție deosebită a fost acordată simptomatologiei prezente la acești pacienți. Odată ce primul simptom al VS în majoritatea cazurilor este hipoacuzia, iar cele mai frecvente simptome ale VS sunt hipoacuzia neurosenzorială unilaterală și tinitusul, în studiul nostru, s-a determinat care a fost primul simptom al VS și când aproximativ acesta și-a făcut apariția [87, 89, 90, 91, 93]. S-a determinat, dacă există sau nu simptome concomitente, cum ar fi senzația de cap greu, cefaleea, vertijul, dereglarea coordonării, dezechilibrul, hipoestezia sau parestezia 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. Hipoacuzia neurosenzorială s-a determinat dacă este prezentă, dacă este unilaterală dreaptă, unilaterală stângă sau bilaterală, dacă este spontană

progresivă sau fluctuantă și când aceasta a apărut. Tinnitusul s-a verificat dacă este prezent sau absent, localizat din dreapta, stânga sau este bilateral, dacă este permanent sau periodic, pulsatil sau nu, puternic, slab sau moderat, de frecvență înaltă, joasă sau moderată, dacă apare dimineața sau seara și când a apărut pentru prima dată. S-a determinat absența-prezența senzației de cap greu și localizarea acesteia în regiunea frontală, parietală sau occipitală. S-a determinat prezența-absența cefaleei, frecvența acesteia, dacă este intensă sau ușoară, perioada când apare: dimineața, ziua, seara, noaptea, este sau nu este permanentă, localizarea acesteia în regiunea frontală sau occipitală, dacă este legată de suprasolicitare fizică sau emoțională și dacă este legată sau nu de instabilitatea atmosferică. Vertijul s-a stabilit dacă este prezent sau absent, frecvent sau rar, intens, moderat sau ușor și dacă este sau nu asociat cu greață sau vomă. S-a stabilit dacă este sau nu este prezentă dereglarea de coordonare, dezechilibrul, hipoestezia sau parestazia la nivelul capului și feței, tremorul mușchilor feței cu localizarea acestuia la nivelul pleoapelor, obrazilor sau buzelor, din dreapta sau din stânga, închiderea incompletă a ochiului din dreapta sau din stânga, spasmul mușchilor feței, dereglarea masticației, deglutiției sau de articulare a vorbirii.

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 CAI și UPC;
- Analiza imunologică cu determinarea VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM și CEA.

Examenul audiologic a fost efectuat prin utilizarea audiometrelor MA-31 (Germania) și Uteri (Danemarca). Au fost determinate pragurile audiometriei tonale și vocale și scorul de inteligibilitate obținut în urma testelor de audiometrie vocală care a fost efectuată în condiții acustice moderne. Gradul de hipoacuzie a fost determinat prin intermediul clasificării AAO-HNS, conform căreia hipoacuzia este de 4 clase: Clasa A - pragurile auditive ≤ 30 decibeli (dB), iar discriminarea vorbirii $\geq 70\%$; Clasa B - pragurile auditive > 30 dB, ≤ 50 dB și discriminarea vorbirii $\geq 50\%$; Clasa C - pragurile auditive > 50 dB și discriminarea vorbirii $\geq 50\%$; Clasa D - pragurile auditive de orice nivel cu discriminarea vorbirii $< 50\%$ [94].

Examenul ABR a fost realizat utilizând sistemul de analiză Eclipse de la Interacustics. Înregistrarea ABR a fost efectuată ca răspuns a duratei stimulului de 100 μ s cu o rată de repetare de 21 stimuli pe secundă și cu o intensitate de 80 dB mai sus de nivelul subiectiv al percepției

auditive.

Vestibulometria s-a efectuat cu ajutorul schemei elaborate de V. G. Bazarov, incluzând determinarea echilibrului postural. Echilibrul static s-a evaluat cu ajutorul cefalografiei, iar echilibrul kinetic și orientarea în spațiu au fost determinate folosind testele de coordonare Fukuda [201].

Prin intermediul electronistagmografiei computerizate, cu ajutorul sistemului neurocomplex SPE DX (Ucraina) a fost înregistrat nistagmusul spontan, pozițional și experimental apărut ca răspuns la stimulul funcțional caloric sau rotator. Aspectul deficitului vestibular a fost determinat folosind metoda elaborată de I. B. Soldatov, iar gradul acestuia a fost stabilit conform metodei lui V. G. Bazarov. Durata reacțiilor vestibulo-sensoriale și gradul de manifestare a reflexelor vestibulo-vegetative au fost determinate conform metodei lui K. L. Khilov [201, 202, 203].

Examenul RMN al tuturor pacienților incluși în studiul prospectiv s-a efectuat cu administrare de substanță de contrast la aparate de rezonanță magnetică de 1,5T și 3T. Acesta a fost efectuat la 6 luni după stabilirea diagnosticului de VS și ulterior o dată pe an. La examenul RMN, VS apare izo- sau hipointens în secvențele T1 în comparație cu puntea cerebrală și hiperintens în comparație cu lichidul cefalorahidian. În secvențele T2, VS este moderat hiperintens comparativ cu puntea cerebrală și izo- sau hipointens comparativ cu lichidul cefalorahidian [109, 110]. Creșterea tumorală a fost detectată pe baza examenului RMN și s-a considerat semnificativă atunci când tumora a crescut cu 2 mm într-o singură dimensiune sau 1 mm în două dimensiuni pe parcursul a cel puțin 6 luni. De asemenea, examenul RMN a permis determinarea localizării VS (în regiunea medială sau/și laterală a CAI, doar în CAI sau/și UPC), prezența dilatării CAI în regiunea medială sau/și laterală și aspectul tumorii (omogen sau chistic, sub forma „conului de înghețată” sau de „trompetă”).

Analiza imunologică a constat în determinarea nivelului VEGF, TGF-1 β , IgA și IgM și al CEA în serul sanguin al pacienților cu VS. Pentru testele imunologice, s-a colectat sânge dintr-o venă periferică dimineața, pe nemâncate. Serul sanguin obținut prin centrifugare a fost păstrat în tuburi Eppendorf de 1,5 ml, la temperatura de minus 25°C în congelator (Indesit, Italia). Probele hemolizate nu au fost examinate. Concentrațiile factorilor VEGF și TGF-1 β au fost determinate prin metoda imunoenzimatică ELISA, cu utilizarea reagenților Euroimmun (Austria) și DRG (Germania). Nivelul CEA a fost determinat prin metoda imunoenzimatică ELISA, folosind reagenți de la CanAg (Suedia). Pentru determinarea concentrației IgA și IgM prin metoda sus-menționată au fost utilizați reagenți de la ООО «Хема медика» (Federația Rusă). Analiza a fost efectuată cu ajutorul aparatului Stat Fax 2100 reader (SUA).

2.4. Procedee de analiză statistică a rezultatelor

Pentru procesarea statistică a datelor obținute în studiul prospectiv, s-a utilizat o fișă specială care includea următoarele date: vârsta, sexul pacientului, stadiul și localizarea VS, datele anamnestice, acuzele, care a fost primul simptom și momentul apariției acestuia, datele audiologice, vestibulometrice, ABR, RMN și datele imunologice. Materialele colectate pe parcursul studiului au fost introduse într-o bază de date elaborată cu ajutorul programului Microsoft Excel 2010, în care numele și prenumele pacienților au fost înlocuite cu litere majuscule. Datele obținute sunt prezentate în teză cu intervalul de încredere de 95% (95% CI - confidence interval).

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.

Sinteza capitolului. În cadrul studiului a fost efectuată o analiză statistică detaliată a lotului general de studiu, având în vedere atât datele calitative (sexul, stadiul tumorii, localizarea, acuzele prezente, primul simptom prezentat de pacient/ă, gradul hipoacuziei, datele vestibulometriei, ABR), cât și datele cantitative (vârsta, dimensiunile tumorii, durata bolii, rezultatele imunologice). Scopul a fost de a evalua nemijlocit evoluția VS, de a identifica anumite diferențe între tumorile cu creștere tumorală și cele în stagnare, și de a stabili anumite criterii care pot sugera creșterea tumorală. Analiza comparativă calitativă și cantitativă a inclus evaluarea aspectelor generale precum acuzele pacienților, datele audiometrice și vestibulometrice, rezultatele ABR, datele imunologice (VEGF, TGF-1 β , CEA, IgA, IgM) și datele RMN ale tumorii (localizarea medială sau laterală a tumorii în CAI, extinderea tumorii în UPC, aspectul tumorii sub forma „conului de înghețată”, aspectul tumorii sub formă de „trompetă”, aspectul chistic al tumorii, dilatarea medială, laterală sau completă a , CAI și dimensiunile tumorii). Această abordare a permis identificarea unor indicatori relevanți pentru evoluția tumorii și a contribuit la stabilirea unor criterii utile pentru monitorizarea și managementul eficient al afecțiunii.

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 (tabelul 1), 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.

Tabelul 1. Numărul de pacienți cu diferit stadiu al VS conform clasificării House

Clasificarea House	Total - 47 de pacienți	
	n	%
Stadiul 0 - intracanalicular	11 pacienți	23,4
Stadiul I \leq 10 mm	19 pacienți	40,4
Stadiul II \leq 20 mm	11 pacienți	23,4
Stadiul III \leq 30 mm	6 pacienți	12,8
Stadiul IV \leq 40 mm	-	-
Stadiul V $>$ 40 mm	-	-

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%, C I95% [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%, CI95% [8,7-43,7]) pacienți aveau VS de gradul III (tabelul 2). 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 2. 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
	n	%	n	%	
Stadiul 0 - intracanalicular	8	33,3	3	13	Chi-Square Pearson
Stadiul I ≤ 10 mm	12	50	7	30,4	
Stadiul II ≤ 20 mm	4	16,7	7	30,4	
Stadiul III ≤ 30 mm	-	-	6	26,1	$p < 0,01$
Stadiul IV ≤ 40 mm	-	-	-	-	
Stadiul V > 40 mm	-	-	-	-	

Primul simptom. Conform anamnezei, primul simptom al apariției VS la pacienții incluși în studiu (tabelul 3), a fost hipoacuzia neurosenzorială în 19 (40,5%) cazuri, tinitusul în 7 (14,9%) cazuri, iar hipoacuzia neorosenzorială 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 neorosenzorială 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 3. 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	

Durata bolii. De la apariția primului simptom până la stabilirea diagnosticului primar de VS, durata bolii în 19 (40,2%) cazuri a fost mai puțin de un an; în 9 (19,1%) cazuri a fost între 1-2 ani; în 4 (8,5%) cazuri a fost de 3 ani; în 3 (6,4%) cazuri a fost de 5 ani; în 2 (4,3%) cazuri a fost de 6 ani, în câte 2 (4,3%) cazuri a fost de 7 și 11 ani; și în 3 (6,4%) cazuri a fost de 13, 15 și 22 de ani. Durata minimă a bolii a fost de 1 lună, iar cea maximă de 254 de luni, media fiind de 42 de luni CI 95% [25,34-58,7]. În 3 (6,4%) cazuri, pacienții nu și-au amintit când și-a făcut apariția primul simptom.

În lotul 1 de studiu, durata bolii a fost mai puțin de 1 an în 9 (37,5%) cazuri; între 1-2 ani în 3 (12,5%) cazuri; 3 ani în 2 (8,3%) cazuri; 5 ani în 3 (12,5%) cazuri; 7 ani și 11 ani în câte 2 (8,3%) cazuri și 22 de ani într-un singur (4,15%) caz. În lotul 2 de studiu, durata bolii mai mică de un an a fost în 10 (43,4%) cazuri; între 1-2 ani în 6 (26%) cazuri; 3 ani și 6 ani în câte 2 (8,7%) cazuri; și respectiv 13 și 15 ani în câte un caz (4,35%). În lotul 1 de studiu, 2 pacienți, iar în lotul 2 de studiu, un pacient nu și-au amintit când și-a făcut apariția primul simptom, astfel că durata bolii este cunoscută pentru 22 de pacienți din ambele loturi de studiu.

În lotul 1 de studiu, durata bolii a fost mai mică de 6 luni în 6 (25%) cazuri, spre deosebire de 9 (39,1%) cazuri din lotul 2 de studiu. De asemenea, durata bolii a fost mai mică de 2 ani în 12 (50%) cazuri din primul lot, comparativ cu 16 (69,5%) cazuri din lotul 2 de studiu, iar numărul pacienților cu o durată a bolii mai mare de 3 ani a fost de 10 (41,6%) pacienți în primul lot, spre deosebire de 6 (26%) pacienți din lotul 2 (figura 2). Media duratei bolii în lotul 1 de studiu a fost de 53,04 luni, CI 95% [26,33-79,75], spre deosebire de lotul 2 de studiu, unde aceasta a fost de 30,52 luni, CI 95% [9,81-51,24]. În pofida acestor date privind durata bolii, diferența dintre lotul 1 și lotul 2 de studiu, conform testului U Mann Whitney, nu a fost statistic semnificativă (p > 0,05).

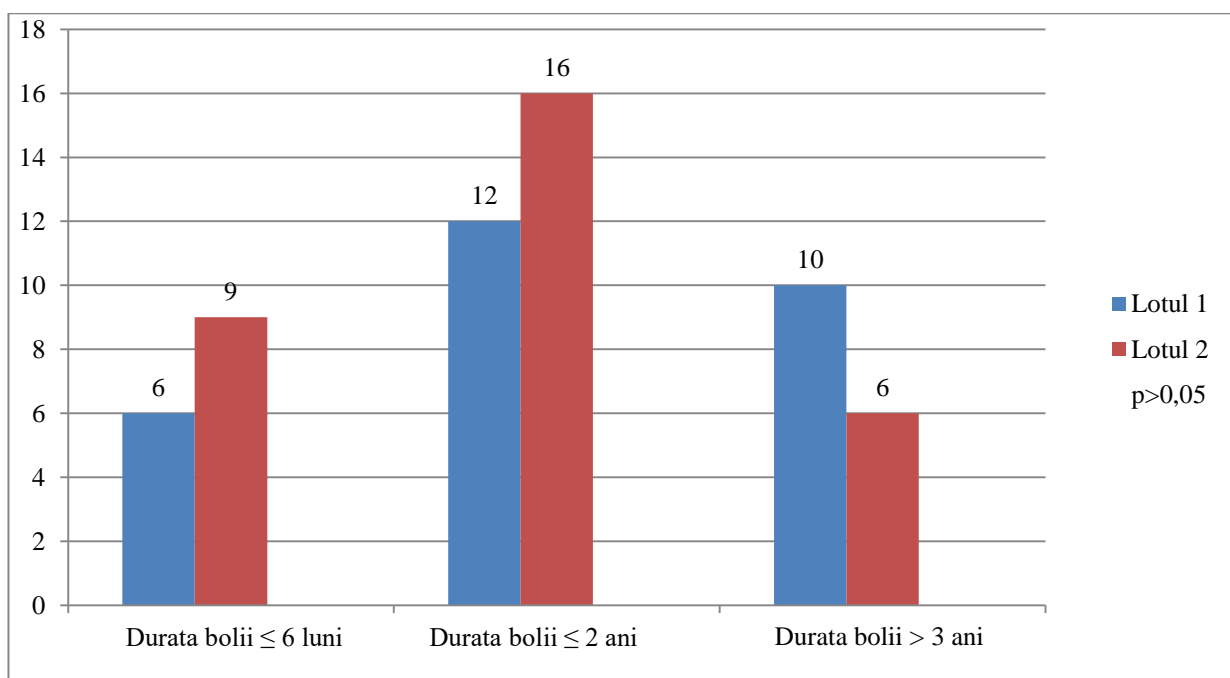


Figura 2. Durata bolii de la apariția primului simptom până la stabilirea diagnosticului de VS în ambele loturi de studiu, abs.

Simptomatologie. Hipoacuzia a fost prezentă la 44 (93,6%, CI95% [85,1-100]) dintre pacienți din totalul de 47 de pacienți incluși în studiu. Aceasta a fost observată în 11 (23,4%) cazuri de VS intracanalicular, în 16 (34%) cazuri de VS stadiul I, în 11 (23,4%) cazuri de VS stadiul II și în 6 (12,8%) cazuri de VS stadiul III. 3 pacienți cu VS stadiul I au avut auz normal. Hipoacuzia progresivă s-a întâlnit la 10 (21,3%, CI 95% [10,6-34,0]) pacienți: un pacient cu VS intracanalicular, 3 pacienți cu VS stadiul I, 3 pacienți cu VS stadiul II și 3 pacienți cu VS stadiul III. Hipoacuzia brusc instalată s-a întâlnit la 5 (10,6%, CI 95% [4,3-19,1]) pacienți: 1 pacient cu VS intracanalicular, 2 pacienți cu VS stadiul I și câte 1 pacient cu VS stadiul II și stadiul III.

Tinitusul a fost prezent la 39 (83%, CI95% [70,2-93,6]) pacienți din lotul total de studiu. Acesta s-a întâlnit la 10 (21,3%) pacienți cu VS intracanalicular. La 4 pacienți tinitusul a fost permanent, la 5 pacienți a fost periodic, la 3 pacienți a fost de intensitate înaltă, iar la câte 2 pacienți a fost de intensitate medie și joasă. La un pacient cu VS intracanalicular tinitusul a fost absent. În grupul de pacienți cu VS stadiul I, tinitusul a fost prezent la 13 (27,65%) pacienți, fiind absent la 6 pacienți. În 8 cazuri, tinitusul a fost permanent și în 4 cazuri a fost periodic. Tinitusul de intensitate înaltă și cel de intensitate joasă, a fost prezent la un singur pacient, iar cel de intensitate moderată a fost prezent la 10 pacienți. În grupul de pacienți cu VS stadiul II, tinitusul a fost prezent la 10 (21,3%) pacienți, fiind absent la 1 pacient. A fost permanent în 6 cazuri și periodic în 3 cazuri. Tinitusul de intensitate înaltă a fost prezent într-un singur caz, iar

cel de intensitate moderată în 6 cazuri. Tinitusul a fost întâlnit la toți pacienții cu VS stadiul III (12,8%). La 2 pacienți, acesta a fost permanent, iar la alți 2 pacienți a fost periodic. Tinnitusul de intensitate înaltă s-a întâlnit la 2 pacienți, iar la câte un pacient acesta a fost de intensitate moderată și, respectiv, joasă.

Senzația de cap greu a fost prezentă la 23 (48,9%, CI95% [34-61,7]) pacienți. Aceasta a fost întâlnită la 7 (14,9%) pacienți cu VS intracanalicular. La 3 pacienți, această senzație a fost localizată în regiunea occipitală și la câte un pacient în regiunea parietală și frontală. La pacienții cu VS stadiul I, senzația de cap greu s-a întâlnit la 9 (19,1%) pacienți. La 5 pacienți, aceasta a fost localizată în regiunea frontală și la 5 pacienți în regiunea occipitală, iar la un pacient în regiunea parietală. La pacienții cu VS stadiul II, senzația de cap greu a fost prezentă în 5 (10,6%) cazuri, dintre care 3 cazuri în regiunea occipitală și 1 caz în regiunea frontală. La pacienții cu VS stadiul III, senzația de cap greu a fost prezentă în 2 (4,2%) cazuri, 1 caz în regiunea frontală și 1 caz în regiunea occipitală.

Cefaleea a fost prezentă la 37 (78,7%, CI 95% [66-89,4]) pacienți. Dintre aceștia, 10 pacienți (21,3%) aveau VS intracanalicular. Cefaleea a fost frecventă în 3 cazuri și rară în 4 cazuri; pronunțată în 4 cazuri și ușoară în 2 cazuri. În 6 cazuri, aceasta a fost legată de schimbările presiunii atmosferice, iar în 3 cazuri de stresul psihoemoțional sau fizic. A fost localizată în regiunea occipitală în 2 cazuri și în regiunea frontală în alte 2 cazuri. În grupul pacienților cu VS stadiul I, cefaleea a fost prezentă în 15 (31,9%) cazuri; frecventă în 5 cazuri și rară în 8 cazuri; pronunțată în 2 cazuri și ușoară în 8 cazuri. Cefaleea a fost legată de schimbările presiunii atmosferice în 3 cazuri și de stresul psihoemoțional și fizic în 7 cazuri, fiind localizată în regiunea frontală în 5 cazuri și în regiunea occipitală în 3 cazuri. La pacienții cu VS stadiul II, cefaleea a fost prezentă în 8 (17%) cazuri; frecventă în 3 cazuri și rară în 5 cazuri; de intensitate pronunțată într-un singur caz și ușoară în 2 cazuri. Într-un caz cefaleea a fost legată de schimbările presiunii atmosferice, iar în 5 cazuri de stresul psihoemoțional și fizic. Localizarea cefaleei a fost frontală într-un caz și occipitală în 4 cazuri. La pacienții cu VS stadiul III, aceasta a fost prezentă în 4 (8,4%) cazuri; frecventă în 2 cazuri și rară în alte 2 cazuri; intensă într-un caz și ușoară în alt caz. Într-un singur caz, cefaleea a fost legată de schimbările presiunii atmosferice.

Vertijul a fost prezent la 32 (68,1%, CI 95% [53,2-80,9]) pacienți. Dintre aceștia, 9 (19,1%) pacienți aveau VS intracanalicular. A fost rar în 7 cazuri și frecvent într-un singur caz; moderat în 3 cazuri și ușor într-un singur caz; asociat cu senzația de greață în 2 cazuri. În grupul pacienților cu VS stadiul I, vertijul a fost prezent în 12 (25,5%) cazuri; rar în 8 cazuri și frecvent în 3 cazuri; moderat în 3 cazuri și ușor în 7 cazuri; asociat cu senzația de greață într-un caz. În grupul pacienților cu VS stadiul II, vertijul a fost prezent în 8 (17%) cazuri; rar în 3 cazuri și frecvent în 2 cazuri; moderat în 4 cazuri, pronunțat într-un singur caz și asociat cu senzația de

greață în 2 cazuri. La pacienții cu VS stadiul III, vertijul a fost prezent în 3 (6,4%) cazuri, în 2 cazuri fiind rar, iar într-un caz cu timpul a devenit frecvent și pronunțat.

Dereglarea coordonării a fost prezentă la 18 (38,3%, CI 95% [23,4-51,1]) pacienți: 5 (10,6%) pacienți cu VS intracanalicular, 6 (12,8%) pacienți cu VS stadiul I, 5 (10,6%) pacienți cu VS stadiul II și 2 (4,2%) pacienți cu VS stadiul III.

Dezechilibrul a fost prezent la 22 (46,8%, CI 95% [31,9-61,7]) pacienți; 5 (10,6%) pacienți cu VS intracanalicular, 8 (17%) pacienți cu VS stadiul I, 7 (14,9%) pacienți cu VS stadiul II și 2 (4,2%) pacienți cu VS stadiul III.

Hipoestezia sau parestezia la nivelul capului și feței a fost menționată de 10 (21,3%, CI 95% [10,6-34]) pacienți; 3 (6,4%) pacienți cu VS intracanalicular, 3 (6,4%) pacienți cu VS stadiul I, 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul II și 3 (6,4%) pacienți cu VS stadiul III.

Tremorul mușchilor feței a fost menționat de 14 (29,8%, CI 95% [17-42,6]) pacienți. Acesta a fost prezent la 2 (4,2%) pacienți cu VS intracanalicular, inclusiv unul la nivelul obrazului, pleoapelor și buzelor din partea localizării VS. La pacienții cu VS stadiul I, tremorul a fost prezent la 6 (12,8%) pacienți; unul cu tremorul buzelor și obrazului, iar ceilalți 5 pacienți doar a pleoapelor pe partea afectată. La pacienții cu VS stadiul II, tremorul mușchilor feței a fost prezent în 5 (10,6%) cazuri; unul cu tremor la obraz, pleoape și buze și altul doar la pleoape. La pacienții cu VS stadiul III, acesta a fost prezent într-un singur caz, fiind implicate obrazul, pleoapele și buzele. Este de remarcat faptul că tremorul mușchilor feței în cazul dat a apărut peste 1 an de la stabilirea diagnosticului, în asocieră cu hipoestezie și parestezie la nivelul capului și feței (tabelul 4).

Simptomatologia VS în dependență de creșterea tumorală. 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.

Tabelul 4. Simptomatologia VS la pacienții din lotul general de studiu în funcție de dependența de stadiul tumoral

Simptomele	Lot total, n=47 pacienți		VS Intracanalicular, n=11 pacienți		VS Stadiul I, n=19 pacienți		VS Stadiul II, n=11 pacienți		VS Stadiul III, n=6 pacienți	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Hipoacuzia	44	93,6	11	23,4	16	34	11	23,4	6	12,8
Tinnitusul	39	83	10	21,3	13	27,65	10	21,3	6	12,8
Senzația de cap greu	23	48,9	7	14,9	9	19,1	5	10,6	2	4,2
Cefaleea	37	78,7	10	21,3	15	31,9	8	17	4	8,4
Vertijul	32	68,1	9	19,1	12	25,5	8	17	3	6,4
Dereglarea coordonării	18	38,3	5	10,6	6	12,7	5	10,6	2	4,2
Dezechilibrul	22	46,8	5	10,6	8	17	7	14,9	2	4,2
Hipoestezia sau parestezia la nivelul capului și feței	10	21,3	3	6,4	3	6,4	1	2,1	3	6,4
Tremorul mușchilor feței	14	29,8	2	4,2	6	12,8	5	10,6	1	2,1

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 3).

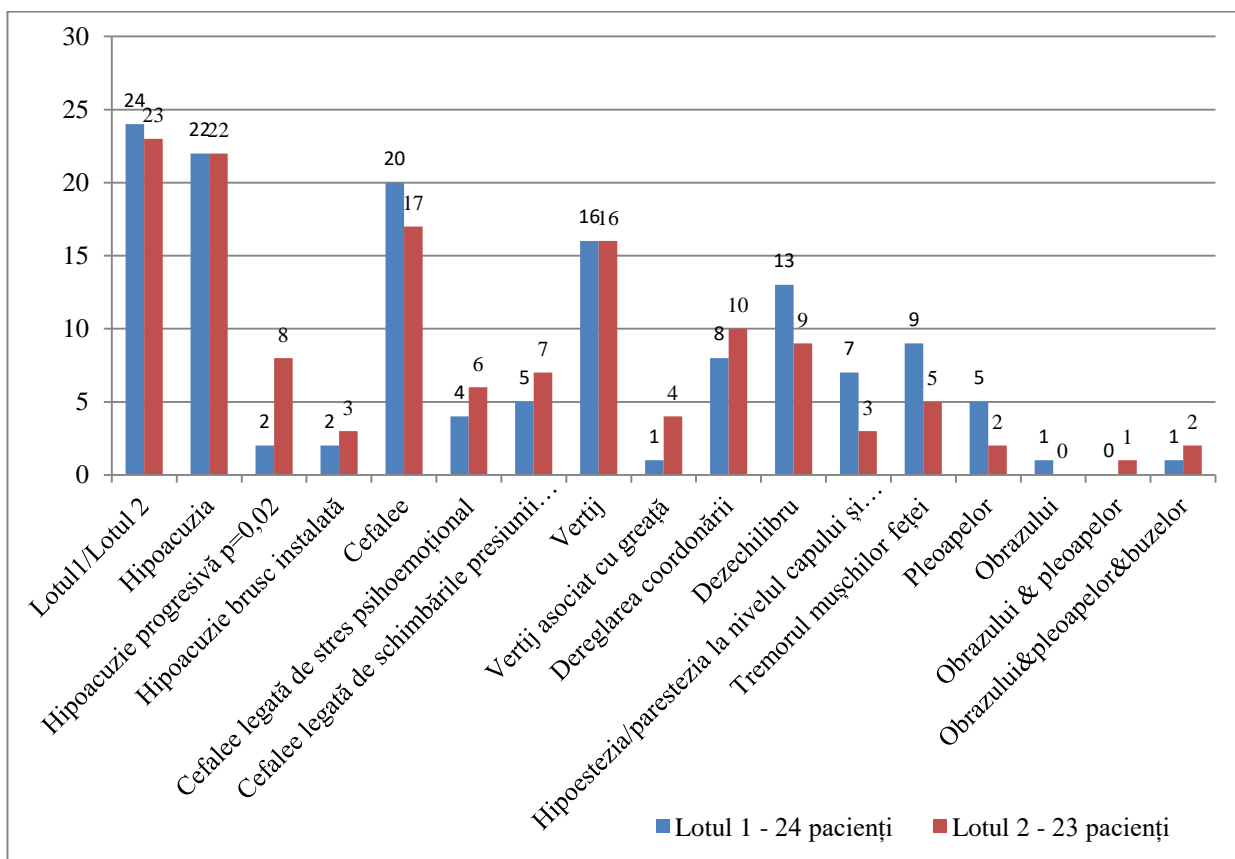


Figura 3. Simptomatologia VS în loturile 1 și 2 de studiu în funcție de absența sau prezența creșterii tumorale, abs.

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. Conform clasificării AAO-HNS a hipoacuziei, hipoacuzia clasa A a fost prezentă la 5 (10,6%, CI 95% [2,1-19,1]) pacienți: câte 2 (4,2%) pacienți cu VS intracanalicular și VS stadiul I și un pacient (2,1%) cu VS stadiul III. Hipoacuzia clasa B a fost prezentă la 11 (23,4%, CI 95% [12,8-36,2]) pacienți: câte 2 (4,2%) pacienți cu VS intracanalicular, VS stadiul I și stadiul II și 4 (8,4%) pacienți cu VS stadiul III. Hipoacuzia clasa

C a fost prezentă la 10 (21,3%, CI 95% [8,6-34]) pacienți: 1 (2,1%) pacient cu VS intracanalicular, 5 (10,6%) pacienți cu VS stadiul I și 4 (8,5%) pacienți cu VS stadiul II. Hipoacuzia clasa D a fost depistată la 11 (23,4%, CI 95% [10,7-34]) pacienți: 3 (6,4%) pacienți cu VS intracanalicular, 4 (8,4%) pacienți cu VS stadiul I și 5 (10,6%) pacienți cu VS stadiul II. Cofoză a fost prezentă la 7 (14,9%, CI 95% [4,3-25,5]) pacienți: câte 3 (6,4%) pacienți cu VS intracanalicular și VS stadiul I și un pacient (2,1%) cu VS stadiul III. Auzul normal a fost prezent la 3 (6,4%, CI95% [0-14,9]) pacienți cu VS stadiul I (tabelul 5).

Tabelul 5. Nivelul de hipoacuzie în funcție de stadiul tumoral la pacienții din lotul general de studiu conform clasificării AAO-HNS

Nivelul de hipoacuzie	Lot total, n=47 pacienți		VS intracanalicular, n=11 pacienți		VS Stadiul I, n=19 pacienți		VS Stadiul II, n=11 pacienți		VS Stadiul III, n=6 pacienți	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Clasa A	5	10,6	2	4,2	2	4,2	-	-	1	2,1
Clasa B	11	23,4	3	6,4	2	4,2	2	4,2	4	8,4
Clasa C	10	21,3	1	2,1	5	10,6	4	8,4	-	-
Clasa D	11	23,4	2	4,2	4	8,5	5	10,6	-	-
Cofoză	7	14,9	3	6,4	3	6,4	-	-	1	2,1
Auz normal	3	6,4	-	-	3	6,4	-	-	-	-

Conform creșterii tumorale, hipoacuzia de clasa A a fost prezentă la 5 (10,6%) pacienți din lotul 2 de studiu. 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 (figura 4). Analiza datelor audiometrice nu a relevat diferențe statistice semnificative între cele două loturi de studiu ($p > 0,05$).

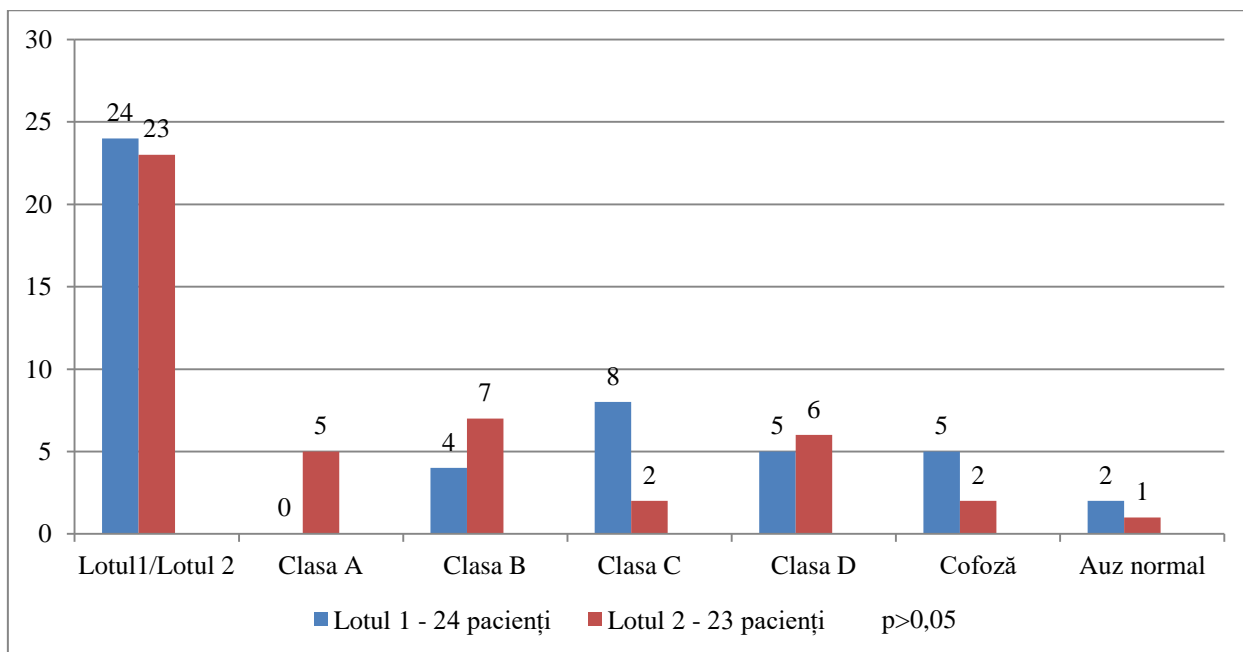


Figura 4. Nivelul de hipoacuzie al pacienților din lotul 1 comparativ cu cel al pacienților din lotul 2 de studiu conform clasificării AAO-HNS, abs.

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. Sindromul vestibular de gradul I a fost determinat la 2 (4,3%, CI 95% [0-10,6]) pacienți: 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul II și 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul III. Sindromul vestibular de gradul I-II a fost diagnosticat la 9 (19,1%, CI 95% [8,5-29,8]) pacienți: 1 (2,1%) pacient cu VS intracanalicular, 7 (14,9%) pacienți cu VS stadiul I și 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul II. Sindromul vestibular de gradul II a fost determinat la 23 (48,9%, CI 95% [36,2-63,8]) pacienți: 7 (14,9%) pacienți cu VS intracanalicular, la 8 (17%) pacienți cu VS stadiul I, la 6 (12,7%) pacienți cu VS stadiul II și la 2 (4,3%) pacienți cu VS stadiul III. Sindromul vestibular de gradul II-III a fost observat la 4 (8,5%, CI 95% [2,1-17]) pacienți: 3 (6,4%) pacienți cu VS

intra canalicular și la 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul I. Sindromul vestibular de gradul III a fost determinat la 4 (8,5%, CI 95% [2,1-17]) pacienți: 2 (4,3%) pacienți cu VS stadiul I, 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul II și 1 pacient (2,1%) cu VS stadiul III. Funcția vestibulară periferică redusă a fost prezentă la 3 (6,4%, CI 95% [0-14,9]) pacienți: 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul III, iar la 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul II aceasta a fost bilaterală. La 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul I a fost prezentă o hiporeflexie labirintică. Agravarea sindromului vestibular a fost prezentă la 5 (10,6%, CI 95% [2,1-21,3]) pacienți: 1 (2,1%) pacient cu VS intra canalicular, 2 (4,3%) pacienți cu VS stadiul I, 1 (2,1) pacient cu VS stadiul II și 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul III (tabelul 6).

Tabelul 6. **Rezultatele vestibulometriei la pacienții din lotul general de studiu în funcție de stadiul tumoral**

Sindromul vestibular	Lot total, n=47 pacienți		VS Intra canalicular, n=11 pacienți		VS Stadiul I, n=19 pacienți		VS Stadiul II, n=11 pacienți		VS Stadiul III, 6 pacienți	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Gradul I	2	4,3	-	-	-	-	1	2,1	1	2,1
Gradul I-II	9	19,1	1	2,1	7	14,9	1	2,1	-	-
Gradul II	23	48,9	7	14,9	8	17	6	12,7	2	4,3
Gradul II-III	4	8,5	3	6,4	1	2,1	-	-	-	-
Gradul III	4	8,5	-	-	2	4,3	1	2,1	1	2,1

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 II 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 5).

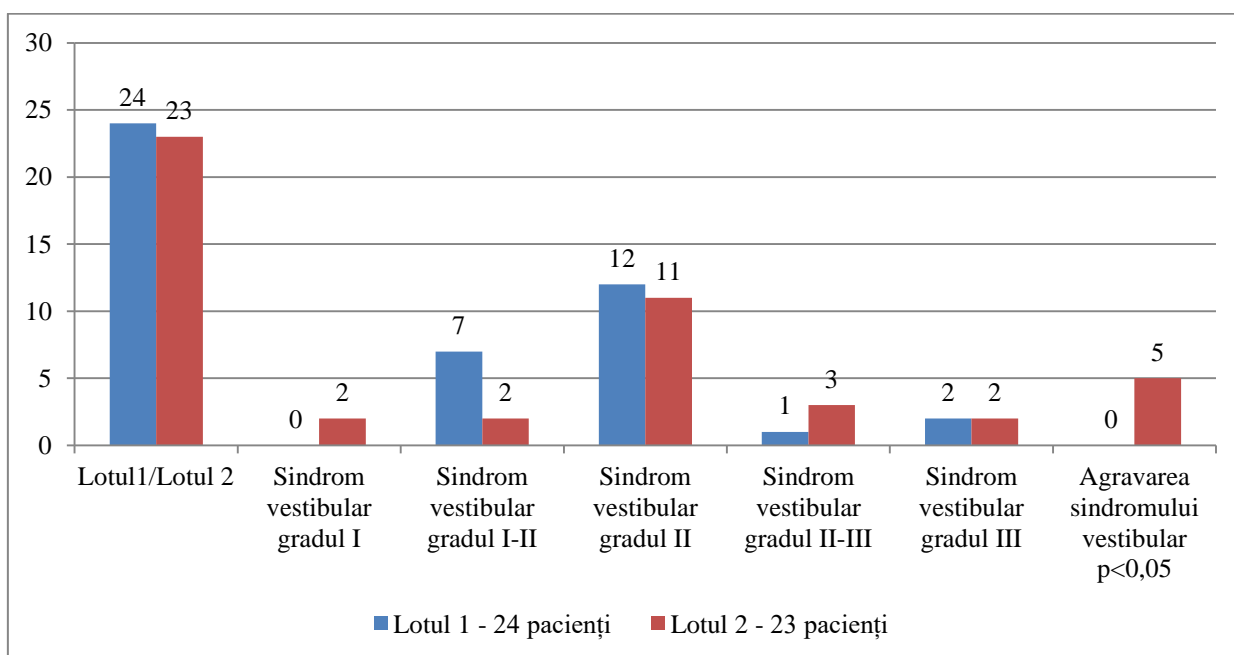


Figura 5. **Rezultatele vestibulometriei în funcție de creșterea tumorală în loturile 1 și 2 de studiu, abs.**

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 (tabelul 7).

Tabelul 7. Valorile creșterii tumorale în mm la pacienții din lotul 2 de studiu

Durata Nr. pacienți	6 luni	1 an	3 ani	4 ani	5 ani	6 ani
1.	2	0,4x0,8x2,3	1,8x3,3x2,8	5x5	10x2	2x2,5
2.	3,6x1,4	1,3x1,5x1,8	6,4x9,2x3,9	3,5x4,8x4,2		
3.	0x1,5x1,7	4x2x3,6	10,3x9,5x8,2			
4.	2,3x0,7x0	11,4x3,5x3,2				
5.	5	2,5x2,5x0,8				
6.		5,6x7,5x4,5				
7.		14x5x5,75				
8.		4x2x2,2				
9.		0,9x4x0,6				
10.		10x6x8				
11.		0,8x5x0,5				

Tempoul de creștere tumorală la fiecare pacient inclus în lotul 2 de studiu a fost diferit. Cu toate acestea, la cei 11 pacienți care au fost monitorizați timp de un an, creșterea tumorală a fost, în medie, de 3,5 mm/an. Creșterea tumorală de la stadiul 0 (intra canalicular) la stadiul I s-a determinat la 4 (8,5%) pacienți. Creșterea tumorală de la stadiul 0 la stadiul I, de la stadiul I la stadiul II și de la stadiul II la stadiul III a fost stabilită la câte 2 (4,2%) pacienți (figura 7). În cazul a 7 pacienți, imaginile RMN nu au fost disponibile pentru studiu din cauza lipsei acestora. Pentru acești pacienți, au fost disponibile doar concluziile de diagnostic ale examenului RMN: 5 cazuri din lotul 1 de studiu și 2 cazuri din lotul 2 de studiu.

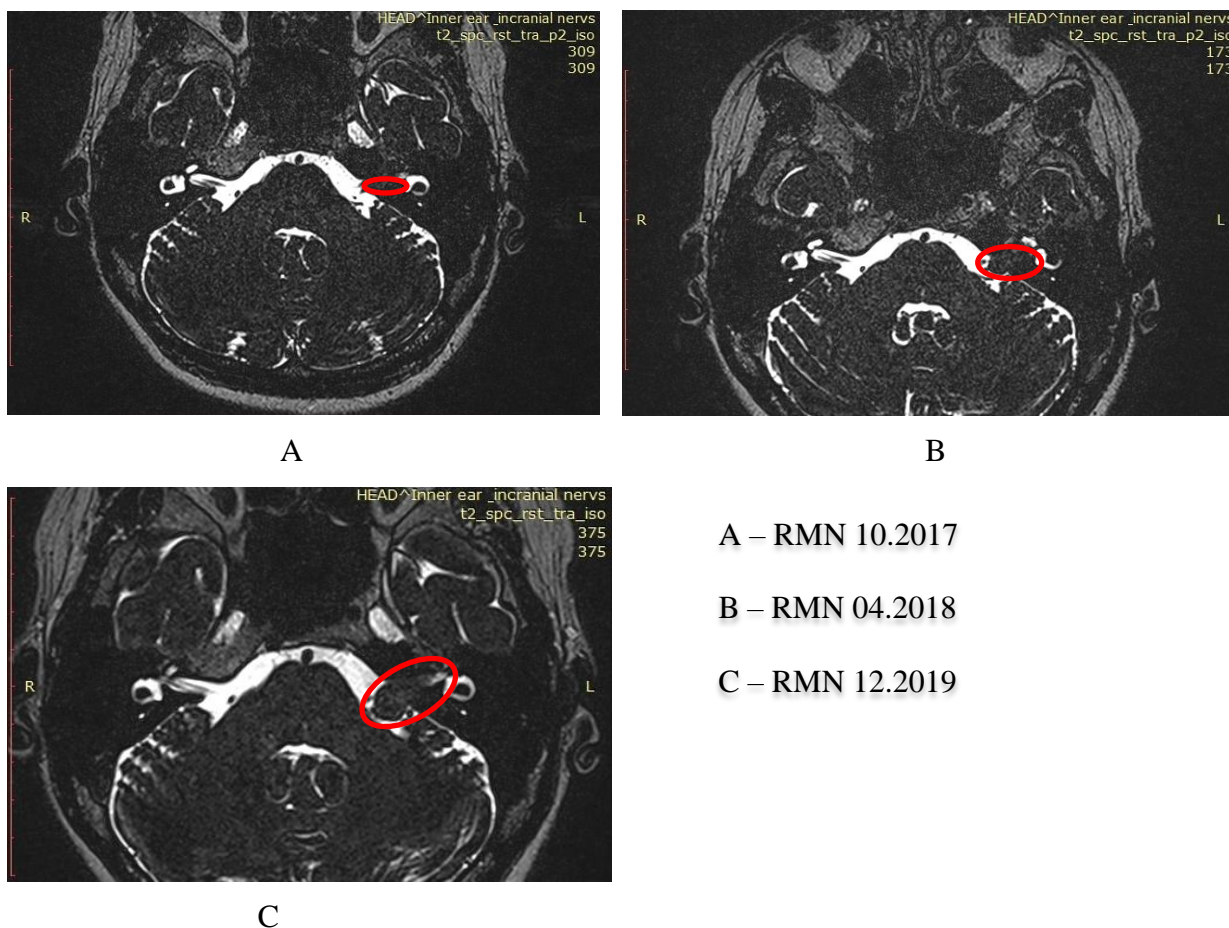


Figura 7. Imaginile RMN în regim T2 la o pacientă din lotul 2 de studiu, diagnosticată cu VS pe stânga, la care a fost stabilită creșterea tumorală.

Localizarea VS în CAI. Analiza detaliată a imaginilor în diferite secvențe ale RMN, a relevat următoarele: localizarea VS în porțiunea medială a CAI a fost prezentă în 34 (72,3%, CI 95% [59,6-85,1]) de cazuri, în porțiunea laterală a CAI în 21 (44,7%, CI 95% [31,9-59,6]) de cazuri, iar CAI a fost ocupat complet de tumoră în 17 (36,2%, CI95% [23,4-48,9]) cazuri. În lotul 1 de studiu, porțiunea medială a CAI a fost ocupată de tumoră în 16 (34%) cazuri, porțiunea laterală a CAI în 11 (23,4%) cazuri, iar CAI a fost ocupat complet de tumoră în 8 (17%) cazuri. În lotul 2 de studiu, VS a fost prezent în porțiunea medială a CAI în 18 (38,2%) cazuri, în porțiunea laterală a CAI a VS fost prezent în 10 (21,3%) cazuri, iar într-un caz acesta a crescut din lateral spre medial cu ocuparea completă a CAI. Conform testului Chi-Square Pearson, nu s-a stabilit o diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$).

Localizarea VS intracanalicular în CAI. În lotul I de studiu, la pacienții cu VS intracanalicular tumora a fost prezentă în porțiunea laterală a CAI (lângă urechea internă) și în porțiunea medială a CAI (lângă UPC) în câte 2 (4,2%) cazuri, iar tumora a ocupat complet CAI în 3 (6,4%) cazuri. 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 8).

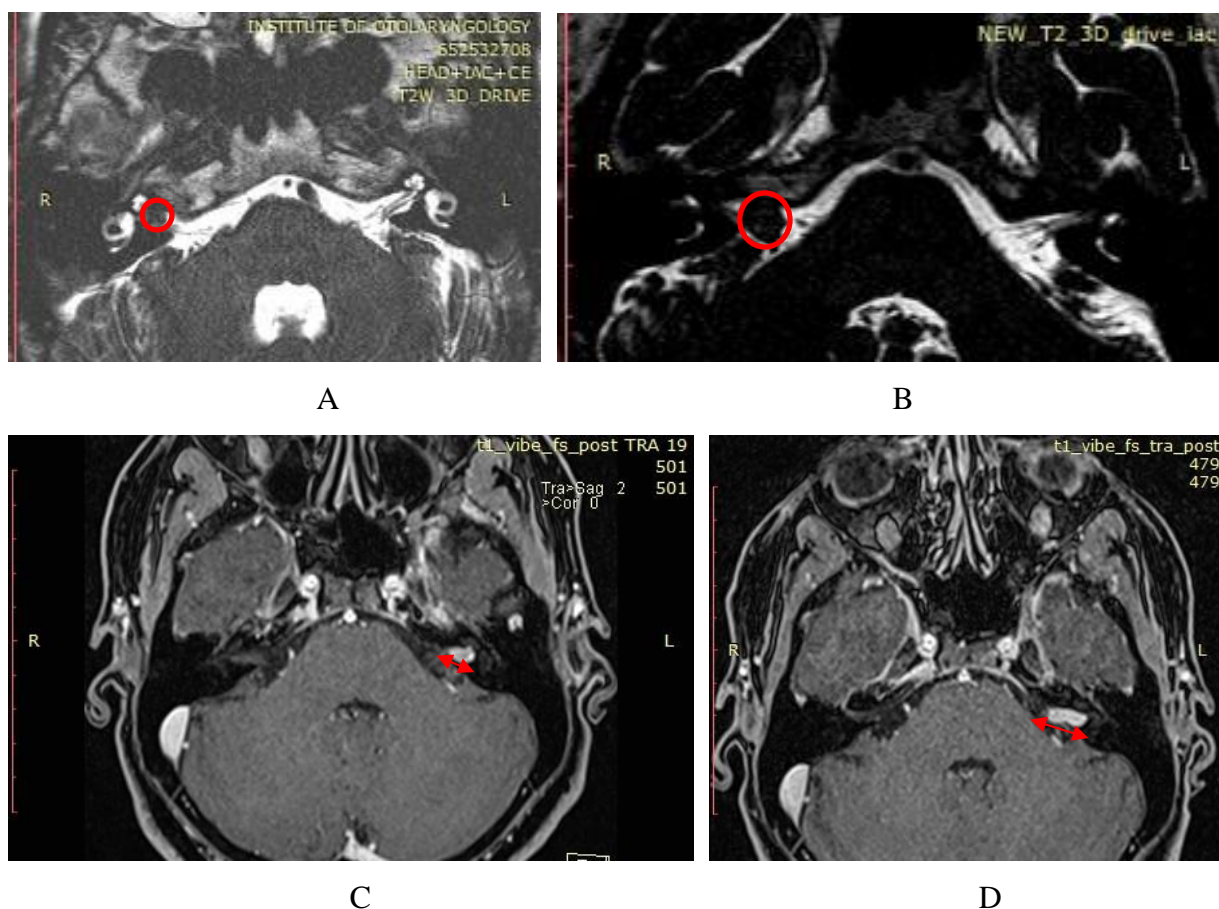


Figura 8. Imagini RMN care prezintă localizarea VS în CAI: A & B - imagini în regim T2 la care se vizualizează VS în porțiunea medială și laterală a CAI pe dreapta; C & D - imagini în regim T1 cu contrast ale unui pacient din lotul 2 de studiu la care VS a crescut din lateral spre medial cu ocuparea completă a CAI pe stânga.

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. 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 (figura 9, 10). Aceste date, de asemenea, nu au fost

semnificative din punct de vedere statistic ($p > 0,05$).

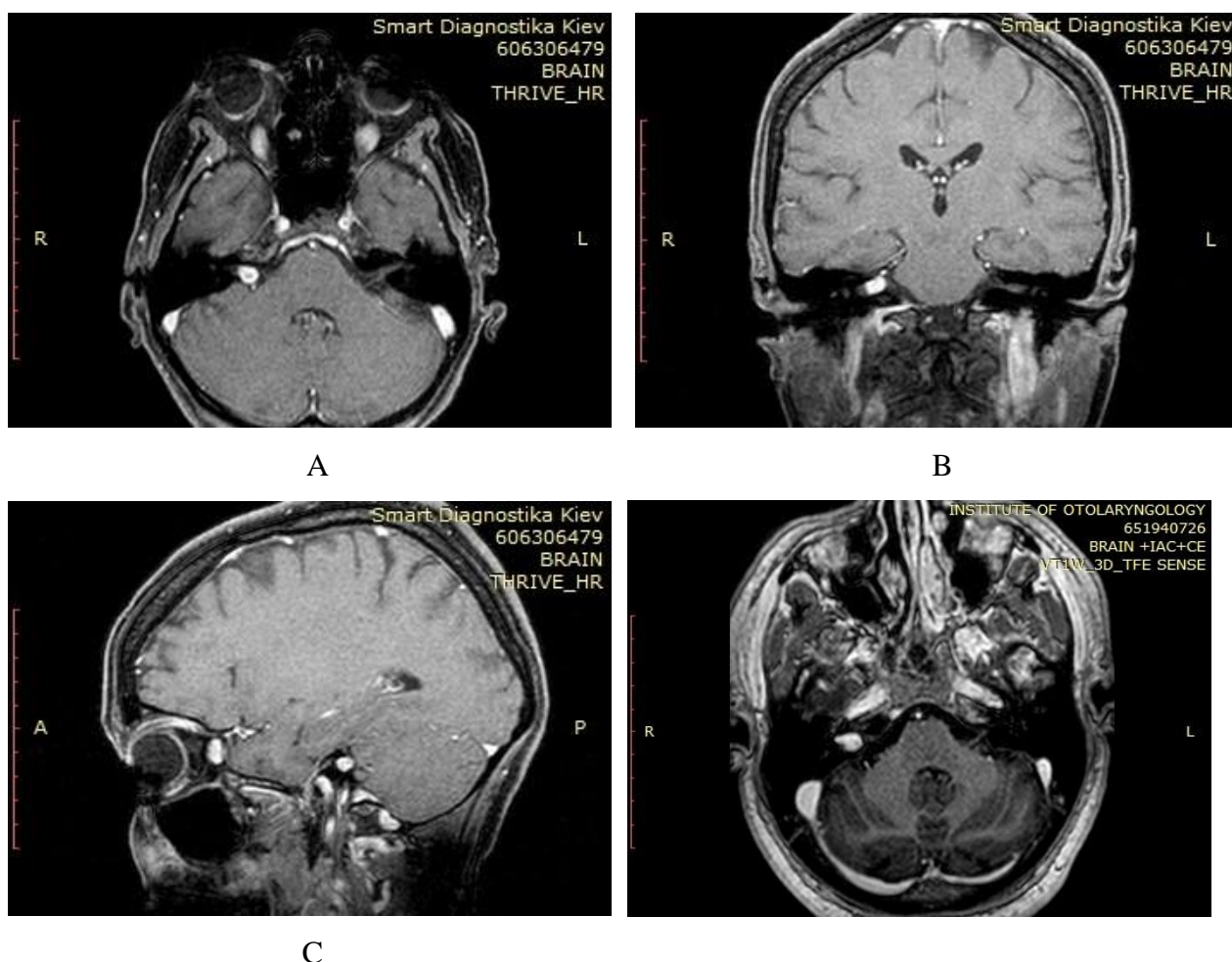


Figura 9. Imagini RMN cu contrast la care se vizualizează prezența VS drept cu dilatarea medială a CAI: A - proiecție axială; B - proiecție coronară; C - proiecție sagitală și dilatarea laterală a CAI: D - proiecție axială.

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 11).

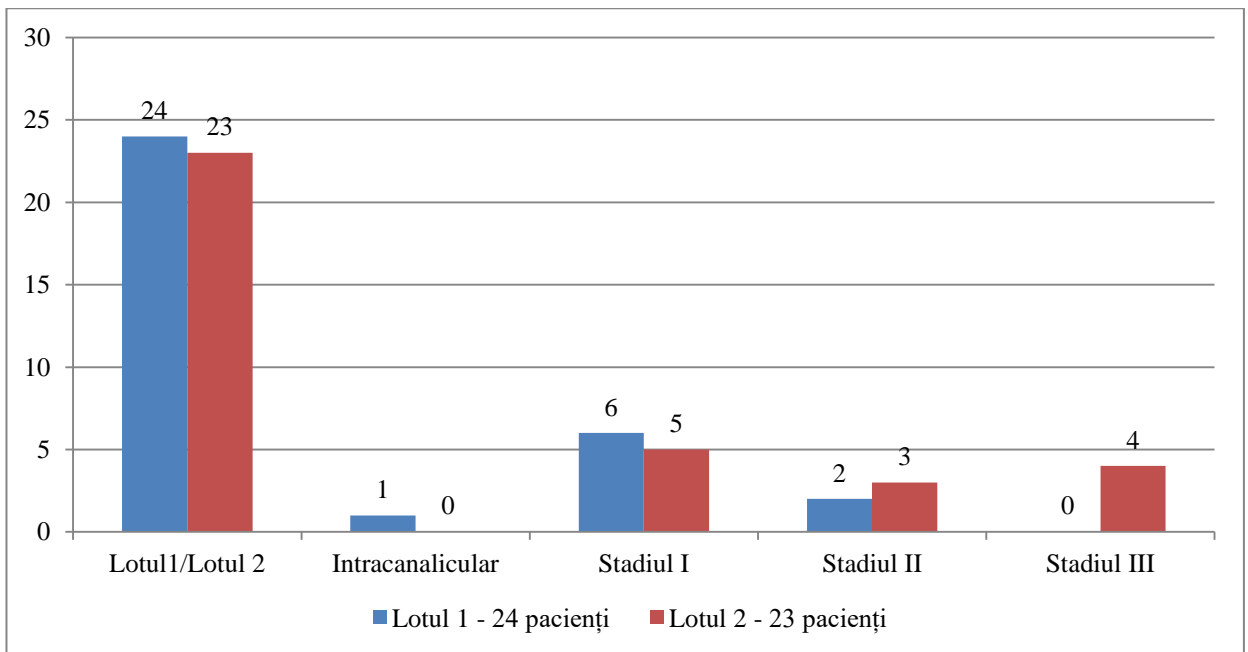
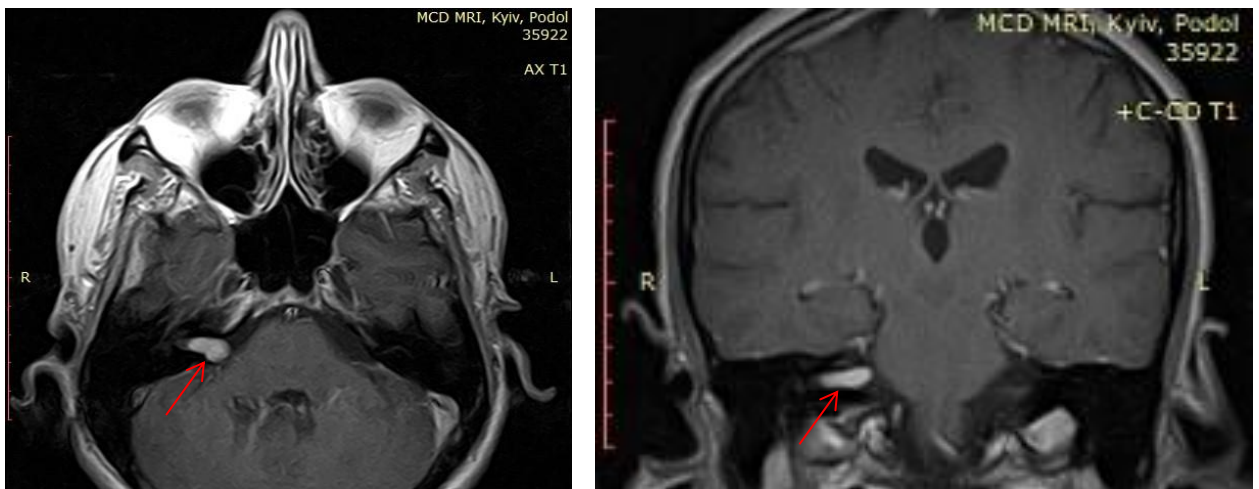


Figura 10. Dilatarea medială a CAI la pacienții cu VS stadiul I, II și III din loturile 1 și 2 de studiu, abs.



A

B

Figura 11. 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 12). 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 12, 13).

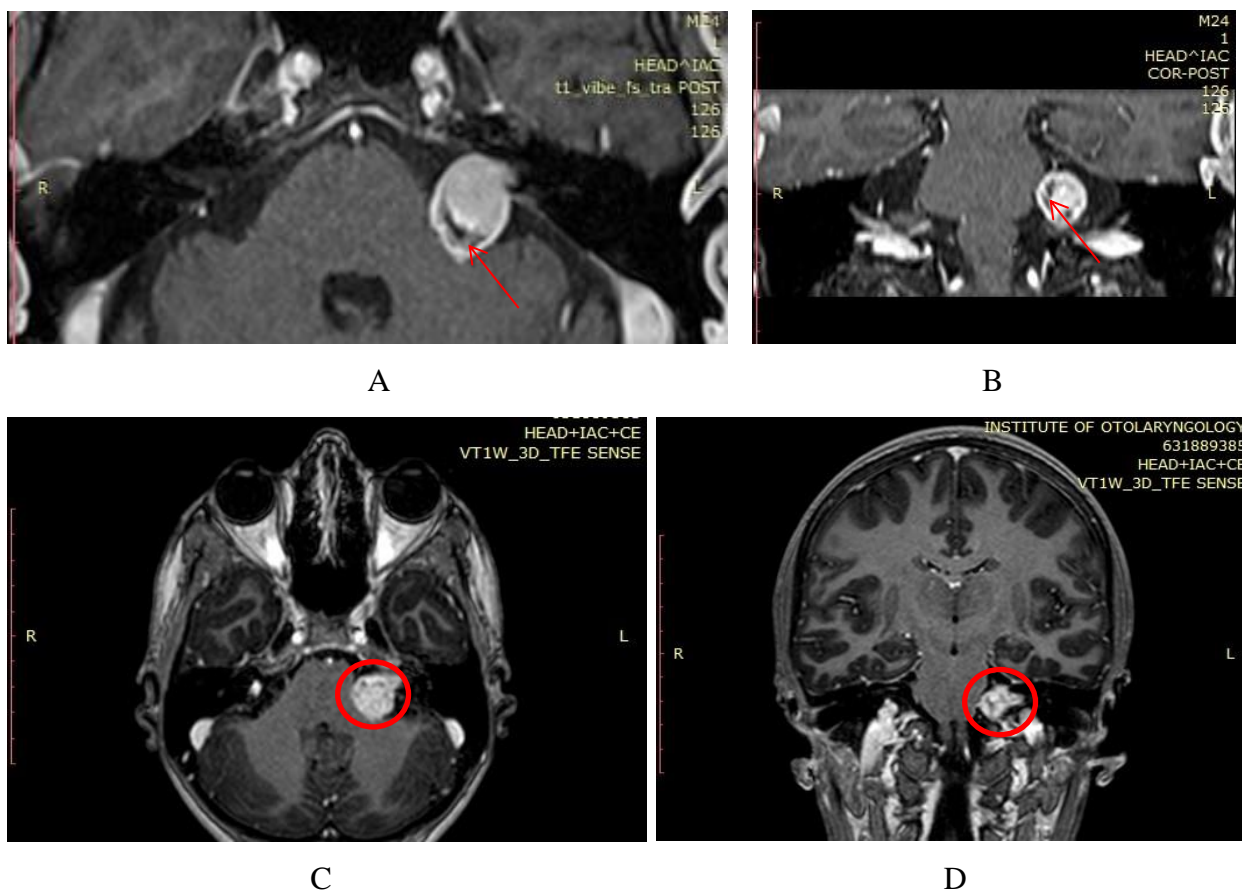


Figura 12. Imagini RMN în regim T1 cu contrast care relevă: A, B - aspect chistic al tumorii la un pacient cu VS stadiul II; C, D - tumoră de tip chistic sub aspectul „conului de înghețată” la un pacient cu VS stadiul III.

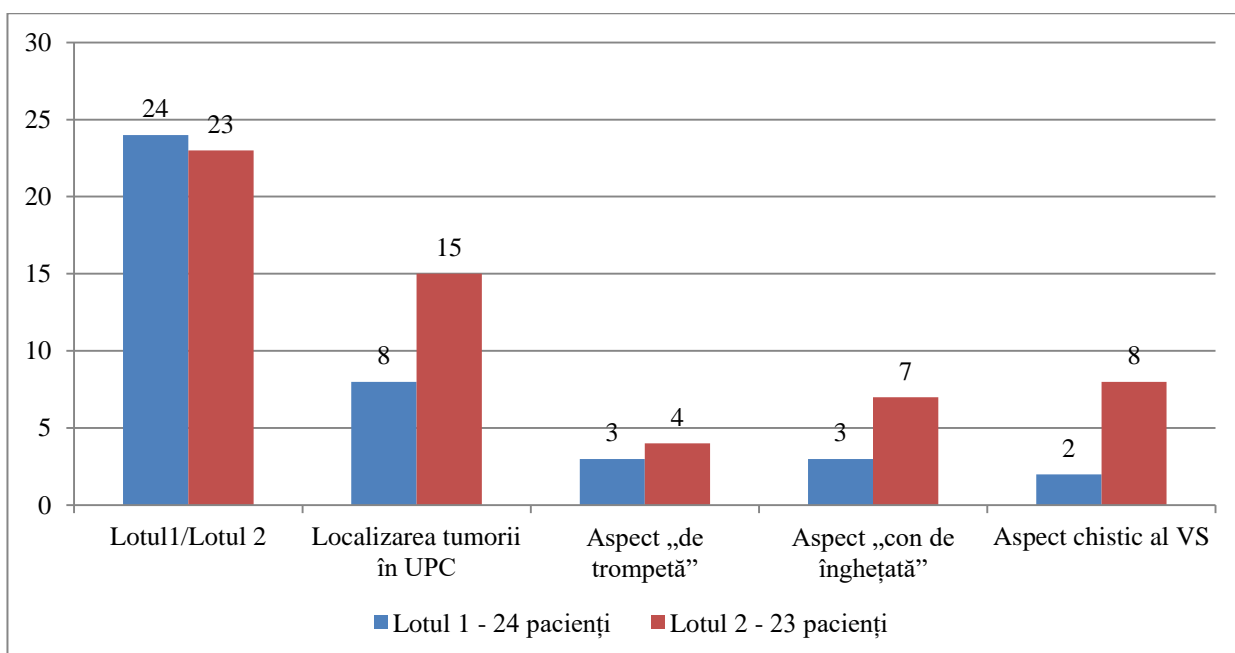


Figura 13. Localizarea și aspectul tumoral al VS pe imaginile RMN la pacienții din ambele loturi de studiu, abs.

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 1β , 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- 1β 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 (tabelul 8).

Tabelul 8. Numărul de pacienți în funcție de stadiul tumoral la care au fost incluși în studiul imunologic

Clasificarea House	Total , n=40 pacienți									
	VEGF		TGF-1 β		IgA		IgM		CEA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stadiul 0	8	20	10	25	8	20	7	17,5	3	7,5
Stadiul I \leq 10mm	16	40	16	40	16	40	2	5	13	32,5
Stadiul II \leq 20mm	8	20	8	20	8	20	3	7,5	8	20
Stadiul III \leq 30mm	6	15	6	15	6	15	6	15	5	12,5

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]. În lotul 1 de studiu, acest factor a fost determinat la 19 pacienți (79,2%): 6 pacienți cu VS intracanalicular, 10 pacienți cu VS stadiul I și 3 pacienți cu VS stadiul II. Media valorilor VEGF în lotul 1 de studiu a fost de 230,67 ng/ml, CI 95% [154,32-307,03]. În lotul 2 de studiu, VEGF a fost determinat la 19 pacienți (82,6%): 2 pacienți cu VS intracanalicular, 6 pacienți cu VS stadiul I, 5 pacienți cu VS stadiul II și 6 pacienți cu VS stadiul III. Media valorilor în acest lot 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 (Tabelul 9). 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 statistice 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]. În lotul 1 de studiu, nivelul TGF-1 β a fost determinat la 21 de pacienți (87,5%): 8 pacienți cu VS intracanalicular, 10 pacienți cu VS stadiul I și 3 pacienți cu VS stadiul II. În lotul II de studiu, acest factor a fost determinat la 19 pacienți (82,6%): 2 pacienți cu VS intracanalicular, 6 pacienți cu VS stadiul I, 5 pacienți cu VS stadiul II și 6 pacienți cu VS stadiul III. 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 (tabelul 9). Din punct de vedere statistic, testul Kruskal-Wallis nu a identificat o diferență semnificativă statistic între lotul de control și loturile de studiu ($p > 0,05$).

Tabelul 9. Concentrația serică a factorilor de creștere VEGF și TGF- β 1 la pacienții cu VS de diferit stadiu în comparație cu grupul de control

Lotul de pacienți	Nr. de cazuri	VEGF, ng/ml	TGF-1β, ng/ml
Control	10	26,3	58,6
Intracanalicular	8/10	237,41	92,34
Stadiul I	16	206,56	87,93
Stadiul II	8	221,27	70,05
Stadiul III	6	290,75	117,23

Din datele prezentate în acest tabel se observă că nivelurile serice ale VEGF și TGF-1 β sunt 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 14).

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

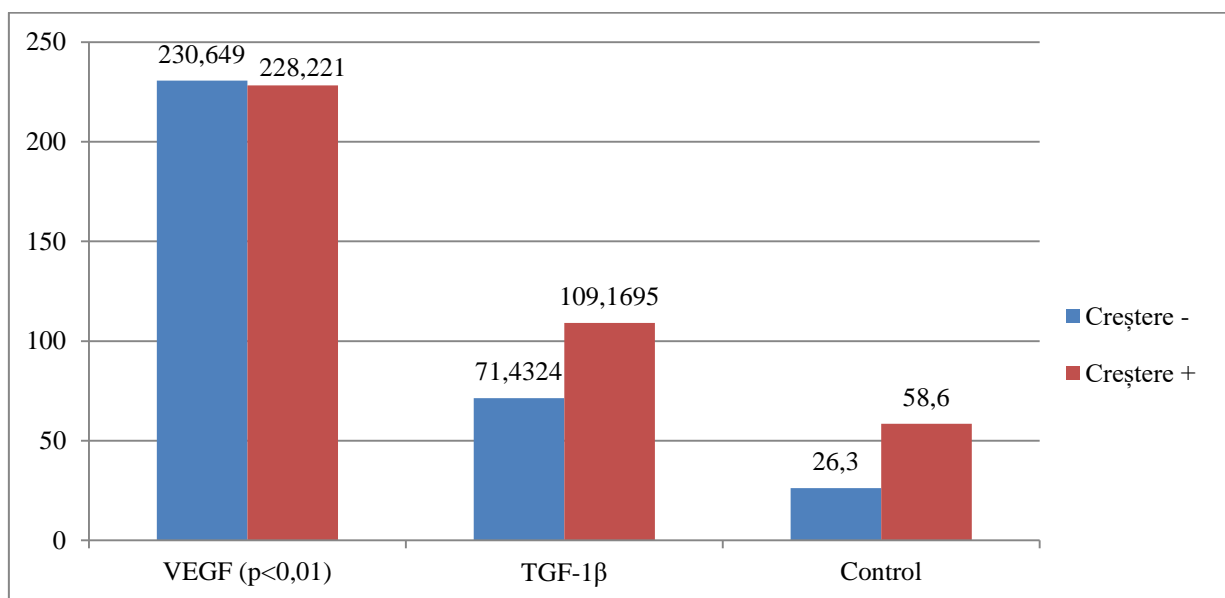


Figura 14. Nivelurile serice ale VEGF și TGF-1 β în funcție de evoluția VS, ng/ml.

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]. În lotul 1 de studiu, valorile IgA au fost stabilite la 19 pacienți: 6 pacienți cu VS intracanalicular, 10 pacienți cu VS stadiul I și 3 pacienți cu VS stadiul II. În lotul 2 de studiu, IgA a fost determinată de asemenea la 19 pacienți: 2 pacienți cu VS intracanalicular, 6 pacienți cu VS stadiul I, 5 pacienți cu VS stadiul II și 6 pacienți cu VS stadiul III. 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]. În lotul 1 de studiu, nivelul IgM a fost determinat la 9 pacienți: 6 pacienți cu VS intracanalicular, 2 pacienți cu VS stadiul I și un pacient cu VS stadiul II. Media valorilor IgM în lotul 1 de studiu a fost 4,96 g/l, CI 95% [2,68-7,23]. În lotul 2 de studiu, IgM a fost determinat la 9 pacienți: 1 pacient cu VS intracanalicular, 2 pacienți cu VS stadiul II și 6 pacienți cu VS stadiul III. Media valorilor IgM 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 (tabelul 10). 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.

Tabelul 10. Concentrația serică a IgM și a IgA la pacienții cu VS de diferit stadiu în comparație cu lotul de control.

Lotul de pacienți	Nr. de cazuri	IgA, g/l	IgM, g/l
Control	10	1,8	1,5
Intracanalicular	8/7	3,58	6,73
Stadiul I	16/2	2,75	4,2
Stadiul II	8/3	2,75	8,11
Stadiul III	6	3,14	5,92

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 15).

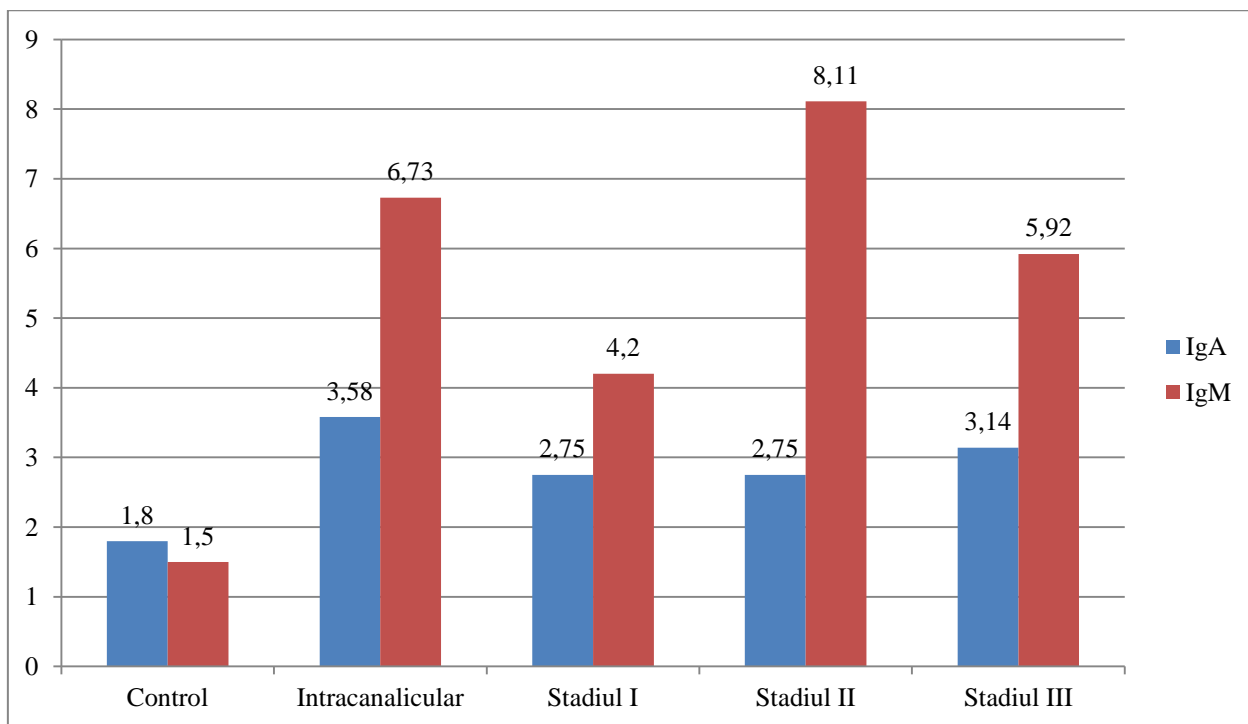


Figura 15. Nivelul seric al IgM și IgA la pacienții cu diferite stadii de VS în comparație cu lotul de control ($p < 0,01$), g/l.

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]. În lotul 1, CEA a fost determinat la 13 pacienți: 2 pacienți cu VS intracanalicular, 8 pacienți cu VS stadiul I și 3 pacienți cu VS stadiul II. În lotul 2, CEA a fost stabilit la 16 pacienți: 1 pacient cu VS intracanalicular, 5 pacienți cu VS stadiul I, 5 pacienți cu VS stadiul II și 5 pacienți cu VS stadiul III. 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 ($p > 0,05$). În pofida acestui fapt, s-a observat că nivelul CEA a fost de de 1,33 ori mai mare în lotul 2 în comparație cu lotul 1 de studiu (figura 16).

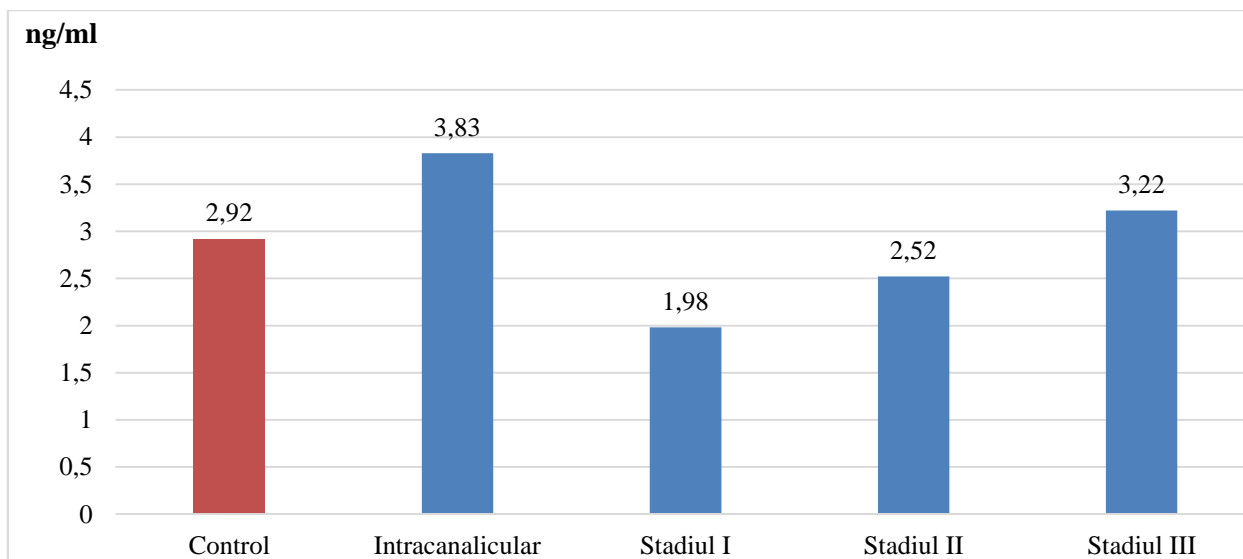


Figura 16. Nivelul seric al CEA la pacienții cu diferite stadii de VS comparativ cu lotul de control ($p > 0,05$), ng/ml.

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 sănatoase:

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, C I95% [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 evalua diferențele între loturi, nu a stabilit diferențe statistic 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, C I95% [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 pentru datele prezentate ($p > 0,05$).

În concluzie, 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 statistic semnificative ($p < 0,01$) în toate loturile de pacienți cu diferit stadiu tumoral comparativ cu lotul de control. 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 ($p < 0,05$). Valorile serice ale CEA în lotul de control au fost mai mari decât în loturile de studiu, iar analiza statistică a acestei citokine nu a evidențiat date semnificative.

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. Pacientul, un bărbat în vârstă de 60 de ani, a fost internat pe 27.09.2021 în cadrul Clinicii de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” pentru o intervenție chirurgicală de implantare cohleară. Din anamneză, pacientul s-a considerat bolnav de peste 10 ani, când a apărut o scădere bilaterală a acuității auditive. În anul 2018, ca urmare a unei scăderi progresive a auzului cu apariția tinitusului la urechea dreaptă (UD), pacientul a fost spitalizat în Clinica Otorinolaringologie a spitalului menționat, unde a beneficiat de tratament conservator complex, care a dus la ameliorarea acuității auditive și diminuarea tinitusului. În aceeași perioadă, pacientul a fost supus unui examen RMN cerebral, însă rezultatele acestuia nu sunt cunoscute. În august 2020, pacientul a suportat o infecție cu virusul SARS COV2, care s-a soldat cu cofoză, tinnitus permanent la UD și agravarea hipoacuziei la urechea stângă (figura 17). Ulterior, a urmat tratament conservativ pentru ameliorarea auzului, dar acesta nu a avut un efect pozitiv.

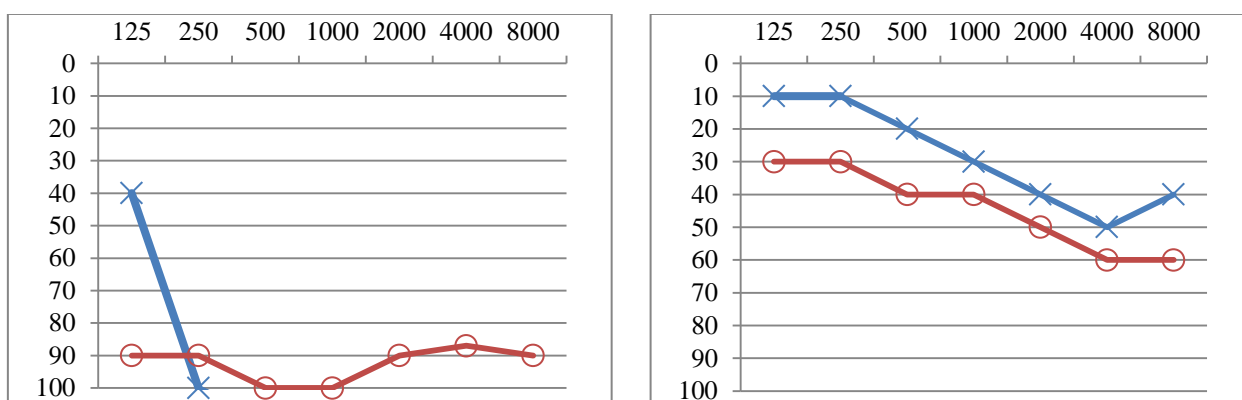
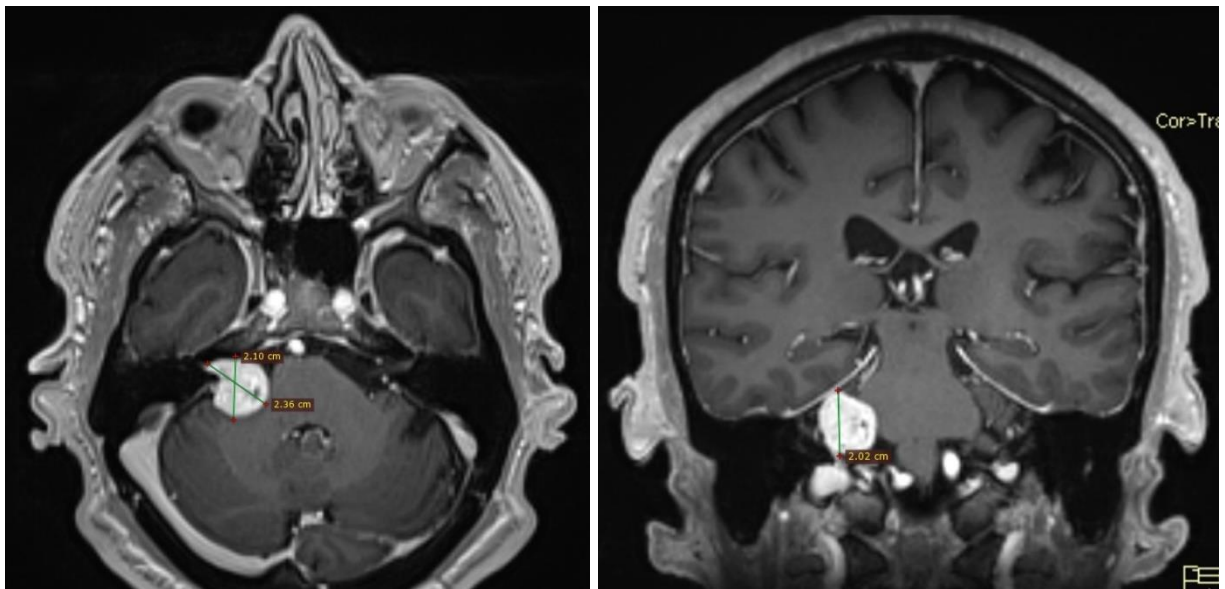


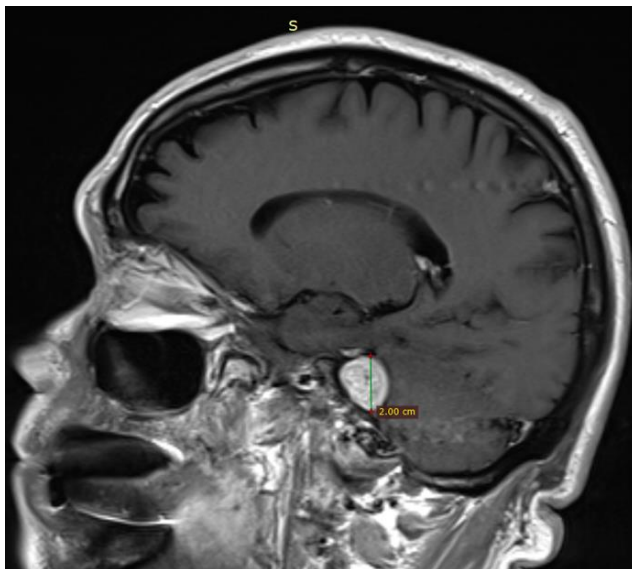
Figura 17. **Rezultatul examenului audiometric - cofoză UD și hipoacuzie neurosenzorială US forma moderată.**

În timpul internării în Clinica de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” pentru pregătirea intervenției de implant cohlear, la data de 30.09.2021, pacientul a fost supus unui examen RMN cerebral cu contrast și examen CT a oaselor temporale. În urma acestor investigații, s-a depistat o formațiune de volum de 23mm/21mm/20mm la nivelul UPC și CAI pe dreapta, care a captat intens substanța de contrast (figura 18).



A

B



C

Figura 18. Formațiune de volum la nivelul UPC și CAI pe dreapta: A - proiecție axială; B - proiecție coronară; C - proiecție sagitală.

Simptomatologie: Pacientul, la momentul examinării, pe lângă hipoacuzia bilaterală, mai prezenta următoarele acuze: tinnitus permanent UD 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.

Ca urmare a investigațiilor efectuate, a fost stabilit diagnosticul de: **Schwanom vestibular al CAI și UPC pe dreapta de gradul III**, conform clasificării House. Stabilirea acestui diagnostic, împreună cu prezența simptomatologiei menționate, a schimbat tactica de tratament: s-a renunțat

la tratamentul chirurgical de implantare cohleară la nivelul UD în favoarea ablației VS prin abord translabirintic.

Astfel, pacientul în intervalul 05.12.2021 - 20.12.2021, a fost internat în cadrul secției de Neurochirurgie spinală a IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” pentru tratament chirurgical al VS. În data de 09.12.2021, pacientul a fost supus intervenției chirurgicale de ablație a VS prin abord translabirintic. Intraoperator, incizia s-a efectuat în formă de semilună retroauriculară pe dreapta, cu decolarea țesutului subcutanat până la nivelul periostului (figura 19).



Figura 19. Imagini intraoperatorii: A - linia inciziei retroauriculare sub formă de semilună; B - decolarea țesutului subcutanat cu păstrarea intactă a periostului.

Periostul a fost incizat sub unghi de 90° cu decolarea acestuia de pe suprafața mastoidei. A urmat efectuarea unei mastoidectomii largite 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 20).

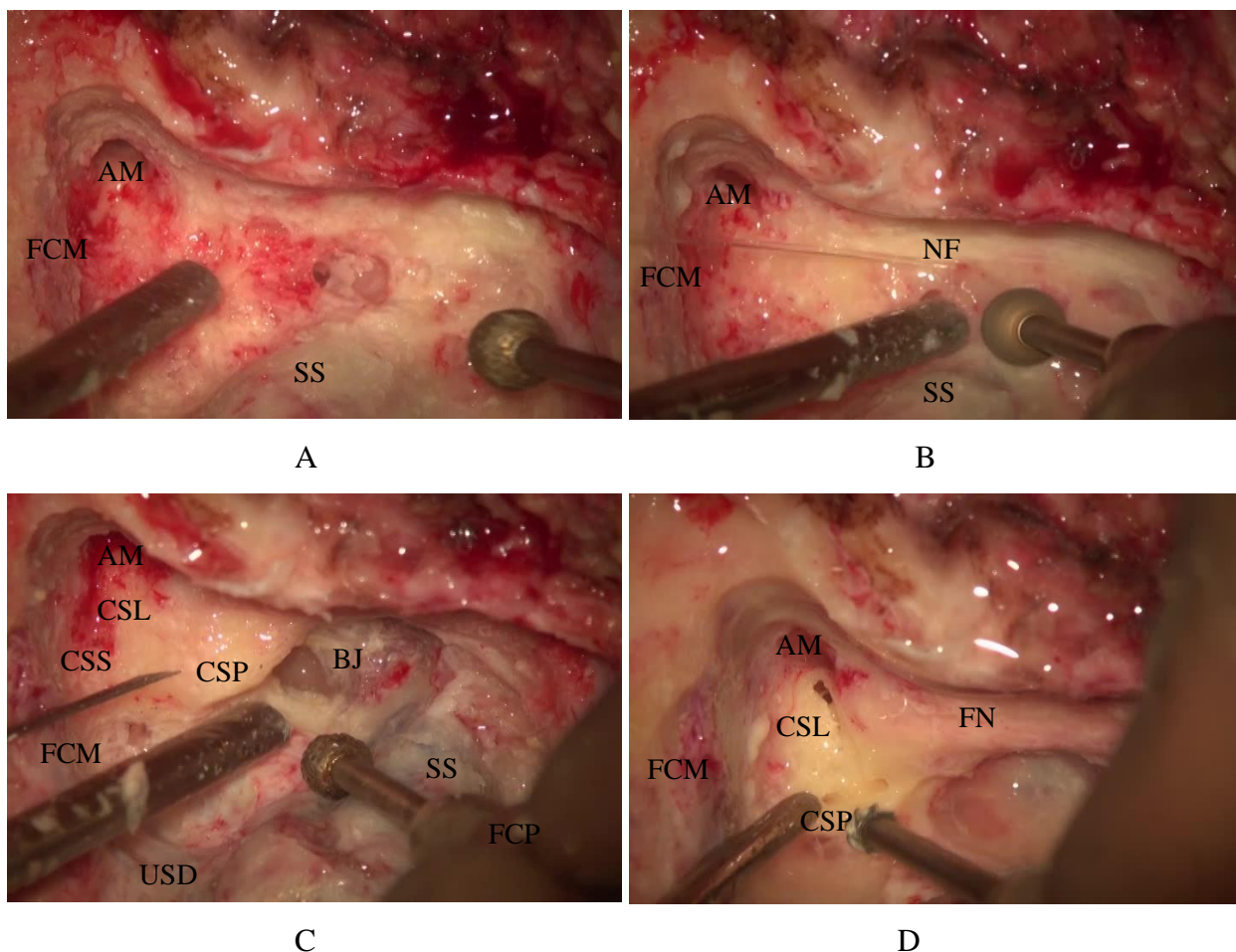
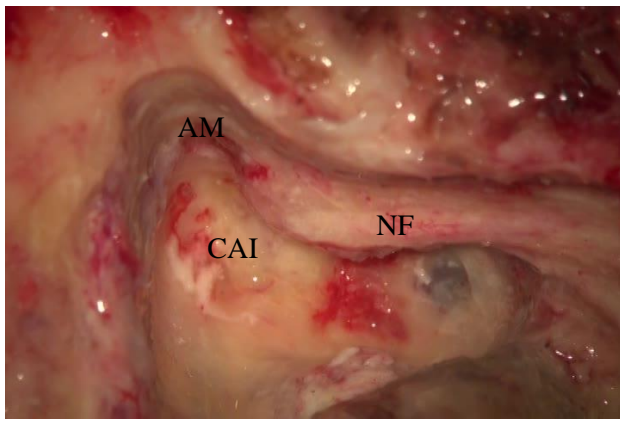
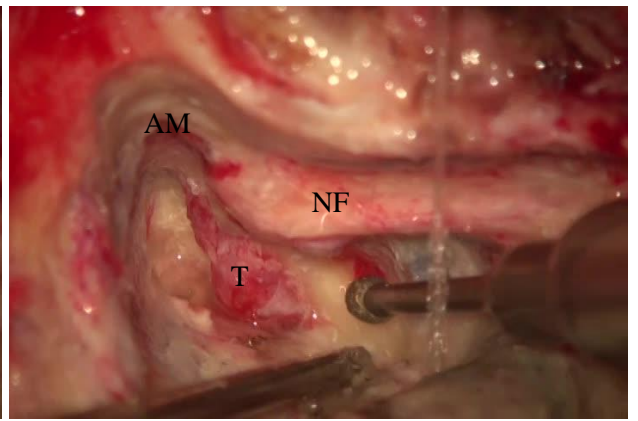


Figura 20. Imagine microscopică la care se vizualizează mastoidectomia cu: A - deschiderea antrumului mastoidian (AM), dezgolirea sinusului sigmoid (SS) și a durei mater la nivelul fosei craniene medii (FCM); B - dezgolirea canalului nervului facial (NF) în segmentul mastoidian; C - dezgolirea canalelor semicirculare lateral (CSL), posterior (CSP), superior (CSS) și a bulbului venei jugulare (BJ); D - deschiderea canalelor semicirculare lateral și posterior.

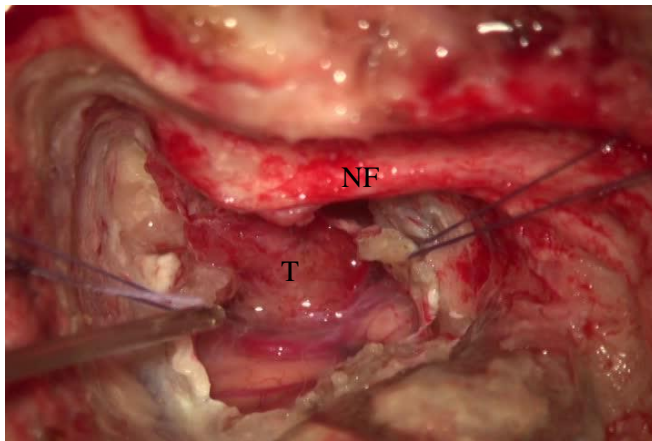
S-a vizualizat CAI și s-a efectuat delimitarea acestuia atât din partea sa laterală, cât și din cea superioară și inferioară. S-a efectuat incizia durei mater la nivelul CAI și al UPC și s-a efectuat ablația tumorii din CAI, după care aceasta a fost înlăturată subtotal din UPC. Ulterior, s-a aplicat 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 21).



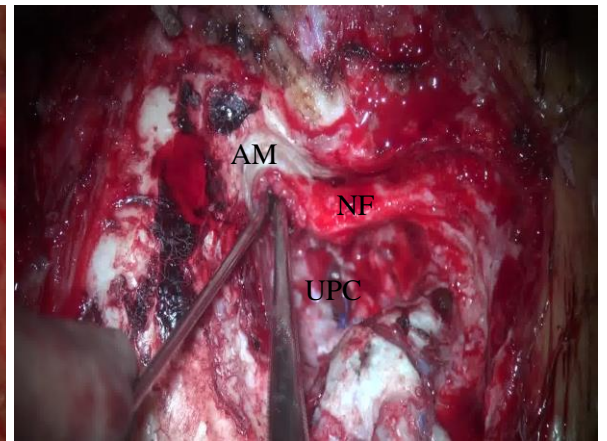
A



B



C



D



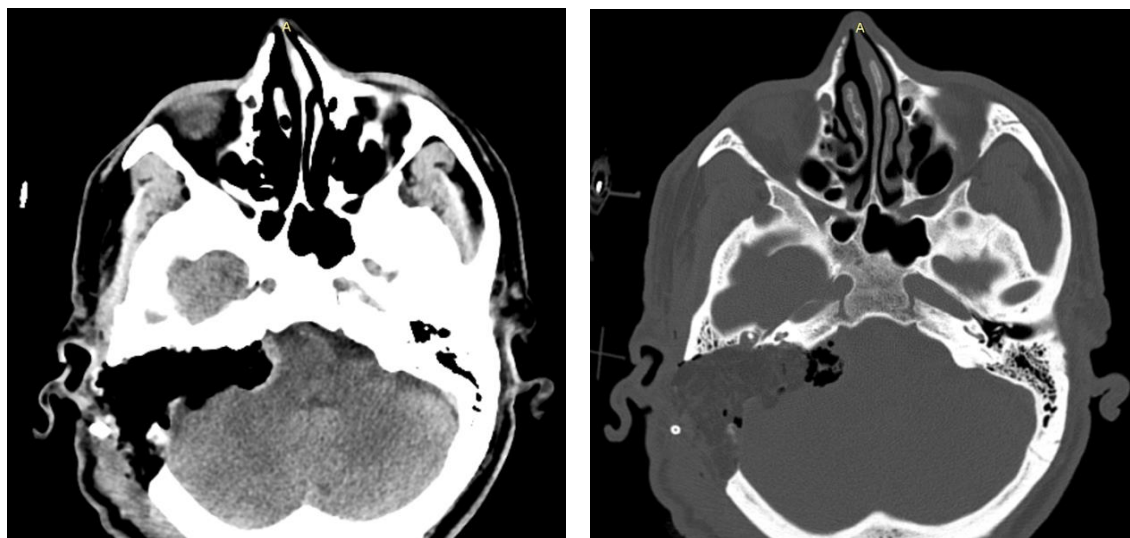
E



F

Figura 21. 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 22).



A

B

Figura 22. 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 23).

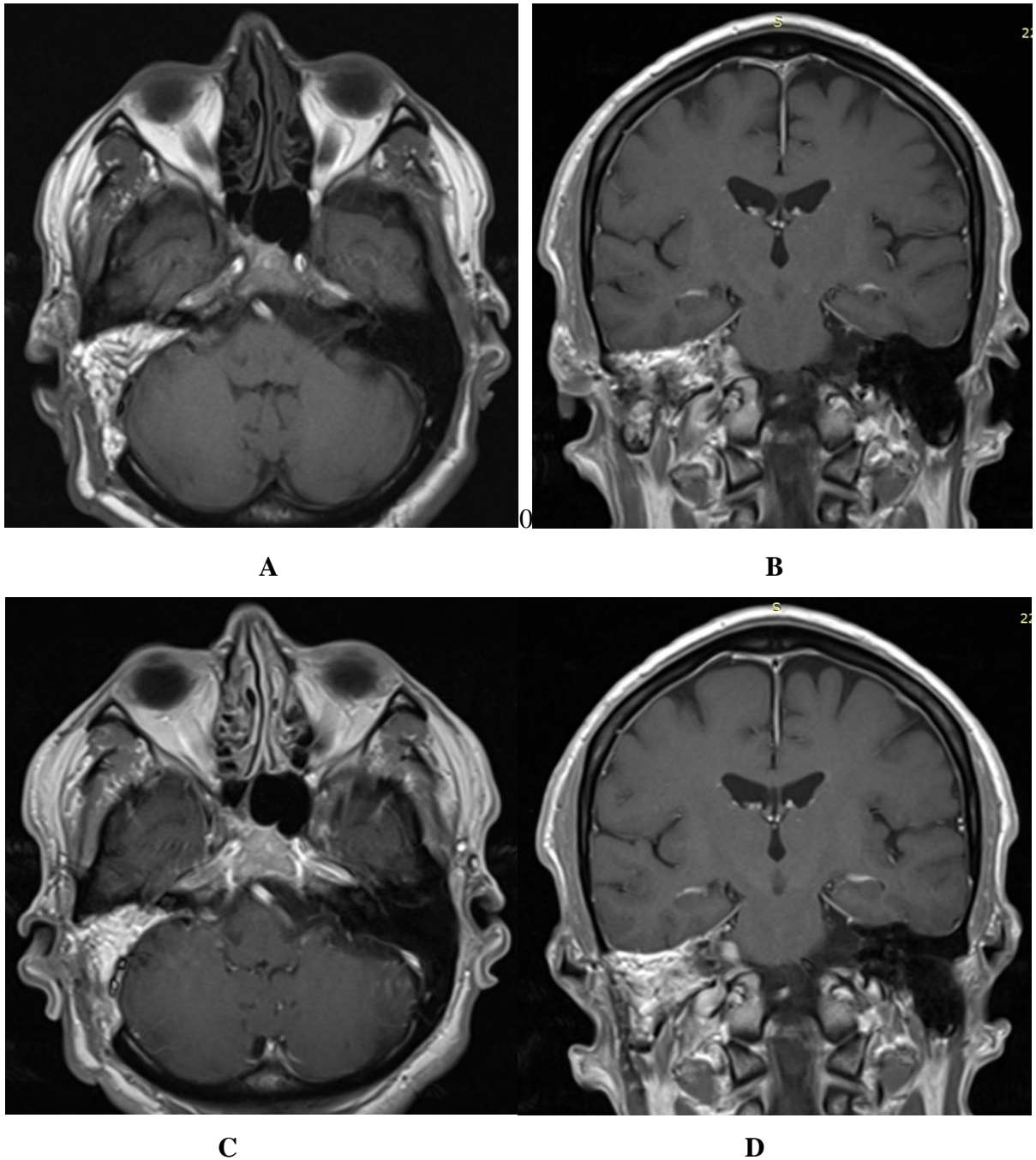


Figura 23. **Imagini RMN cu vizualizarea: UPC 3 luni postoperator A - proiecție axială; B - proiecție coronară; UPC 1 an postoperator C - proiecție axială; D - proiecție coronară.**

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

Concluzie: În Republica Moldova, până în anul 2021, chirurgia VS s-a efectuat exclusiv prin abord retrosigmoidian. Totuși, la sfârșitul anului 2021, a fost efectuată prima intervenție de ablație a VS prin abord translabirintic la IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman. Aceasta a fost realizată la un pacient cu VS stadiul III, cu cofoză pe partea afectată. Intervenția a avut succes și a marcat începutul unei abordări interdisciplinare - în echipă între medicul otorinolaringolog și neurochirurg în tratamentul chirurgical al VS.

5. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Schwanomul vestibular sau neurinomul de acustic este o tumoră benignă localizată la nivelul CAI și/sau UPC, care își are originea din teaca celulelor Schwann ale nervului vestibulocohlear. Este cea mai frecvent întâlnită tumoră de la nivelul UPC [1, 2, 4, 6, 7, 9]. În trecut, până la apariția noilor metode imagistice, precum rezonanța magnetică nucleară, diagnosticul acestei patologii era destul de dificil, iar incidența acesteia era destul de scăzută. În ultimele decenii, datorită utilizării pe scară largă a examenului RMN, incidența VS a crescut, iar dimesiunile tumorale și localizarea acestuia la nivelul UPC, la momentul diagnosticării, s-au redus considerabil [3, 11-13, 15, 102, 109-113, 170-173]. Ca rezultat, o bună parte din tumorile diagnosticate a început a fi monitorizată, având în vedere dimensiunile mici ale VS și prezența simptomatologiei ușoare la mulți dintre pacienții cărora li s-a stabilit acest diagnostic [154-159, 161, 174-180, 184, 185]. Monitorizarea a dezvăluit o evoluție imprevizibilă a acestei maladii: unele tumori nu prezintă creștere pe parcursul mai multor ani, altele se micșorează în dimensiuni, iar altele cresc fulminant doar în decurs de un an sau câteva luni. De asemenea, pacienții diagnosticați cu VS de dimensiuni mari pot avea o simptomatologie ușoară și invers, prezența tumorilor de dimensiuni mici poate cauza apariția unor simptome proeminente [20, 48-57, 154-159, 174-177]. Având în vedere cele menționate, cercetările s-au concentrat tot mai mult asupra factorilor care influențează apariția VS. Se studiază factorii care influențează creșterea tumorală sau pot prezice această creștere pentru a stabili un diagnostic cât mai precoce a VS și a determina evoluția acestuia. De aceste momente depinde managementul VS care constă în aplicarea unei sau altei metode de tratament existente cum ar fi monitoringul, tratamentul radiologic sau cel chirurgical. Astfel, subiectele discutate până în prezent rămân în mare parte neelucidate. În această teză de doctorat, ne-am propus să realizăm *un studiu prospectiv al VS, pentru a stabili particularitățile de evoluție și creștere tumorală și pentru a elabora un algoritm de diagnostic și tratament pentru această patologie.*

Incidența VS, conform celor mai recente date, a crescut în ultimele decenii de la 1 caz la 3-5,2 cazuri la 100.000 populație, variind între 1-5,2 cazuri la 100.000 de persoane în diferite țări [3, 12-16, 206]. În Republica Moldova, incidența VS nu este stabilită oficial. Totuși, conform unui studiu retrospectiv pe care l-am efectuat între anii 2010-2019, în două clinici de Neurochirurgie din țară, au fost tratați chirurgical 65 de pacienți cu VS confirmat histopatologic [204]. În anul 2020 în clinica de Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” se aflau la evidență 6 pacienți diagnosticați cu VS care erau monitorizați prin examen RMN [205]. Având în vedere incidența relativ mică a VS, numărul populației Republicii Moldova cu reședință obișnuită, de aproximativ 2,6 milioane de persoane, conform datelor

prezentate de Biroul Național de Statistică, și numărul mic de pacienți aflați la evidență cu VS în clinica Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, am decis să realizăm studiul prospectiv prezentat în această lucrare în cadrul Departamentului de Microchirurgie și Otoneurochirurgie al Institutului de Otolaringologie „A. I. Kolomiychenko” din Kiev. Analizele imunologice au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Fiziopatologie și Imunologie al aceluiași institut. Cercetările s-au realizat pe baza acordului de colaborare între IP USMF „Nicolae Testemițanu” și Institutul de Otolaringologie „A. I. Kolomiychenko” din Kiev și a acordului de cotutelă între cele două instituții.

Studiul prospectiv a inclus 47 de pacienți adulți diagnosticați primar cu VS, care au fost monitorizați prin examen RMN pe parcursul a cel puțin 6 luni. Lotul general de studiu a fost împărțit în 2 subploturi: lotul 1, cu 24 de pacienți la care nu s-a constatat creștere tumorală, și lotul 2, cu 23 de pacienți la care tumora a fost identificată ca fiind în creștere. De asemenea, până la 40 de pacienți din lotul general au fost supuși unei analize imunologice pentru determinarea factorilor VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM și CEA în serul sanguin. Având în vedere că analiza imunologică nu s-a efectuat la toți pacienții din lotul general, numărul pacienților a variat în dependență 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, format din 10 persoane complet sănătoase. S-a efectuat o analiză comparativă între cele 2 subploturi de studiu. Pentru a determina evoluția VS în stadiu incipient, a fost efectuată o analiză imunologică a pacienților cu VS intracanalicular și de gradul I, care a inclus factorii de creștere și citokinele menționate, fiind constituit din 18 pacienți, împărțiți în 2 subploturi:

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

Ca lot de control au fost selectate 10 persoane complet sănătoase, la care s-au colectat probe sanguine pentru determinarea nivelului factorilor imunologici investigați.

Conform datelor literaturii de specialitate, în ultimele decenii vârsta medie a pacienților la momentul stabilirii diagnosticului de VS a crescut de la aproximativ 50 de ani la 60 de ani și mai mult. Incidența cea mai mare a VS a fost stabilită la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani, cu 18,3 cazuri la 100.000 populație. De asemenea, în pofida simptomatologiei ușoare și a tumorilor de dimensiuni mici, durata bolii de la apariția primelor simptome pînă la stabilirea diagnosticului a scăzut considerabil [11-15, 17, 18, 20-23]. În studiul nostru prospectiv, vârsta pacienților a variat între 21 și 69 de ani, cu o vîrstă medie de 51,36 ani, CI 95% [47,80-54,93], iar mediana a fost de 54 de ani, ceea ce corespunde datelor aduse în literatura de specialitate. Durata bolii de la

apariția primului simptom până la stabilirea diagnosticului a fost mai mică de 2 ani în 59,5% dintre cazuri (28 de pacienți dintr-un total de 47), iar în 40,4% dintre cazuri (19 pacienți) a fost mai mică de un an. Durata bolii mai mică de 6 luni a fost întâlnită în 31,9% dintre cazuri (15 pacienți). În lotul 2 de studiu, durata bolii de până la doi ani a fost prezentă în 69,5% dintre cazuri (16 pacienți), comparativ cu 50% dintre cazuri (12 pacienți) în lotul 1. De asemenea, durata bolii mai mică de 6 luni a fost mai frecventă în lotul 2 de studiu - 39,1% (9) dintre pacienți, față de lotul 1 - 25% (6) dintre pacienți. Durata bolii de peste 3 ani a fost mai mare în lotul pacienților fără creștere tumorală - 41,6% (10) dintre pacienți față de 26% (6) dintre pacienți la care VS a fost în creștere. Media duratei bolii în lotul 1 de studiu a fost de 53,04 luni, CI 95% [26,33-79,75], comparativ cu 30,52 luni, CI 95% [9,81-51,24] în lotul 2 de studiu, $p > 0,05$. Astfel, în lotul general de studiu, prevalează o durată scurtă de timp de la apariția primelor simptome până la stabilirea diagnosticului. Unele studii sugerează că un timp scurt de la apariția primelor simptome până la confirmarea VS poate fi asociat cu creșterea tumorală, acest lucru fiind evident în lotul 2 de pacienți, unde media duratei bolii a fost cu mult mai mică decât în cazul pacienților din lotul 1 [51, 52].

Primul și cel mai frecvent simptom al apariției VS este hipoacuzia neurosenzorială unilaterală [207]. Conform unui studiu efectuat de Vnencak et al., hipoacuzia a fost întâlnită în 97,5% cazuri, urmată de tinnitus în 40% cazuri, vertij și instabilitate posturală în 25% cazuri [89]. Foley et al. au studiat un lot de 945 de pacienți cu VS și au stabilit că hipoacuzia unilaterală a fost prezentă în 80% dintre cazuri, fiind urmată de tinnitus în 6,3%, ataxie cerebeloasă în 3,8%, vertij în 3,4% și cefalee în 2% dintre cazuri. Peris-Celda et al., studiind 1304 pacienți, au constatat că hipoacuzia unilaterală, tinnitusul și vertijul sunt simptomele principale ale VS, hipoacuzia fiind simptomul care a condus la stabilirea diagnosticului de VS în 51,46% dintre cazuri [90, 91]. Conform lui Vnencak et al., în 2,5% din cazuri, VS se poate manifesta printr-o hipoacuzie brusc instalată. Aceste date sunt confirmate și de studiul efectuat de Foley et al., care indică o prevalență de 8%. Foley et al. au constatat de asemenea, că în hipoacuziile neurosenzoriale brusc instalate, incidența VS poate fi de 4%, iar Rodriguez-Martin a stabilit că aceasta este de peste 2% [89, 91, 92, 208]. În studiul nostru, hipoacuzia unilaterală a fost întâlnită în 93,6% (44 de pacienți) de cazuri din totalul de 47 de pacienți, și a fost primul simptom al VS în 40,5% (19 pacienți) din cazuri. Hipoacuzia brusc instalată a fost observată în 10,6% (5 pacienți) din cazuri, iar în 21,2% (10 pacienți), hipoacuzia a avut un caracter progresiv (câte 3 cazuri de VS stadiul I, II, III și un singur caz de VS intracanalicular). Tinnitusul a fost al doilea simptom ca frecvență, prezent în 83% (39 pacienți) din cazuri. A fost menționat de pacienții cu VS intracanalicular în 27,65% (13 pacienți) din cazuri, de pacienții cu VS stadiul I-II în câte 21,3% (10 pacienți) din cazuri și în toate cazurile de VS stadiul III - 12,8% (6 pacienți).

În 42,5% (20 de pacienți) din cazuri, tinnitusul a fost permanent, iar în 29,8% (14 pacienți) din cazuri a fost periodic. Ca prim simptom, tinnitusul s-a întâlnit în 14,9% cazuri (7 pacienți) din cazuri, iar în asociere cu hipoacuzia a fost prezent în 25,5% (12 pacienți) din cazuri. În total, hipoacuzia ca prim simptom a fost întâlnită în 66% (31 pacienți) și tinnitusul în 40,4% (19 pacienți) din cazuri. Cefaleea a fost al treilea cel mai frecvent simptom, prezent în 78,7% (37 de pacienți) din cazuri. Aceasta a fost menționată preponderent de pacienții cu VS stadiul I în 31,9% (15 pacienți) din cazuri, de pacienții cu VS intracanalicular în 21,3% (10 pacienți) din cazuri, de pacienții cu VS stadiul II în 17% (8 pacienți) din cazuri și doar în 8,4% (4 pacienți) din cazuri a fost menționată de pacienții cu VS stadiul III. În 40,4% (19 pacienți) din cazuri, cefaleea a fost rară și în 27,65% (13 pacienți) a fost frecventă și de intensitate slabă, iar în 17% (8 pacienți) din cazuri a fost pronunțată. Cefaleea a fost asociată cu stresul fizic și psihoemoțional în 31,9% (15 pacienți) din cazuri, preponderent la pacienții cu VS stadiul I (7 pacienți) și II (5 cazuri). În 23,4% (11 pacienți) din cazuri, cefaleea a depins de schimbările presiunii atmosferice, fiind întâlnită în majoritatea cazurilor de VS intracanalicular (6 pacienți). Vertijul fost al 4-lea simptom ca frecvență, fiind prezent în 68% din cazurile analizate (32 din totalul de 47 de pacienți). A fost cel mai frecvent întâlnit la pacienții cu VS stadiul I - 25,5% (12 pacienți) din cazuri, după care la pacienții cu VS intracanalicular - 19,1% (9 pacienți) din cazuri, la pacienții cu VS stadiul II - 17% (8 pacienți) din cazuri și la pacienții cu VS stadiul III - 6,4% (3 pacienți) din cazuri. În 31,9% din cazuri, vertijul a fost rar prezent, iar în 10,6% (5 pacienți) a fost frecvent. De asemenea, în 10,6% din cazuri, vertijul a fost asociat cu senzația de greață. Senzația de cap greu a fost prezentă în 48,9% (23 pacienți) din cazuri. Dezechilibrul a fost prezent în 46,8% (22 pacienți) din cazuri. Acesta a fost observat mai frecvent la pacienții cu VS intracanalicular, stadiul I și II: 17% (8 pacienți) din cazuri în VS stadiul I, 14,9% (7 pacienți) în VS stadiul II, 10,6% (5 pacienți) în VS intracanalicular și 4,2% (2 pacienți) din cazuri în VS stadiul III. Dereglarea coordonării a fost prezentă la 38,3% din pacienți, similar cu dezechilibrul, fiind mai frecventă la pacienții cu VS intracanalicular, stadiul I și II: 12,8% (6 pacienți) în VS stadiul I, câte 10,6% (5 pacienți) în VS intracanalicular și stadiul II și 4,2% (2 pacienți) în VS stadiul III. Hipoestezia sau parestezia la nivelul capului și feței a fost menționată în 21,3% din cazuri, în mod egal: 6,4% (3 pacienți) din cazuri de către pacienții cu VS intracanalicular, stadiul I și III. Tremorul mușchilor feței a fost menționat în 29,8% din cazuri, cel mai frecvent de către pacienții cu VS stadiul I în 12,8% (6 pacienți) și cei cu VS stadiul II în 10,6% (5 pacienți).

Ca urmare a studierii simptomatologiei pacienților incluși în studiu, putem constata că datele privind simptome precum hipoacuzia unilaterală, tinnitusul și vertijul sunt conforme cu literatura de specialitate, chiar dacă incidența fiecăruia în studiul nostru prospectiv a fost mai mare decât în studiile menționate. De asemenea cefaleea, spre deosebire de alte studii din

literatură, a fost al treilea cel mai frecvent simptom, depășind vertijul și dezechilibrul ca procentaj.

La cea de a 7-a Conferință Internațională dedicată AN, s-a ajuns la un consens privind tipurile de clasificări care pot fi utilizate la pacienții cu VS [120]. În studiul nostru prospectiv, am utilizat clasificarea AAO-HNS pentru stabilirea gradului de hipoacuzie, care are un raport înalt de probabilitate pentru hipoacuzia prezentă în VS [89]. Astfel, hipoacuzia de tip A a fost identificată în 10,6% (5 pacienți) dintre cazuri, hipoacuzia de tip B în 23,4% (11 pacienți), cel mai frecvent în VS intracanalicular (3 pacienți) și stadiul III (4 pacienți). Hipoacuzia de tip C a fost întâlnită în 21,3% (10 pacienți) dintre cazuri, predominând în VS stadiul I (5 pacienți) și stadiul II (4 pacienți). Hipoacuzia de tip D a fost observată în 23,4% (11 pacienți) dintre cazuri, fiind mai frecventă în VS stadiul I (4 pacienți) și stadiul II (5 pacienți). Cofoză unilaterală a fost prezentă în 14,9% (7 pacienți) dintre cazuri, iar auzul normal a fost prezent în 6,4% (3 pacienți) dintre cazuri. Aceste date au fost obținute prin audiometria tonală liminară efectuată la toți pacienții incluși în studiu. Alte metode utilizate în acest studiu au fost potențialele evocate auditive, electronistagmografia și examenul RMN.

Examenul ABR, conform unor studii din literatura de specialitate, are un nivel înalt de sensibilitate pentru diagnosticul VS, dar acest nivel scade semnificativ în cazul tumorilor de dimensiuni mai mici de 1 cm sau poate da în unele cazuri rezultate fals pozitive [97-99]. În studiul nostru s-a determinat o creștere a intervalului I-III și I-V în 55,3% dintre cazuri (26 de pacienți), iar unda a fost absentă în 23,4% dintre cazuri (11 pacienți) din cauza hipoacuziei unilaterale profunde și a cofozei.

Vestibulometria permite studierea dereglărilor vestibulare asociate VS [100, 209]. Astfel, datele obținute prin intermediul electronistagmografiei, au relevat sindromul vestibular de gradul I la 2 (4,3%, CI 95% [0-10,6]) pacienți, sindromul vestibular de gradul I-II la 9 (19,1%, CI 95% [8,5-29,8]) pacienți, cel mai frecvent în VS stadiul I (7 pacienți). Sindromul vestibular de gradul II-III și sindromul vestibular de gradul III au fost determinate la câte 4 (8,5%, CI 95% [2,1-17]) pacienți. Cel mai frecvent a fost depistat sindromul vestibular de gradul II, care a fost determinat la 23 (48,9%, CI 95% [36,2-63,8]) pacienți din totalul de studiu: 8 cu VS stadiul I, 7 cu VS intracanalicular și 6 pacienți cu VS stadiul II. Funcția vestibulară periferică redusă a fost prezentă la 3 (6,4%, CI 95% [0-14,9]) pacienți, iar hiporeflexia labirintică a fost prezentă la 1 (2,1%) pacient cu VS stadiul I. Agravarea sindromului vestibular a fost prezentă la 5 (10,6%, CI 95% [2,1-21,3]) pacienți.

Luând în considerare faptul că atât sensibilitatea cât și specificitatea investigațiilor susmenționate variază: cele ale audiometriei tonale liminare între 88-91% și respectiv 31-58%, a potențialelor evocate auditive între 37-100% și respectiv 57-96% și a electronistagmografiei între

31-96%, respectiv 43-91%, diagnosticul VS la toți pacienții incluși în studiu a fost stabilit exclusiv în baza examenului RMN [101]. Conform celei de a 7-a Conferințe Internaționale cu privire la AN, s-a stabilit că în dependență de dimensiunile tumorale și stadiul tumoral determinate cu ajutorul RMN, pot fi utilizate 4 clasificări principale ale VS: clasificarea Sterkers, clasificarea House, clasificarea Koos și clasificarea Samii [120]. În studiul nostru, am utilizat clasificarea House, stabilind VS intracanalicular și de gradul II în câte 23,4% (11 pacienți) dintre cazuri, VS de gradul III în 12,8% (6 pacienți), cel mai frecvent fiind întâlnit VS de gradul I - 40,4% (19 pacienți) dintre cazuri.

Conform unui studiu retrospectiv pe care l-am realizat în anul 2019, în Republica Moldova, pe parcursul a aproximativ 10 ani, în 2 clinici de neurochirurgie au fost tratați chirurgical, prin abord retrosigmoidian, 65 de pacienți diagnosticați cu VS. În urma acestui studiu, am constatat că dintre cei 65 de pacienți operați, 29,2% (19 pacienți) prezentau VS de gradul gradul IV și 26,2% (17 pacienți) aveau VS de gradul V. VS de gradul III a fost prezent în 12,3% (8 pacienți) din cazuri, iar cel de gradul II în 4,6% (3 pacienți) din cazuri. În acest studiu nu au fost depistate tumori intracanaliculare sau de gradul I, iar în 27,7% (18 pacienți) din cazuri dimensiunile tumorale nu au fost menționate. Datele acestui studiu care indică prezența VS mai mare de 20 mm în 67,7 % din cazuri, ataxiei cerebeloase în aproximativ 2/3 din cazuri, paraliziei de nerv facial în aproximativ 1/3 din cazuri și asocierea tuturor acestor factori, sugerează că diagnosticul VS a fost stabilit la o etapă tardivă [204]. Având în vedere că studiul retrospectiv a fost realizat în 2 clinici de Neurochirurgie, am concluzionat că pacienții au ajuns în aceste clinici deja cu simptome și semne neurologice, ceea ce adus la constatarea unor tumori de dimensiuni mari în majoritatea cazurilor. În acest context, rolul medicului otorinolaringolog în diagnosticul precoce și monitoringul VS este primordial, mai ales având în vedere că majoritatea pacienților ajung întâi la acest specialist, principalul simptom al VS fiind hipoacuzia.

Actualmente, pentru a stabili un diagnostic precoce al VS, se desfășoară numeroase cercetări privind determinarea anumitor factori de evoluție și de creștere tumorală. Astfel, conform unor autori, dimensiunile mari ale VS la momentul diagnosticării, dezechilibrul, tinnitusul, hipoacuzia progresivă, durata scurtă de timp de la apariția hipoacuziei sau a altor simptome până la stabilirea diagnosticului, hipoestezia facială și senzația de plenitudine auriculară sunt factori asociați cu creșterea tumorală [48-52, 57, 210]. Cu toate acestea, un alt grup autori a constatat că tinnitusul, vertijul, vârsta pacientului la momentul diagnosticării, sexul pacientului, hipoacuzia progresivă, cefaleea și dezechilibrul nu pot servi ca factori predictivi ai creșterii tumorale; doar dimensiunile inițiale ale tumorii, în special cele mari, sunt asociate cu creșterea tumorală [57, 58, 211]. De asemenea, Marinelli et al. au constatat că în 95% dintre cazuri, dublarea dimensiunilor tumorii de la momentul diagnosticării VS până la efectuarea celui

de al doilea RMN demonstrează o creștere tumorală. Conform unui studiu publicat de Lee et al. în 2024, în cazul tumorilor intracaniculare, forma tumorii, fie fusiformă, fie cilindrică, a servit drept un factor semnificativ al creșterii tumorale [212, 213].

Pentru a determina evoluția VS, creșterea tumorală și factorii care determină această creștere, pacienții din studiul nostru prospectiv au fost divizați în 2 subloturi: lotul 1, în care VS nu s-a modificat în dimensiuni și lotul 2, în care VS a fost în creștere. Acești pacienți au fost monitorizați prin intermediul examenului RMN, într-un interval de 6 luni - 12 ani. Unul dintre principalele simptome care a prezentat o diferență statistic semnificativă între aceste 2 loturi de pacienți a fost hipoacuzia progresivă, care s-a întâlnit în 8,3% (2 pacienți) din cazurile din lotul 1, comparativ cu 4,8% (8 pacienți) din cazurile din lotul 2. Ambele loturi au avut câte 22 de pacienți care prezentau hipoacuzie, $p < 0,05$. Un alt simptom mai frecvent întâlnit în lotul 2 de studiu, spre deosebire de lotul 1, a fost vertijul asociat cu senzația de greață. Deși vertijul s-a întâlnit la câte 16 pacienți din ambele loturi, în asocierea acestuia cu greața acest simptom a fost prezentă în 17,4% (4 pacienți) din cazurile din lotul 2 și doar în 4,1% (1 pacient) din cazurile din lotul 1, $p > 0,05$. Alte simptome, cum ar fi dezechilibrul, vertijul, cefaleea, dereglarea coordonării, nu au prezentat careva diferențe semnificative între loturi, $p > 0,05$. Astfel, datele obținute nu diferă de cele prezente în literatura de specialitate, iar în cadrul studiului nostru doar hipoacuzia progresivă a putut fi considerată un factor semnificativ al creșterii tumorale.

Datele clinice obiective, în special vestibulometria, au arătat că anume agravarea sindromului vestibular a fost statistic semnificativă, $p=0,01$, și s-a întâlnit doar la pacienții din lotul 2 de studiu, $p < 0,05$. În schimb, rezultatele examenului ABR între cele două loturi de studiu nu au fost semnificative statistic, $p > 0,05$.

Rezonanța magnetică nucleară ca metodă de diagnostic al VS, are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 92,86%, fiind considerată „standardul de aur” în diagnosticul VS [109, 111, 112]. Această metodă imagistică este esențială pentru stabilirea creșterii tumorale. Conform mai multor autori, dimensiunile inițiale ale tumorii, în special cele mari, diametrul larg al VS localizat intrameatal, ocuparea în totalitate a CAI, extinderea VS în UPC sau localizarea extrameatală a acestuia, și nu în ultimul rând aspectul chistic al VS pot fi considerați ca factori asociați creșterii VS [48-56]. Cu toate acestea, există studii care au constatat că anume localizarea intrameatală, comparativ cu cea extrameatală, determină creșterea tumorală [57, 58].

În cadrul studiului nostru prospectiv, toți pacienții au fost supuși monitorizării prin efectuarea examenului RMN. În lotul 2 de studiu, creșterea tumorală a fost determinată de mărirea diametrului tumoral cu mai mult de 2 mm într-o singură dimensiune sau de 1 mm în două dimensiuni pe parcursul a cel puțin 6 luni. Tempoul de creștere tumorală la 11 pacienți din lotul 2 de studiu, care au fost monitorizați timp de un an, a fost aproximativ de 3,5 mm/an.

Localizarea VS în porțiunea medială a CAI a fost observată în 72,3% (34 pacienți) dintre cazuri, iar localizarea VS în porțiunea laterală a CAI (lângă urechea internă) a fost prezentă 44,7% (21 pacienți) dintre cazuri. CAI a fost ocupat complet de tumoră în 36,2% (17 pacienți) din cazuri. În funcție de creșterea tumorală, nu au existat diferențe semnificative între ambele loturi de studiu în ceea ce privește localizarea tumorii la nivelul CAI, $p > 0,05$. Doar într-un caz din lotul 2 de studiu, VS localizat în porțiunea laterală a CAI, în decurs de 1 an a crescut din lateral spre medial (în direcția UPC), ocupând complet CAI.

Localizarea VS intracanalicular în CAI, dilatarea medială cât și cea laterală a CAI de către tumoră nu a prezentat diferențe statistice semnificative între ambele loturi de studiu, $p > 0,05$. Ocuparea completă a CAI cu dilatarea acestuia în porțiunea medială (tumoră vizualizată imagistic sub aspect „de trompetă”) a fost depistată în 6,4% (3 pacienți) dintre cazurile lotului 1 de studiu și în 8,4% (4 pacienți) dintre cazurile lotului 2 de studiu.

Prezența VS în UPC a fost întâlnită în 48,9% (23 pacienți) din cazuri. În lotul 1, localizarea VS în UPC a fost depistată în 17% (8 pacienți) dintre cazuri: 5 cazuri cu VS stadiul I și 3 cazuri cu VS stadiul I. În lotul 2, aceasta a fost prezentă la nivelul UPC în 31,9% (15 pacienți) dintre cazuri: 3 pacienți cu VS stadiul I și câte 6 pacienți cu VS stadiul II și stadiul III, $p > 0,05$.

Localizarea VS în CAI și UPC (extinderea VS în UPC cu dilatare medială a CAI), respectiv vizualizarea tumorii pe imaginile RMN sub aspectul „conului de înghețată”, s-a depistat în 21,3% (10 pacienți) dintre cazuri. În 6,4% dintre cazurile din lotul 1 de studiu: 1 pacient cu VS stadiul I și 2 pacienți cu VS stadiul II, comparativ cu 14,9% dintre cazurile din lotul 2 de studiu: 3 pacienți cu VS stadiul II și 4 pacienți cu VS stadiul III, $p > 0,05$.

Aspectul chistic al VS a fost prezent în 21,3% (10 pacienți) dintre cazuri. În lotul 1 de studiu, acesta s-a întâlnit în 4,2% (2 pacienți) din cazuri la pacienții cu VS stadiul II, spre deosebire de lotul 2 de studiu, unde a fost prezent în 16,8% dintre cazuri: 2 pacienți cu VS stadiul I-II și 4 pacienți cu VS stadiul III, $p > 0,05$.

Ca urmare a celor prezentate, este de remarcat faptul că, la toți pacienții din lotul general de studiu, VS nu a fost localizat doar la nivelul UPC, ci a implicat CAI. Astfel, chiar dacă datele RMN menționate nu au avut valoare statistică, se poate constata că VS cu localizarea intrameatală în porțiunea medială (lângă UPC), în asociere cu dilatarea medială a CAI sau ocuparea completă a CAI cu dilatarea medială a acestuia și respectiv extinderea în UPC, au fost mai frecvent întâlnite în lotul 2 de studiu, în special în tumorile de gradul II și III. De asemenea, VS cu aspect chistic s-a depistat în majoritatea cazurilor în lotul 2 de studiu. Este important de menționat că dimensiunea mare a tumorii a avut o semnificație statistică puternică în cadrul studiului nostru, VS de gradul III fiind întâlnit doar în lotul 2 de studiu, $p=0,005$ ($p < 0,01$).

În concluzie, constatările obținute în urma examinării imaginilor RMN, corespund

literaturii de specialitate, iar în cadrul studiului nostru, dimensiunea mare a tumorii a fost un factor predictiv al creșterii tumorale.

În prezent se acordă o atenție deosebită studierii mecanismelor fiziopatogenetice ale apariției și evoluției VS. Din punct de vedere etiopatogenetic, VS se dezvoltă ca rezultat al inactivării, în urma unor mutații, a unei baze ale genei antitumorale *NF2* (neurofibromina tip 2), localizată la nivelul cromosomului 22q12.2, care codifică o proteină numită merlina sau schwannomina și care, în starea ei activă, exercită funcția de genă supresoare de tumori [25]. Aceasta inhibă creșterea și proliferarea celulară, acționând asupra mai multor compartimente celulare. În cazul VS, inactivarea acestei gene în celulele Schwann dereglează mecanismele de regenerare a fibrei nervoase, ceea ce duce la activarea unor serii de citokine care amplifică proliferarea celulară prin mecanisme inflamatorii, vasculare și imunologice [25-27, 29, 33, 59-63]. Această categorie vastă de proteine, produse de un grup variat de celule (celule imunitare, mastocite, celule endoteliale, fibroblaste și diferite celule stromale), servește ca reglator al răspunsului imun, al răspunsului gazdă la infecție și ca reglatori a proceselor traumatiche și inflamatorii [64]. Citokinele implicate în procesele de semnalizare a proliferării și diferențierii celulare, sunt considerate factori de creștere [65]. Acești factori de creștere, precum factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul de creștere transformator 1 β (TGF-1 β), factorul de creștere a hepatocitelor, factorul de bază de creștere a fibroblastelor și citokinele cum ar fi antigenul carcinoembrionar (CEA) și imunoglobulinele, sunt nemijlocit implicați în evoluția AN, și joacă astfel, un rol esențial în creșterea și proliferarea tumorală [66-72, 214].

Având în vedere că unele dintre aceste citokine sunt incluse în studiul nostru, am analizat literatura de specialitate și am constatat că, în prezent, sunt publicate peste 11.000 de articole referitoare la schwanomul vestibular, însă foarte puține dintre acestea abordează factorii imunologici menționați. Introducând termenii VEGF, TGF-1 β , IgA, IgM, CEA, neurinom de acustic, schwanom vestibular în motorul de căutare al bazei internaționale de date PubMed, administrată de Biblioteca Națională de Medicină a Statelor Unite, și folosind operatorii boolieni „AND”, am identificat doar 69 de articole despre VEGF, 10 articole despre TGF-1 β , 5 articole despre IgM și câte 3 articole despre IgA și CEA, dintr-un total de peste 11.000 de articole.

VEGF se manifestă activ în tumorile sistemului nervos și, prin stimularea proceselor de migrare și proliferare a celulelor endoteliale, are un impact major asupra angiogenezei și progresiei tumorale [73, 74]. Spre exemplu, Per Caye-Thomasen et al., au realizat un studiu histoimunologic pe 18 pacienți și au constatat că nivelul VEGF la pacienții cu VS corelează pozitiv cu rata de creștere tumorală, indicând implicarea sa în proliferarea VS [75]. De asemenea, Koutsimpelas et al. au determinat că la pacienții cu AN, nivelul VEGF și al factorului de bază de creștere a fibroblastelor corelează cu volumul tumorii, iar în tumorile recidivante și în

cele care au fost supuse iradierii până la tratamentul chirurgical s-au observat valori destul de înalte ale VEGF, demonstrând rolul crucial al acestuia în creșterea tumorală [67, 76]. Dilwali et al., în urma unui studiu histoimunologic, au depistat că nivelul VEGF și al factorului de creștere a hepatocitelor este semnificativ mai înalt în VS, decât în țesutul nervos sănătos [77]. La pacienții cu NF2, având în vedere rolul VEGF în AN, tratamentul cu bevacizumab, un anticorp anti-VEGF, în asociere cu tratamentul radiologic și imunologic, prin aplicarea de vaccin cu peptida receptor al VEGF, a demonstrat efecte benefice în evoluția VS [78, 79].

În studiul nostru, VEGF a avut o concentrație serică medie de 229,45 ng/ml, CI 95% [179,82-279,07]. Această concentrație a fost de proximativ 8,69 ori mai mare decât cea din lotul de control (26,3 ng/ml, CI 95% [17,09-35,50]) și decât valorile de referință (20-30 ng/ml), având o semnificație statistică foarte înaltă, $p=0,000$ ($p < 0,01$). De asemenea, valorile VEGF au fost mai mari în grupul de pacienți cu VS stadiul III comparativ cu pacienții cu stadii tumorale mai mici. În funcție de creșterea tumorală nu au existat diferențe semnificative ale VEGF între lotul 1 și lotul 2 de studiu ($p > 0,05$). Pe baza datelor obținute, constatăm că VEGF joacă un rol foarte important în evoluția VS, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate, însă nu am remarcat valori mai mari ale acestui factor în lotul 2 față de lotul 1 de studiu.

TGF- β 1 este un alt factor de creștere care, ca proteină reglatorie multifuncțională, îndeplinește mai multe funcții în diferite țesuturi [80]. Bizarri et al. au constatat că eliberarea de TGF- β 1 de către celulele VS a fost corelată cu procesul de replicare a acestora, sugerând că TGF- β 1 este implicat în proliferarea VS [81]. De asemenea, Taurone et al. au sugerat că TGF- β 1, prin reglarea manifestării VEGF, contribuie indirect la procesele de angiogeneză și, astfel, sporește creșterea tumorală [82].

În analiza imunologică pe care am efectuat-o, concentrația serică medie de TGF- β 1 în lotul general de studiu a fost de 89,35 ng/ml, CI 95% [67,45-111,25], de 1,52 ori mai mare decât cea din lotul de control (58,6 ng/ml, CI 95% [36,42-80,77]) și de 2,23 ori mai mare decât valorile de referință (20-40 ng/ml), $p > 0,05$. De asemenea, în lotul 2 de studiu, valorile TGF- β 1 (109,16 ng/ml, CI 95% [78,52-139,81]) au fost de 1,52 ori mai mari decât în lotul 1 de studiu (71,43 ng/ml, CI 95% [39,90-102,96]), $p > 0,05$. Chiar dacă datele nu au fost statistic semnificative, putem afirma că TGF- β 1 joacă un rol important în evoluția VS și nemijlocit în creșterea tumorală, confirmând astfel, rezultatele studiilor publicate anterior.

Participarea imunoglobulinelor în apariția și dezvoltarea VS este menționată într-un număr limitat de studii, care prezintă atât valori moderate și înalte, cât și valori nesemnificative ale acestor citokine în evoluția VS [83-85]. În studiul nostru, IgA a avut în medie valori de 2,99 g/l, CI 95% [2,68-3,30], de 1,66 ori mai mari decât în lotul de control (1,8 g/l, CI 95% [1,59-2]) și decât valorile de referință (0,5-2,5 g/l), $p=0,005$. Totuși, nivelul acestei citokine în ambele loturi

de studiu a fost practic egal, $p > 0,05$. Aceste date au fost confirmate și de analiza serică a IgM, unde, în lotul general de studiu, valoarea medie a fost de 6,4 g/l, CI 95% [4,09-8,71], de aproximativ 3-4 ori mai mare decât în lotul de control (1,5 g/l, CI 95% [1,08-1,91]) și decât valorile de referință (0,6-1,8 g/l), $p = 0,001$. În funcție de creșterea tumorală, concentrația serică a IgM a fost de aproximativ 1,5 ori mai mare în lotul 2 (7,84 g/l, CI95% [3,46-12,22]) decât în lotul 1 de studiu (4,96 g/l, CI 95% [2,68-7,23]), $p > 0,05$. Valorile IgA au fost semnificative în lotul 2 comparativ cu lotul 1 ($p < 0,05$), în cazul VS de dimensiuni mici (stadiu intracanalicular și stadiul I). Din datele prezentate, se observă modificări statistice semnificative ($p < 0,01$) în concentrația serică atât a IgA, cât și a IgM la toți pacienții cu diferite stadii tumorale comparativ cu lotul de control, iar nivelul seric al IgA a fost semnificativ mai mare în cazul tumorilor mici în creștere ($p < 0,05$), ceea ce ne face să afirmăm că atât IgA, cât și IgM joacă un rol important în evoluția VS.

CEA este menționat în literatura de specialitate de Celis-Aguilar et al., care, în urma unui review sistematic, au constatat că această citokină are valori ridicate în tumorile cerebrale, inclusiv în cazul VS însoțit de hipoacuzie. În urma analizei serice a pacienților cu VS incluși în studiul nostru, am constatat că valorile CEA au fost mai mici în lotul general de studiu (2,53 ng/ml, CI 95% [1,77-8,71]) comparativ cu lotul de control (2,92 ng/ml, CI 95% [1,45-4,38]) și s-au încadrat în valorile de referință (0-10 ng/ml). Totuși, nivelul CEA a fost de aproximativ 1,33 de ori mai mare la pacienții din lotul 2 (2,85 ng/ml, CI 95% [1,68-4,02]) în comparație cu lotul 1 de studiu (2,14 ng/ml, CI 95% [1,10-3,18]), $p > 0,05$. Astfel, datele obținute, demonstrează că nivelul CEA la pacienții cu VS din studiul nostru nu este semnificativ, chiar dacă acesta este mai ridicat la pacienții cu VS în creștere.

La finalul analizei datelor obținute în cadrul studiului nostru prospectiv, subliniem că am identificat și stabilit mai mulți factori care pot servi ca indicatori ai creșterii tumorale. Pe baza simptomatologiei studiate, am constatat că anume hipoacuzia progresivă a fost un factor de mare semnificație care a prezis creșterea tumorală a VS, $p = 0,003$ ($p < 0,01$). De asemenea, pe baza datelor vestibulometrice, am stabilit că agravarea sindromului vestibular a fost prezentă doar la pacienții cu VS în creștere ($p = 0,01$), acesta fiind și un indicator al creșterii tumorale. Un alt indicator de mare semnificație al creșterii tumorale a fost dimensiunea mare a tumorii, VS stadiul III fiind prezent doar la pacienții din lotul 2 de studiu, $p = 0,005$ ($p < 0,01$). Alte date, cum ar fi prezența VS în UPC, aspectul VS sub formă de „con de înghețată” sau de „trompetă”, aspectul chistic al tumorii, chiar dacă au fost mai mari în lotul pacienților cu VS în creștere, nu au fost statistice semnificative ($p > 0,05$).

Pe lângă evaluarea clinică și imagistică a pacienților din lotul general de studiu, am efectuat și un studiu imunologic, incluzând citokine și factori de creștere implicați nemijlocit în

mecanismele fiziopatogenetice ale apariției și dezvoltării VS. Studiul nostru imunologic se deosebește de cele din literatura de specialitate prin faptul că am analizat concentrația serică a VEGF, TGF- β 1, IgA, IgM și CEA la pacienții diagnosticați cu VS, spre deosebire de alte studii care au efectuat o analiză imunohistochimică a tumorii. De asemenea, am analizat diferența acestor citokine și factori de creștere în funcție de stadiul tumoral și de creșterea tumorală. Astfel, am observat valori mai mari ale VEGF, TGF- β 1, IgA și IgM la toți pacienții cu VS, comparativ cu lotul de control sau cu valorile de referință, în cazul VEGF, aceste valori fiind chiar de 8 ori mai mari, $p=0,000$ ($p<0,001$). Cu toate acestea, nivelul VEGF nu a fost mai mare la pacienții cu VS în creștere, comparativ cu cei la care VS a fost în stagnare, aceleași constatări fiind valabile și pentru IgA. Însă, în VS de dimensiuni mici, IgA a fost semnificativ mai mare la pacienții cu tumora în creștere ($p < 0,05$). De asemenea, valorile TGF- β 1 și IgM pe lângă faptul că au fost mai mari față de valorile de referință și de lotul de control, au fost mai mari și la pacienții la care a fost stabilită o creștere tumorală a VS [214].

În pofida celor menționate, există o serie de limitări ale acestui studiu, și anume: numărul mic de pacienți care au fost supuși monitorizării, durata scurtă de monitorizare de minimum 6 luni, ceea ce înseamnă că creșterea tumorală la o mare parte din pacienți a fost monitorizată pe o perioadă scurtă de timp. O altă limitare a fost numărul mic de pacienți cărora li s-a efectuat analiza imunologică și, implicit, selectarea unui număr redus de persoane pentru a fi incluse în lotul de control. De asemenea, pe lângă analiza lotului general de studiu, am efectuat o analiză comparativă între pacienții cu tumora în creștere (23 pacienți) și cei care nu prezentau creștere tumorală (24 pacienți), numărul acestora fiind destul de mic pentru această cercetare. Deși aceste limitări au influențat rezultatele cercetării, rezultatele obținute au corelat cu datele publicate în literatura de specialitate, iar unele dintre ele au avut o semnificație foarte mare în ceea ce privește prezența VS și creșterea tumorală.

În prezent, având în vedere evoluția VS, în literatura de specialitate sunt publicate tot mai multe studii cu privire la managementul de diagnostic și tratament al VS. Incidența acestei patologii este în continuă creștere în ultimele decenii, datorându-se utilizării pe scară largă a examenului RMN, care are cea mai înaltă sensibilitate și specificitate în diagnosticul VS [3,11-13,15, 109-112, 215]. Astfel, conform mai multor reviewuri sistematice și de meta-analiză, în care a fost studiat raportul cost-eficiență al diferitor strategii de diagnostic, s-a ajuns la concluzia că RMN cu contrast rămâne „standardul de aur” în diagnosticul VS [101, 108-112, 169-172].

Dacă diagnosticul VS poate fi stabilit cu siguranță doar pe baza examenului RMN, atunci tratamentul acestei patologii nu se rezumă în prezent doar la cel chirurgical. Metodele alternative de tratament, precum radiochirurgia și radioterapia stereotactică, monitoringul prin efectuarea examenului RMN la anumite intervale de timp și tratamentul medicamentos în cazul NF2,

câștigă tot mai mult teren.

Managementul contemporan al VS constă în selectarea adecvată a unei metode de tratament pentru fiecare caz individual de VS și, respectiv, în trecerea de la un tratament la altul pe fondul evoluției progresive a VS.

Conform mai multor studii, s-a stabilit că monitoringul VS poate fi aplicat în cazul tumorilor de dimensiuni mici, la care nu se atestă creștere tumorală sau se determină o creștere tumorală lentă, precum și în cazul pacienților de vârstă înaintată sau cu comorbidități [173-178, 200].

Radiochirurgia și radioterapia stereotactică, ca metode alternative de tratament, pot fi aplicate în VS de dimensiuni mici și medii și au un nivel de eficiență foarte înaltă [180-184, 200].

Tratamentul chirurgical rămâne tratamentul de bază pentru VS și poate fi efectuat atât pentru tumorile de dimensiuni mici, cât și pentru cele de dimensiuni mari, inclusiv cele cu o creștere tumorală rapidă sau cele asociate cu o simptomatologie pronunțată. Acest tip de tratament poate fi efectuat preponderent la pacienții de vârstă tânără [185-188, 200].

Având în vedere multitudinea de opțiuni în tratamentul VS, mai multe studii, au concluzionat că decizia de selectare a unei anumite metode de tratament depinde de mai mulți factori, precum vârsta pacientului, dimensiunile tumorii, nivelul acuității auditive, comorbiditățile existente, creșterea tumorală, simptomatologia prezentă, preferințele pacientului, precum și de posibilitățile și experiența atât medicală, cât și instituțională, iar principala indicație de trecere de la monitoring la tratamentul activ chirurgical sau radiologic este creșterea tumorală confirmată prin examen RMN [189-195, 215].

Managementul VS variază în diferite țări ale lumii. În Europa, SUA și Marea Britanie, sondajele arată că majoritatea respondenților optează pentru abordarea multidisciplinară a VS, care implică conlucrarea dintre medicul ORL și neurochirurg în tratamentul chirurgical al acestor pacienți [196-199].

În Republica Moldova, VS este o patologie studiată de mai mulți ani. Conform unui articol publicat de către Vetrician et al. în anul 2008, au fost stabilite anumite aspecte esențiale în diagnosticul precoce al VS, cum ar fi suspiciunea de VS la pacienții cu hipoacuzie neorosenzorială unilaterală și necesitatea efectuării unui examen RMN pentru confirmarea sau excluderea VS [216]. Cu toate acestea, nu au fost găsite studii publicate cu privire la diagnosticul sau tratamentul VS la noi în țară. Din acest motiv, am realizat un studiu retrospectiv, examinând fișele medicale ale pacienților diagnosticați cu VS care au fost tratați chirurgical în 2 clinici mari de neurochirurgie între anii 2010-2019. În această perioadă, au fost tratați chirurgical 65 de pacienți cu VS, confirmat prin examen histopatologic. Majoritatea pacienților prezentau 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. În aproximativ 1/3 cazuri, paralizia de nerv facial a fost prezentă la momentul internării, iar ataxia cerebeloasă a fost prezentă în aproximativ 2/3 din cazuri [204]. Aceste date denotă o simptomatologie destul de avansată care a corelat cu dimensiunile mari ale VS.

De asemenea, în anul 2021, am efectuat prima intervenție de abord TL a VS în Republica Moldova, până atunci tratamentul VS fiind realizat prin abord RS [217].

Diagnosticarea tardivă a VS în cazurile menționate și studiul clinico-paraclinic pe care l-am efectuat (inclusiv studiul de caz) au stat la baza elaborării unui algoritm de diagnostic precoce și tratament al VS (figura 24).

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 20 dB la 2 frecvențe alăturate sau cu o asimetrie mai mare de 15 dB la 2 frecvențe din intervalul 2000 - 8000 Hz, 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.

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 [161].

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 [218]. Aceasta se referă la tratamentul chirurgical al schwanomului vestibular prin 3 tipuri de abord: prin fosă craniană medie în cazul tumorilor de dimensiuni mici asociate cu un auz normal, abordul retrosigmoidian pentru tumorile de dimensiuni medii și mari la pacienții cu un auz normal sau cu o hipoacuzie ușoară/moderată și abordul translabyrinthic pentru tumori de orice dimensiune asociate cu hipoacuzie severă sau cofoză [122-132]. De asemenea există un tratament alternativ celui chirurgical – tratamentul radiologic. Acesta include radiochirurgia Gamaknife/Cyberknife, radioterapia fracționată stereotactică, radioterapia fracționată cu protoni

și se aplică preponderent în tumorile de dimensiuni mici și medii sau când nu e posibilă eradicarea chirurgicală a schwanomului vestibular [180-184, 200].

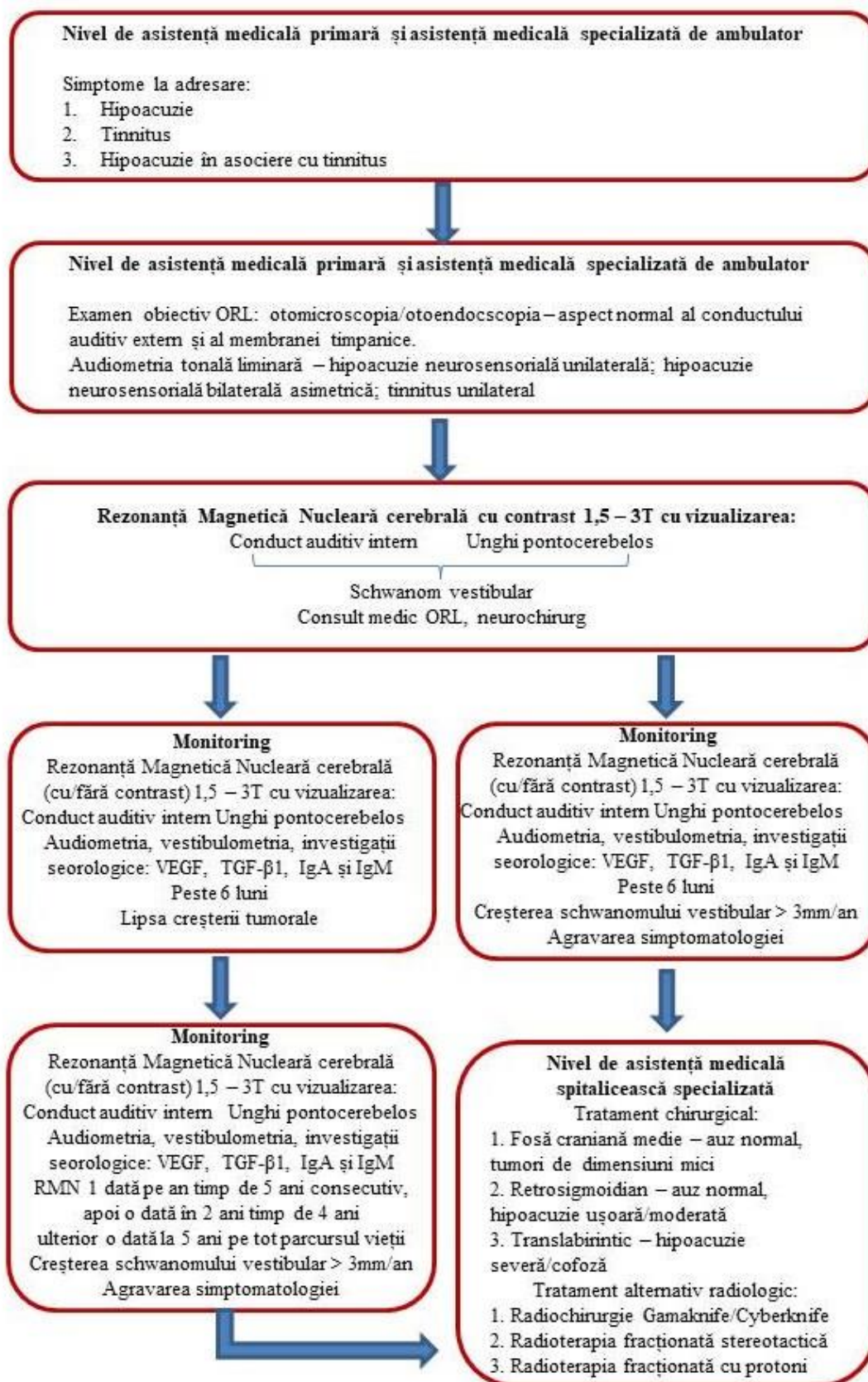


Figura 24. Algoritm de diagnostic și tratament al neurinomului de acustic.

De asemenea este foarte importantă trecerea directă la tratament chirurgical prin abord retrosigmoidian sau translabirintic în cazul diagnosticării primare a VS de dimensiuni mari.

Sinteza capitolului: Rolul medicului ORL este esențial în depistarea VS, iar rolul neurochirurgului constă în eradicarea chirurgicală a VS. Diagnosticarea precoce a VS depinde semnificativ de medicul ORL, deoarece hipoacuzia este, în majoritatea cazurilor, primul simptom al acestei patologii și este adesea motivul principal pentru care pacienții se adresează acestui specialist. Astfel, medicul ORL, în urma diagnosticării unei hipoacuzii neurosenzoriale unilaterale, poate recomanda efectuarea unui examen RMN cu contrast pentru a confirma sau a exclude prezența VS.

Tratamentul VS oferă mai multe opțiuni, inclusiv monitoringul pacienților cu VS prin examen RMN la diferite intervale de timp, tratamentul radiologic prin SRS sau FSRT și tratamentul chirurgical, care include 3 căi principale de abord: TL, RS și prin fosa craniană medie. Odată cu apariția acestor opțiuni, managementul VS a devenit mult mai complex și este influențat de numeroși factori, de la dimensiunile tumorii inițial depistate până la creșterea tumorală care dictează schimbarea tacticii de tratament. Este esențial ca pacientul să se implice în procesul de luare a deciziei privind tratamentul, fiind necesar să fie informat despre opțiunile de tratament, beneficiile și posibilele consecințe, și, nu în ultimul rând, să fie luate în considerare preferințele acestuia. Abordarea multidisciplinară este, de asemenea, importantă pentru acești pacienți. Colaborarea între medicul ORL și medicul neurochirurg, atât în evaluarea cât și în tratamentul chirurgical al pacienților cu VS, s-a dovedit a fi extrem de benefică, această practică fiind aplicată în multe centre din țările occidentale.

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 colaborare cu pacientul vor asigura diagnosticul precoce al acestei patologii, tratamentul optim și un pronostic favorabil.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Recomadări 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.

Recomadări clinice:

1. Trimiterea obligatorie, de către medicii ORL, a pacienților cu hipoacuzie neurosensorială unilaterală; hipoacuzie neurosensorială bilaterală asimetrică cu o asimetrie mai mare de 20 dB la 2 frecvențe alăturate sau cu o asimetrie mai mare de 15 dB la 2 frecvențe din intervalul 2000 - 8000 Hz precum și în cazul tinnitului 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. Luînd 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 atunci când constatăm o creștere a tumorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Springborg JB, Poulsgaard 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. Marinelli JP, Beeler CJ, Carlson ML, Caye-Thomasen P, Spear SA, Erbele ID. Global Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;1945998211042006. Available from: <https://doi.org/10.1177/01945998211042006>
4. Roosli C, Linthicum FH Jr, Cureoglu S, Merchant SN. What is the site of origin of cochleovestibular schwannomas? *Audiol Neurootol*. 2012;17(2):121-125. Available from: <https://doi.org/10.1159/000331394>
5. Khrais T, Romano G, Sanna M. Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. *J Laryngol Otol*. 2008;122(2):128-131. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0022215107001028>
6. Ruggieri M, Praticò AD, Caltabiano R, Polizzi A. Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond: First descriptions, medical curiosities, misconceptions, landmarks, and the persons behind the syndromes. *Am J Med Genet A*. 2018;176(3):515-550. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38486>
7. Sonig A, Gandhi V, Nanda A. From the cell of Schwann to schwannoma - a century's fruition. *World Neurosurg*. 2014;82(5):906-911. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.05.038>
8. Darii A. *Țesutul nervos. Sistemul nervos: Note de curs/Alexei Darii*; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra histologie, citologie și embriologie. Chișinău. CEP Medicina; 2014.
9. Stewart TJ, Liland J, Schuknecht HF. Occult schwannomas of the vestibular nerve. *Arch Otolaryngol*. 1975Feb;101(2):91-95. Available from: <https://doi.org/10.1001/archotol.1975.00780310013004>
10. Eldridge R, Parry D. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference. *Neurosurgery*. 1992;30(6):962-964.
11. Marinelli JP, Lohse CM, Carlson ML. Incidence of Vestibular Schwannoma over the Past Half-Century: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(4):717-723. Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599818770629>
12. Marinelli JP, Nassiri AM, Habermann EB, Lohse CM, Holton SJ, Carlson ML. Underreporting of Vestibular Schwannoma Incidence Within National Brain Tumor and Cancer Registries in the United States. *Otol Neurotol*. 2021;42(6):e758-e763. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003049>
13. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology of Vestibular Schwannomas - Prospective 40-Year Data from An Unselected National

- Cohort. *Clin Epidemiol.* 2019;11:981-986. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S218670>
14. Koo M, Lai JT, Yang EY, Liu TC, Hwang JH. Incidence of Vestibular Schwannoma in Taiwan from 2001 to 2012: A Population-Based National Health Insurance Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(10):694-697. Available from: <https://doi.org/10.1177/0003489418788385>
 15. Kleijwegt M, Ho V, Visser O, Godefroy W, van der Mey A. Real Incidence of Vestibular Schwannoma? Estimations From a National Registry. *Otol Neurotol.* 2016;37(9):1411-1417. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001169>
 16. Ohaegbulam S, Okwunodulu O, Ndubuisi C, Mezue W, Chikani M, Nkwerem S et al. Vestibular schwannoma appears to be very rare in a region of Sub-Saharan Africa. *Surg Neurol Int.* 2017;8:171. Available from: https://doi.org/10.4103/sni.sni_100_17. PMID: 28840075; PMCID: PMC5551295
 17. Cioffi G, Yeboa DN, Kelly M, Patil N, Manzoor N, Greppin K et al. Epidemiology of vestibular schwannoma in the United States, 2004-2016. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa135. Available from: <https://doi.org/10.1093/nojnl/vdaa135>
 18. Kshetry VR, Hsieh JK, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Incidence of vestibular schwannomas in the United States. *J Neurooncol.* 2015;124(2):223-228. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1827-9>
 19. Carlson ML, Marston AP, Glasgow AE, Habermann EB, Sweeney AD, Link MJ et al. Racial differences in vestibular schwannoma. *Laryngoscope.* 2016;126(9):2128-2133. Available from: <https://doi.org/10.1002/lary.25892>
 20. 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>
 21. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol.* 2006;8(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1215/S1522851704001097>
 22. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen JC. Forekomst af vestibularisschwannomer i Danmark [Incidence of vestibular schwannoma in Denmark]. *Ugeskr Laeger.* 2008;170(42):3335-3338.
 23. Marinelli JP, Lohse CM, Grossardt BR, Lane JI, Carlson ML. Rising Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: True Biological Shift Versus Simply Greater Detection. *Otol Neurotol.* 2020;41(6):813-847. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002626>
 24. Dowling EM, Marinelli JP, Lohse CM, Carlson ML. Contextualizing the Modern Epidemiology of Neurofibromatosis Type 2 in an Era of Heightened Detection of Sporadic Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol.* 2020;41(4):e501-e506.
 25. Sass H, Cayé-Thomasen P. Contemporary Molecular Biology of Sporadic Vestibular Schwannomas: A Systematic Review and Clinical Implications. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):322-329. Available from: <https://doi.org/10.5152/iao.2018.4929>
 26. Helbing DL, Schulz A, Morrison H. Pathomechanisms in schwannoma development and progression. *Oncogene.* 2020;39(32):5421-5429. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1374-5>

27. Zhang Y, Long J, Ren J, Huang X, Zhong P, Wang B. Potential Molecular Biomarkers of Vestibular Schwannoma Growth: Progress and Prospects. *Front Oncol.* 2021;11:731441. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.731441>
28. Hilton DA, Hanemann CO. Schwannomas and their pathogenesis. *Brain Pathol.* 2014;24(3):205-220. Available from: <https://doi.org/10.1111/bpa.12125>
29. Nisenbaum E, Misztal C, Szczupak M, et al. Tumor-Associated Macrophages in Vestibular Schwannoma and Relationship to Hearing. *OTO Open.* 2021;5(4):2473974X211059111. Available from: <https://doi.org/10.1177/2473974X211059111>
30. Ren Y, Chari DA, Vasilijic S, Welling DB, Stankovic KM. New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma. *Neurooncol Adv.* 2020;3(1):vdaa153. Available from: <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa153>.
31. Ramkumar S. Reviewing Schwannoma-Hemangioma Composite Tumors with Their Tumorigenic Molecular Pathways and Associated Syndromic Manifestations. *Cureus.* 2021;13(11):e19839. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.19839>
32. Chen Z, Li S, Mo J, et al. Schwannoma development is mediated by Hippo pathway dysregulation and modified by RAS/MAPK signaling. *JCI Insight.* 2020;5(20):e141514. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141514>
33. de Vries WM, Briaire-de Bruijn IH, van Benthem PPG, van der Mey AGL, Hogendoorn PCW. M-CSF and IL-34 expression as indicators for growth in sporadic vestibular schwannoma. *Virchows Arch.* 2019;474(3):375-381. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2503-1>
34. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5850. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22115850>
35. Corona AP, Oliveira JC, Souza FP, Santana LV, Rêgo MA. Risk factors associated with vestibulocochlear nerve schwannoma: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):593-615. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30501-2](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30501-2).
36. Bortkiewicz A. Erratum to Bortkiewicz et al. "Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors - A meta-analysis" (*Int J Occup Med Environ Health* 2017;30(1):27-43). *Int J Occup Med Environ Health.* 2017;30(4):685. Available from: <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01215>
37. Mornet E, Kania R, Sauvaget E, Herman P, Tran Ba Huy P. Vestibular schwannoma and cell-phones. Results, limits and perspectives of clinical studies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(5):275-282. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2012.05.005>
38. Repacholi MH, Lerchl A, Rösli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J et al. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics.* 2012;33(3):187-206. Available from: <https://doi.org/10.1002/bem.20716>
39. Balbani AP, Montovani JC. Mobile phones: influence on auditory and vestibular systems. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(1):125-131. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30762-x](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30762-x)
40. Deltour I, Schlehofer B, Massardier-Pilonchéry A, Schläefer K, Armstrong B, Giles GG et al. Exposure to loud noise and risk of vestibular schwannoma: results from the INTERPHONE international case-control study. *Scand J Work Environ Health.* 2019;45(2):183-193. Available from: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3781>

41. Cao Z, Zhao F, Mulugeta H. Noise exposure as a risk factor for acoustic neuroma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Audiol.* 2019;58(9):525-532. Available from: <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1602289>
42. Chen M, Fan Z, Zheng X, Cao F, Wang L. Risk Factors of Acoustic Neuroma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J.* 2016;57(3):776-783. Available from: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.3.776>
43. Benson VS, Green J, Pirie K, Beral V. Cigarette smoking and risk of acoustic neuromas and pituitary tumours in the Million Women Study. *Br J Cancer.* 2010;102(11):1654-1656. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605695>
44. Palmisano S, Schwartzbaum J, Prochazka M, et al. Role of tobacco use in the etiology of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol.* 2012;175(12):1243-1251. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr465>
45. Berkowitz O, Iyer AK, Kano H, Talbott EO, Lunsford LD. Epidemiology and Environmental Risk Factors Associated with Vestibular Schwannoma. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1674-1680. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.07.007>
46. Schüz J, Steding-Jessen M, Hansen S, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Johansen C. Sociodemographic factors and vestibular schwannoma: a Danish nationwide cohort study. *Neuro Oncol.* 2010;12(12):1291-1299. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq149>
47. Evans DG, Messiaen LM, Foulkes WD, et al. Typical 22q11.2 deletion syndrome appears to confer a reduced risk of schwannoma. *Genet Med.* 2021;23(9):1779-1782. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01175-0>
48. 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>
49. 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: <https://doi.org/10.3171/2019.5.JNS1923>
50. 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>
51. Hentschel MA, Hannink G, Steens SCA, Mulder JJS, Rovers MM, Kunst HPM. Development of a model to predict vestibular schwannoma growth: An opportunity to introduce new wait and scan strategies. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(1):273-283. Available from: <https://doi.org/10.1111/coa.13661>
52. Kleijwegt M, Bettink F, Malessy M, Putter H, van der Mey A. Clinical Predictors Leading to Change of Initial Conservative Treatment of 836 Vestibular Schwannomas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2020;81(1):15-21. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678708>
53. Fieux M, Pouzet C, Bonjour M, Zaouche S, Jouanneau E, Tringali S. MRI monitoring of small and medium-sized vestibular schwannomas: predictors of growth. *Acta Otolaryngol.* 2020;140(5):361-365. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1717608>

54. Joo JD, Oh SJ, Kim YH, Han JH, Choi BY, Koo JW et al. Prognostic Factors of Hearing Outcome in Untreated Vestibular Schwannomas: Implication of Subdivision of Their Growth by Volumetric Analysis. *World Neurosurg.* 2017;106:768-774. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.051>
55. Higuchi Y, Ikegami S, Horiguchi K, Aoyagi K, Nagano O, Serizawa T et al. Predicting Potential of Rapid Tumor Growth in Small to Medium Vestibular Schwannomas on the Basis of Sway Assessed Using Posturography. *World Neurosurg.* 2021;148:e406-e414. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.175>
56. Sethi M, Borsetto D, Bance M, Cho Y, Gair J, Gamazo N et al. Determinants of Vestibular Schwannoma Growth. *Otol Neurotol.* 2021;42(5):746-754. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003043>
57. 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>
58. D'Haese S, Parmentier H, Keppler H, Van Vooren S, Van Driessche V, Bauters W et al. Vestibular schwannoma: natural growth and possible predictive factors. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(9):753-758. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1635268>
59. Lewis D, Roncaroli F, Agushi E, Mosses D, Williams R, Li KL et al. Inflammation and vascular permeability correlate with growth in sporadic vestibular schwannoma. *Neuro Oncol.* 2019;21(3):314-325. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy177>
60. de Vries WM, Briaire-de Bruijn IH, van Benthem PPG, van der Mey AGL, Hogendoorn PCW. M-CSF and IL-34 expression as indicators for growth in sporadic vestibular schwannoma. *Virchows Arch.* 2019;474(3):375-381. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2503-1>
61. Behling F, Suhm E, Ries V, et al. COX2 expression is associated with preoperative tumor volume but not with volumetric tumor growth in vestibular schwannoma. *Neurol Res Pract.* 2021;3(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00111-6>
62. Behling F, Ries V, Skardelly M, et al. COX2 expression is associated with proliferation and tumor extension in vestibular schwannoma but is not influenced by acetylsalicylic acid intake. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):105. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0760-0>
63. Gonçalves VM, Suhm EM, Ries V, et al. Macrophage and Lymphocyte Infiltration Is Associated with Volumetric Tumor Size but Not with Volumetric Growth in the Tübingen Schwannoma Cohort. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):466. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13030466>
64. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest.* 2000;118(2):503-508. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>;
65. Stone WL, Leavitt L, Varacallo M. Physiology, Growth Factor. [Updated 2021 May 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [accesat la.....]
66. Cayé-Thomasen P, Baandrup L, Jacobsen GK, Thomsen J, Stangerup SE. Immunohistochemical demonstration of vascular endothelial growth factor in vestibular schwannomas correlates to tumor growth rate. *Laryngoscope.* 2003;113(12):2129-2134. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005537-200312000-00014>

67. Koutsimpelas D, Stripf T, Heinrich UR, Mann WJ, Brieger J. Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in sporadic vestibular schwannomas correlates to growth characteristics. *Otol Neurotol*. 2007;28(8):1094-1099. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31814b2787>
68. Dilwali S, Roberts D, Stankovic KM. Interplay between VEGF-A and cMET signaling in human vestibular schwannomas and schwann cells. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(1):170-175. Available from: <https://doi.org/10.4161/15384047.2014.972765>
69. Bizzarri M, Filipo R, Valente MG, Bernardeschi D, Ronchetti F, Monini S et al. Release of transforming growth factor beta-1 in a vestibular schwannoma cell line. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(7):785-7.
70. Taurone S, Bianchi E, Attanasio G, Di Gioia C, Ierinó R, Carubbi C et al. Immunohistochemical profile of cytokines and growth factors expressed in vestibular schwannoma and in normal vestibular nerve tissue. *Mol Med Rep*. 2015;12(1):737-745. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3415>
71. Manjula S, Aroor AR, Raja A, Rao SN, Rao A. Serum immunoglobulins in brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115(3-4):103-105. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01406366>
72. Yüceer N, Arasil E, Temiz C. Serum immunoglobulins in brain tumours and lumbar disc diseases. *Neuroreport*. 2000;11(2):279-81. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001756-200002070-00011>
73. Zhang N, Chen J, Ferraro GB, Wu L, Datta M, Jain RK et al. Anti-VEGF treatment improves neurological function in tumors of the nervous system. *Exp Neurol*. 2018;299:326-333. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.09.008>
74. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:4-10. Available from: <https://doi.org/10.1159/000088478>
75. Cayé-Thomasen P, Baandrup L, Jacobsen GK, Thomsen J, Stangerup SE. Immunohistochemical demonstration of vascular endothelial growth factor in vestibular schwannomas correlates to tumor growth rate. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2129-2134. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005537-200312000-00014>
76. Koutsimpelas D, Bjelopavlovic M, Yetis R, Frauenknecht K, Adryan B, Schmidtman I et al. The VEGF/VEGF-R axis in sporadic vestibular schwannomas correlates with irradiation and disease recurrence. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2012;74(6):330-338. Available from: <https://doi.org/10.1159/000346238>
77. Dilwali S, Roberts D, Stankovic KM. Interplay between VEGF-A and cMET signaling in human vestibular schwannomas and schwann cells. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(1):170-175. Available from: <https://doi.org/10.4161/15384047.2014.972765>
78. Zhang N, Gao X, Zhao Y, Datta M, Liu P, Xu L. Rationally combining anti-VEGF therapy with radiation in NF2 schwannoma. *J Rare Dis Res Treat*. 2016;1(2):51-55.
79. Tamura R, Fujioka M, Morimoto Y, Ohara K, Kosugi K, Oishi Y et al. A VEGF receptor vaccine demonstrates preliminary efficacy in neurofibromatosis type 2. *Nat Commun*. 2019;10(1):5758. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13640-1>
80. Chen HY, Ho YJ, Chou HC, Liao EC, Tsai YT, Wei YS et al. The Role of Transforming Growth Factor-Beta in Retinal Ganglion Cells with Hyperglycemia and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6482. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21186482>

81. Bizzarri M, Filipo R, Valente MG, Bernardeschi D, Ronchetti F, Monini S et al. Release of transforming growth factor beta-1 in a vestibular schwannoma cell line. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(7):785-7.
82. Taurone S, Bianchi E, Attanasio G, Di Gioia C, Ierinó R, Carubbi C et al. Immunohistochemical profile of cytokines and growth factors expressed in vestibular schwannoma and in normal vestibular nerve tissue. *Mol Med Rep.* 2015;12(1):737-5. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3415>
83. Manjula S, Aroor AR, Raja A, Rao SN, Rao A. Serum immunoglobulins in brain tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;115(3-4):103-105. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01406366>
84. Yüceer N, Arasil E, Temiz C. Serum immunoglobulins in brain tumours and lumbar disc diseases. *Neuroreport.* 2007;11(2):279-281. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001756-200002070-00011>
85. Thomsen J, Saxtrup O, Tos M. Spinal proteins in patients with acoustic neuromas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1982;44(2):66-71. Available from: <https://doi.org/10.1159/000275575>
86. Celis-Aguilar E, Lassaletta L, Torres-Martín M, Rodrigues FY, Nistal M, Castresana JS et al. The molecular biology of vestibular schwannomas and its association with hearing loss: a review. *Genet Res Int.* 2012;2012:856157. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/856157>
87. Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, Evans DG. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):29-39. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1399795>
88. von Kirschbaum C, Gürkov R. Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4980562. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/4980562>
89. Vnencak M, Huttunen E, Aarnisalo AA, Jero J, Liukkonen K, Sinkkonen ST. Evaluation of pure-tone audiometric protocols in vestibular schwannoma screening. *J Otol.* 2021;16(3):138-143. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joto.2020.12.004>
90. Foley RW, Shirazi S, Maweni RM, Walsh K, McConn Walsh R, Javadpour M et al. Signs and Symptoms of Acoustic Neuroma at Initial Presentation: An Exploratory Analysis. *Cureus.* 2017;9(11):e1846. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.1846>
91. Peris-Celda M, Graffeo CS, Perry A, Kerezoudis P, Tombers NM, Carlson ML, Link MJ. Main Symptom that Led to Medical Evaluation and Diagnosis of Vestibular Schwannoma and Patient-Reported Tumor Size: Cross-sectional Study in 1,304 Patients. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2019;80(3):316-322. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675175>
92. Lee JD, Lee BD, Hwang SC. Vestibular schwannoma in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Skull Base.* 2011;21(2):75-78. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1261257>
93. Wasano K, Oishi N, Noguchi M, Hentona K, Shinden S, Kitama T et al. Sudden sensorineural hearing loss in patients with vestibular schwannoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):1624. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80366-2>
94. Casazza GC, Bowers CA, Gurgel RK. Hearing Outcomes Reporting in Lateral Skull Base Surgery. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2019;80(2):120-124. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676371>

95. Telischi F. An objective method of analyzing cochlear versus noncochlear patterns of distortion-product otoacoustic emissions in patients with acoustic neuromas. *Laryngoscope*. 2000;110(4):553-62. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005537-200004000-00007>
96. Ababi I, Maniuc M, Sandul A, Popa V, Danilov L, Cabac V et al. *Otorinolaringologie*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău. CEP Medicina; 2019.
97. 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):6-42. Available from: <https://doi.org/10.7874/jao.2021.00374>
98. Gordon ML, Cohen NL. Efficacy of auditory brainstem response as a screening test for small acoustic neuromas. *Am J Otol*. 1995;16(2):136-139.
99. Montaguti M, Bergonzoni C, Zanetti MA, Rinaldi Ceroni A. Comparative evaluation of ABR abnormalities in patients with and without neurinoma of VIII cranial nerve. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007;27(2):68-72.
100. Borgmann H, Lenarz T, Lenarz M. Preoperative prediction of vestibular schwannoma's nerve of origin with posturography and electronystagmography. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(5):498-503. Available from: <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.536991>
101. Hentschel M, Scholte M, Steens S, Kunst H, Rovers M. The diagnostic accuracy of non-imaging screening protocols for vestibular schwannoma in patients with asymmetrical hearing loss and/or unilateral audiovestibular dysfunction: a diagnostic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(4):815-823. Available from: <https://doi.org/10.1111/coa.12788>
102. Chiarovano Elodie, Darlington Cynthia, Vidal Pierre-Paul, Lamas Georges, de Waele Catherine, Thurtell Matthew. The Role of Cervical and Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials in the Assessment of Patients with Vestibular Schwannomas. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105026. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105026>
103. Xue B, Yang J. [The characteristics of VEMP in patients with acoustic neuroma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2008Jan; 22(1):22-25.
104. He Yu-Bo, Yu Chun-Jiang, Ji Hong-Ming, Qu Yan-Ming, Chen Ning. Significance of Vestibular Testing on Distinguishing the Nerve of Origin for Vestibular Schwannoma and Predicting the Preservation of Hearing. *Chinese Medical Journal*. 2016;129(7):799–803. Available from: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.178958>
105. Valame DA, Gore GB. Role of cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMP) and auditory brainstem response (ABR) in the evaluation of vestibular schwannoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(3):324-329. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.04.003>
106. West N, Møller MN, Hansen S, Cayé-Thomasen P. Audiovestibular Loss of Function Correlates in Vestibular Schwannomas. *J Int Adv Otol*. 2018;14(2):161-165. Available from: <https://doi.org/10.5152/iao.2018.5500>
107. 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):1095-1100. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016480802552543>

108. House, J. W.; Waluch, V.; Jackler, R. K. Magnetic Resonance Imaging in Acoustic Neuroma Diagnosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1986;95(1):16–20. Available from: <https://doi.org/10.1177/000348948609500104>
109. Singh K, Singh MP, Thukral C, Rao K, Singh K, Singh A. Role of magnetic resonance imaging in evaluation of cerebellopontine angle schwannomas. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(1):21-27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0736-0>
110. Haque S, Hossain A, Quddus MA, Jahan MU. Role of MRI in the evaluation of acoustic schwannoma and its comparison to histopathological findings. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2011;37(3):92-96. Available from: <https://doi.org/10.3329/bmrcb.v37i3.9120>
111. Kabashi S, Ugurel MS, Dedushi K, Mucaj S. The Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Diagnostics of Acoustic Schwannoma. *Acta Inform Med*. 2020;28(4): 87-291. Available from: <https://doi.org/10.5455/aim.2020.28.287-291>
112. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, Lenthall R, Nikolopoulos T, Lightfoot G et al. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess*. 2009;13(18):1-154. Available from: <https://doi.org/10.3310/hta13180>
113. Wippold F.J., Lubner M., Perrin R.J., Lammle M., Perry A. Neuropathology for the Neuroradiologist: Antoni A and Antoni B Tissue Patterns. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(9):1633-1638. Available from: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0682>
114. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head Neck Pathol*. 2020;14(4):1058-1066. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01155-x>
115. Joshi R. Learning from eponyms: Jose Verocay and Verocay bodies, Antoni A and B areas, Nils Antoni and Schwannomas. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(3):215-219 Available from: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.101826>
116. Greene J, Al-Dhahir MA. Acoustic Neuroma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
117. Gaillard, F., Deng, F. Vestibular schwannoma. Reference article, *Radiopaedia.org*. 2008. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-839>
118. Wu EH, Tang YS, Zhang YT, Bai RJ. CT in diagnosis of acoustic neuromas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7(4):645-650.
119. Venkatasamy A, Le Foll D, Karol A, Lhermitte B, Charpiot A, Debry C et al. Differentiation of vestibular schwannomas from meningiomas of the internal auditory canal using perilymphatic signal evaluation on T2-weighted gradient-echo fast imaging employing steady state acquisition at 3T. *Eur Radiol Exp*. 2017;1(1):8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41747-017-0012-7>
120. Wu H, Zhang L, Han D, Mao Y, Yang J, Wang Z et al. Summary and consensus in 7th International Conference on acoustic neuroma: An update for the management of sporadic acoustic neuromas. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2016;2(4):234-239. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2016.10.002>
121. Pellet W. History of vestibular schwannoma surgery. *Prog Neurol Surg*. 2008;21:6-23. Available from: <https://doi.org/10.1159/000156555>

122. Zanoletti E, Faccioli C, Martini A. Surgical treatment of acoustic neuroma: Outcomes and indications. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(4):395-398. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2015.11.002>
123. You YP, Zhang JX, Lu AL, Liu N. Vestibular schwannoma surgical treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(5):289-293. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.12080>
124. Zanoletti E, Mazzoni A, Martini A, Abbritti RV, Albertini R, Alexandre E et al. Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(SUPPL. 1):S1-S146. Available from: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-39-2019>
125. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurg Focus.* 2012;33(3):E14. Available from: <https://doi.org/10.3171/2012.6.FOCUS12163>
126. Cole T, Veeravagu A, Zhang M, Azad T, Swinney C, Li GH et al. Retrosigmoid Versus Translabyrinthine Approach for Acoustic Neuroma Resection: An Assessment of Complications and Payments in a Longitudinal Administrative Database. *Cureus.* 2015;7(10) e369. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.369>
127. Pogoda L, Nijdam JS, Smeeing DPJ, Voormolen EHJ, Ziylan F, Thomeer HGXM. Postoperative headache after surgical treatment of cerebellopontine angle tumors: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(10):3643-3651. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06627-6>
128. Aihara N, Yamada H, Takahashi M, Inagaki A, Murakami S, Mase M. Postoperative Headache after Undergoing Acoustic Neuroma Surgery via the Retrosigmoid Approach. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(12):634-640. Available from: <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2017-0108>
129. Obaid S, Nikolaidis I, Alzahrani M, Moumdjian R, Saliba I. Morbidity Rate of the Retrosigmoid versus Translabyrinthine Approach for Vestibular Schwannoma Resection. *J Audiol Otol.* 2018;22(4):236-243. Available from: <https://doi.org/10.7874/jao.2018.00164>
130. Tonn JC, Schlake HP, Goldbrunner R, Milewski C, Helms J, Roosen K. Acoustic neuroma surgery as an interdisciplinary approach: a neurosurgical series of 508 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(2):161-166. Available from: <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.2.161>
131. de Boer NP, Koot RW, Jansen JC, et al. Prognostic Factors for the Outcome of Translabyrinthine Surgery for Vestibular Schwannomas. *Otol Neurotol.* 2021;42(3):475-482. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002980>
132. Hadjipanayis CG, Carlson ML, Link MJ, Rayan TA, Parish J, Atkins T et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients with Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery.* 2018;82(2): E40-E43. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx512>
133. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O, et al. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(1):7-15. Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599817695805>
134. Apicella G, Paolini M, Deantonio L, Masini L, Krengli M. Radiotherapy for vestibular schwannoma: Review of recent literature results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(4):399-406. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.02.002>
135. Dupic G, Urcissin M, Mom T, Verrelle P, Dedieu V, Molnar I et al. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Reducing Toxicity With 11 Gy as the

- Marginal Prescribed Dose. *Front Oncol.* 2020; Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.598841>
136. Kieu HD, Vuong DN, Mai KT, Pham PC, Le TD. Long-term outcomes of rotating gamma knife for vestibular schwannoma: A 4-year prospective longitudinal study of 89 consecutive patients in Vietnam. *Surg Neurol Int.* 2021;12:585. Available from: https://doi.org/10.25259/SNI_687_2021
 137. Rueß D, Pöhlmann L, Grau S, et al. Outcome and toxicity analysis of single dose stereotactic radiosurgery in vestibular schwannoma based on the Koos grading system. *Sci Rep.* 2020;10(1):9309. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66213-4>
 138. Massaad E, Hamidi N, Goetz J, Padmanaban V, Mau C, Tsang D et al. Equivalent Efficacy and Safety of Radiosurgery for Cystic and Solid Vestibular Schwannomas: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2021;146:322-331.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.040>
 139. Balossier A, Régis J, Reyns N, et al. Repeat stereotactic radiosurgery for progressive vestibular schwannomas after previous radiosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2021;44(6):3177-3188. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01528-y>
 140. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O, et al. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(1):7-15. Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599817695805>
 141. 13th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (ISRS 2017). *J Radiosurg SBRT.* 2017;5(Suppl 1):1-205.
 142. Patel MA, Marciscano AE, Hu C, et al. Long-term Treatment Response and Patient Outcomes for Vestibular Schwannoma Patients Treated with Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy. *Front Oncol.* 2017;7:200. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00200>
 143. Persson O, Bartek J Jr, Shalom NB, Wangerid T, Jakola AS, Förander P. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(6):1013-1021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3164-6>
 144. Barnes CJ, Bush DA, Grove RI, Loredó LN, Slater JD. Fractionated Proton Beam Therapy for Acoustic Neuromas: Tumor Control and Hearing Preservation. *Int J Part Ther.* 2018;4(4):28-36. Available from: <https://doi.org/10.14338/IJPT-14-00014.1>
 145. Eichkorn T, Regnery S, Held T, et al. Effectiveness and Toxicity of Fractionated Proton Beam Radiotherapy for Cranial Nerve Schwannoma Unsuitable for Stereotactic Radiosurgery. *Front Oncol.* 2021;11:772831. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772831>
 146. Zhu S, Rotondo R, Mendenhall WM, et al. Long-Term Outcomes of Fractionated Stereotactic Proton Therapy for Vestibular Schwannoma: A Case Series. *Int J Part Ther.* 2018;4(4):37-46. Available from: <https://doi.org/10.14338/IJPT-17-00032.1>
 147. Wage J, Mignano J, Wu J. Tufts Medical Center Experience with Long-Term Follow-Up of Vestibular Schwannoma Treated with Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery: Novel Finding of Delayed Pseudoprogression. *Adv Radiat Oncol.* 2021;6(4):100687. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100687>

148. Fega KR, Fletcher GP, Waddle MR, et al. Analysis of MRI Volumetric Changes After Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy for Benign Intracranial Neoplasms. *Adv Radiat Oncol*. 2018;4(1):43-49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2018.08.013>
149. Santa Maria, Peter L et al. "Long-Term Hearing Outcomes Following Stereotactic Radiosurgery in Vestibular Schwannoma Patients-A Retrospective Cohort Study." *Neurosurgery*. 2019;85(4):550-559. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy407>
150. van Linge A, van Os R, Hoekstra N, et al. Progression of hearing loss after LINAC-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma is associated with cochlear dose, not with pre-treatment hearing level. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):253. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1202-z>
151. Coughlin AR, Willman TJ, Gubbels SP. Systematic Review of Hearing Preservation After Radiotherapy for Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol*. 2018;39(3):273-283. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001672>
152. Tosi U, Lavieri MET, An A, et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract*. 2021;8(4):405-416. Available from: <https://doi.org/10.1093/nop/npab011>
153. Muzevic D, Legcevic J, Splavski B, Cayé-Thomasen P. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD009897. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009897.pub2>
154. Tikka T, Yiannakis CP, Stapleton E, Locke R, Crowther JA, Taylor WAS et al. Spontaneous Vestibular Schwannoma Regression: A Case-Control Study. *Otol Neurotol*. 2018;39(10):e1118-e1124. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001962>
155. 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>
156. 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>
157. 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>
158. 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>
159. 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>
160. Macielak RJ, Wallerius KP, Lawlor SK, Lohse CM, Marinelli JP, Neff BA et al. Defining clinically significant tumor size in vestibular schwannoma to inform timing of microsurgery during wait-and-scan management: moving beyond minimum detectable growth. *J Neurosurg*. 2021:1-9. Available from: <https://doi.org/10.3171/2021.4.JNS21465>

161. 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>
162. Long J, Zhang Y, Huang X, Ren J, Zhong P, Wang B. A Review of Drug Therapy in Vestibular Schwannoma. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:75-85. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S280069>
163. Alanin MC, Klausen C, Caye-Thomasen P, Thomsen C, Fugleholm K, Poulsgaard L et al. The effect of bevacizumab on vestibular schwannoma tumour size and hearing in patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(12):3627-3633. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3398-3>
164. Hochart A, Gaillard V, Baroncini M, André N, Vannier JP, Vinchon M et al. Bevacizumab decreases vestibular schwannomas growth rate in children and teenagers with neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol.* 2015;124(2):229-236. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1828-8>
165. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, Fuensterer C, Bokemeyer C, Hagel C et al. Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol.* 2010;12(1):14-18. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop010>
166. Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, Jennings D, McKenna MJ, Harris GJ et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. *Otol Neurotol.* 2012;33(6):1046-1052. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31825e73f5>
167. Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, et al. Bevacizumab Therapy of Neurofibromatosis Type 2 Associated Vestibular Schwannoma in Japanese Patients. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;60(2):75-82. Available from: <https://doi.org/10.2176/nmc.0a.2019-0194>
168. Killeen DE, Klesse L, Tolisano AM, Hunter JB, Kutz JW Jr. Long-Term Effects of Bevacizumab on Vestibular Schwannoma Volume in Neurofibromatosis Type 2 Patients. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2019;80(5):540-546. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676628>
169. Celis-Aguilar E, Obeso-Pereda A, Castro-Bórquez KM, Dehesa-Lopez E, Vega-Alarcon A, Coutinho-De Toledo H. Multiple Audiometric Analysis in the Screening of Vestibular Schwannoma. *Cureus.* 2022;14(1):e21492. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.21492>
170. 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>
171. Kim DH, Lee S, Hwang SH. Non-contrast Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis and Monitoring of Vestibular Schwannomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2019;40(9):1126-1133. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002416>
172. Dunn IF, Bi WL, Mukundan S, Delman BN, Parish J, Atkins T et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery.* 2018;82(2):E32-E34. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx510>

173. Bashjawish B, Kılıç S, Baredes S, Eloy JA, Liu JK, Ying YM. Changing trends in management of vestibular schwannoma: A National Cancer Database study. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1197-1205. Available from: <https://doi.org/10.1002/lary.27568>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. Whitehouse K, Froughi 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>
178. Reddy CE, Lewis-Jones HG, Javadpour M, Ryland I, Lesser TH. Conservative management of vestibular schwannomas of 15 to 31 mm intracranial diameter. *J Laryngol Otol*. 2014;128(9):752-758. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0022215114001315>
179. Suryanarayanan R, Ramsden RT, Saeed SR, Aggarwal R, King AT, Rutherford SA et al. Vestibular schwannoma: role of conservative management. *J Laryngol Otol*. 2010;124(3):251-257. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0022215109992362>
180. Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, Yamaura A. Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and microsurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. *Neurol Res*. 2003;25(7):682-690. Available from: <https://doi.org/10.1179/016164103101202075>
181. Liu W, Ni M, Jia W, Zhou D, Zhang Q, Jiang Y et al. How to Address Small- and Medium-Sized Acoustic Neuromas with Hearing: A Systematic Review and Decision Analysis. *World Neurosurg*. 2015;84(2):283-291.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.013>
182. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open*. 2013;3(2):e001345. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001345>
183. Shin YJ, Lapeyre-Mestre M, Gafsi I, Cognard C, Deguine O, Tremoulet M et al. Neurotological complications after radiosurgery versus conservative management in acoustic neuromas: a systematic review-based study. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(1):59-64. Available from: <https://doi.org/10.1081/0036554021000028084>
184. Leon J, Lehrer EJ, Peterson J, Vallow L, Ruiz-Garcia H, Hadley A et al. Observation or stereotactic radiosurgery for newly diagnosed vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis. *J Radiosurg SBRT*. 2019;6(2):91-100.
185. Nellis JC, Sharon JD, Pross SE, Ishii LE, Ishii M, Dey JK, Francis HW. Multifactor Influences of Shared Decision-Making in Acoustic Neuroma Treatment. *Otol Neurotol*. 2017;38(3):392-399. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001292>
186. Cassandro C, Albera R, Debiasi L, Albera A, Cassandro E, Scarpa A et al. What factors influence treatment decision making in acoustic neuroma? Our experience on 103 cases.

- Int Tinnitus J. 2020;24(1):21-25. Available from: <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20200004>
187. Zhu W, Chen H, Jia H, Chai Y, Yang J, Wang Z et al. Long-Term Hearing Preservation Outcomes for Small Vestibular Schwannomas: Retrosigmoid Removal Versus Observation. *Otol Neurotol.* 2018;39(2):e158-e165. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001684>
 188. Zanoletti E, Cazzador D, Faccioli C, Gallo S, Denaro L, D'Avella D et al. Multi-option therapy vs observation for small acoustic neuroma: hearing-focused management. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(4):384-392. Available from: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1756>
 189. Ren Y, Chari DA, Vasilijic S, Welling DB, Stankovic KM. New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma. *Neurooncol Adv.* 2020;3(1):vdaa153. Available from: <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa153>
 190. Yao L, Alahmari M, Temel Y, Hovinga K. Therapy of Sporadic and NF2-Related Vestibular Schwannoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):835. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers12040835>
 191. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. Change in hearing during 'wait and scan' management of patients with vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol.* 2008;122(7):673-681. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0022215107001077>
 192. Hong CS, Moliterno J. The Patient-Centered Approach: A Review of the Literature and Its Application for Acoustic Neuromas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2020;81(3):280-286. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692396>
 193. Corell A, Guo A, Vecchio TG, Ozanne A, Jakola AS. Shared decision-making in neurosurgery: a scoping review. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(9):2371-2382. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04867-3>
 194. Graham ME, Westerberg BD, Lea J, Hong P, Walling S, Morris DP et al. Shared decision making and decisional conflict in the Management of Vestibular Schwannoma: a prospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47(1):52. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0297-4>
 195. Neve OM, Soulier G, Hendriksma M, van der Mey AGL, van Linge A, van Benthem PPG et al. Patient-reported factors that influence the vestibular schwannoma treatment decision: a qualitative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(9):3237-3244. Available from: <https://doi.org/1007/s00405-020-06401-0>
 196. 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 Otorhinolaryngol Ital.* 2021;41(2):185-191. Available from: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1107>
 197. Carlson ML, Van Gompel JJ, Wiet RM, Tombers NM, Devaiah AK, Lal D et al. A Cross-sectional Survey of the North American Skull Base Society: Current Practice Patterns of Vestibular Schwannoma Evaluation and Management in North America. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018;79(3):289-296. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607319>
 198. Saeed SR, Suryanarayanan R, Dezso A, Ramsden RT. Vestibular schwannoma management: current practice amongst UK otolaryngologists--time for a national prospective audit. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(5):490-495. Available from: <https://doi.org/10.1308/003588406X114901>

199. Hentschel M, Rovers M, Markodimitraki L, Steens S, Kunst H. An international comparison of diagnostic and management strategies for vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(1):71-78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5199-6>
200. 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;22(1):31-45. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz153>
201. Bazarov VG. *Clinical vestibulometry.* Kyiv. Zdorovia; 1988.
202. Soldatov IB, Sushcheva GP, Khrappo NS. *Vestibular dysfunction.* Moskva. Meditsina; 1980.
203. Khilov KL. *The function of the organ of balance and illness of movement.* Leningrad. Meditsina; 1969.
204. **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>
205. **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.
206. 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;165(10):2903-2911. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05665-9>
207. Brooks KA, Vivas EX. Natural History of Hearing Loss in Sporadic Vestibular Schwannoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(3):435-444. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2023.02.005>
208. Rodriguez-Martín M, González-Aguado R, Salvatierra-Vicario B, Dierssen-Sotos T, Morales-Angulo C. Sudden Hearing Loss as an Initial Symptom of Vestibular Schwannoma. *World Neurosurg.* 2024: S1878-8750(24)00269-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.02.072>
209. 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>
210. Truong LF, Kleiber JC, Durot C, Brenet E, Barbe C, Hoeffel C, Bazin A, Labrousse M, Dubernard X. The study of predictive factors for the evolution of vestibular schwannomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(4):1661-1670. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07651-w>
211. Javed A, Okoh M, Mughal Z, Javed F, Gupta K. Incidence of Vestibular Schwannoma in Patients with Unilateral Tinnitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otol Neurotol.* 2023;44(9):841-847. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003987>
212. Marinelli JP, Schnurman Z, Killeen DE, Nassiri AM, Hunter JB, Lees KA, Lohse CM, Roland JT Jr, Golfinos JG, Kondziolka D, Link MJ, Carlson ML. Stratifying Risk of Future Growth Among Sporadic Vestibular Schwannomas. *Otol Neurotol.* 2023;44(7):e519-e524. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003934>
213. Lee SA, Lee JH, Hong HS, Lee JD. Tumor shape as a prognostic factor for the growth of intracanalicular vestibular schwannoma: a long-term observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08540-0>

214. 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>
215. **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>
216. Vetrician S, Antohi A, Işciucov M, Eremia C, Popa V. Neurinomul de acustic. Actualităţi în diagnostic. *Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu”.* 2008;4(9):198-201.
217. **Buracovschi M.,** Borysenko O., Zapuhlîh G., Vetrician S., Moraru V. Translabirinthine 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>
218. 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>

Certificate de inovator





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6237

Pentru inovația cu titlul
**IMPLEMENTAREA ABORDULUI
TRANSLABIRINTIC ÎN CHIRURGIA
NEURINOMULUI DE ACUSTIC**

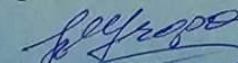
Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BURACOVSKI Marin, BORYSENKO Oleg,
ZAPUHLIÎ Grigore, VETRICEAN Sergiu**



Data eliberării 01 Aprilie 2024.


(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6238

Pentru inovația cu titlul
**ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT AL
NEURINOMULUI DE ACUSTIC**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BURACOVSKI Marin, SANDUL Alexandru,
BORYSENKO Oleg**



Data eliberării 01 Aprilie 2024.


(Semnătura autorizată)



Adeverință privind înscrierea obiectelor drepturilor de autor

REPUBLICA MOLDOVA
Agentia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala


ADEVERINȚĂ

privind înscrierea obiectelor
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7984
DIN 15.08.2024

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general



CHISINAU

Anexa 3

Copii ale certificatelor de participare la simpozioane, conferințe și congrese naționale și internaționale unde au fost prezentate rezultate ale tezei sub formă de prezentări orale



Національна академія
медичних наук України
ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України



**VII З'ІЗД
НЕЙРОХІРУРГІВ
УКРАЇНИ** з міжнародною
участю

СЕРТИФІКАТ

СПІКЕРА

#1-009-123

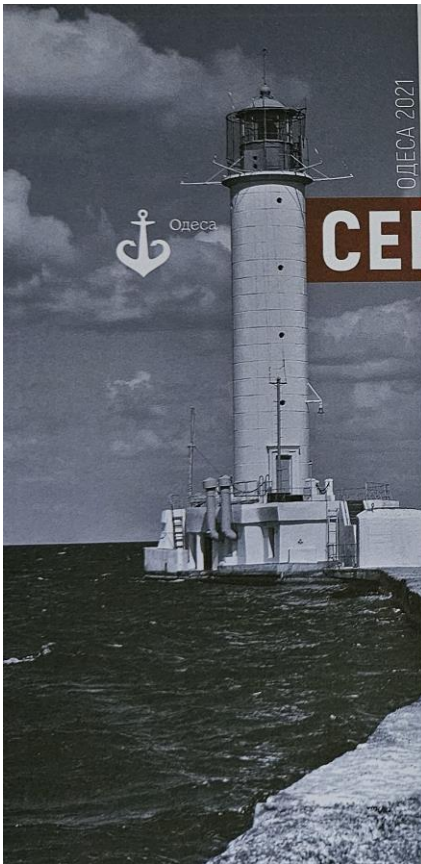
МАРИН БУРАКОВСКИ

Брав(ла) участь у **VII З'ІЗДІ НЕЙРОХІРУРГІВ УКРАЇНИ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**
та отримав(ла) **30** балів за критеріями нарахування балів безперервного професійного
розвитку відповідно до Порядку проведення атестації лікарів,
затвердженого наказом МОЗ України від 22.02.2019 N446.

Євгеній Педаченко
Президент з'їзду, голова оргкомітету,
директор ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»,
академік НАМН України, академік Всесвітньої
академії нейрохірургії (WANS)

Віталій Цимбалюк
Президент З'їзду,
Президент Національної академії медичних
наук України, академік НАМН України,
співголова оргкомітету

**11-18
травня
2021**



ОДЕСА 2021

**VII З'їзд
УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ
НЕЙРОХІРУРГІВ**



СЕРТИФІКАТ

160921-с13

СПІКЕРА

Організаційний комітет засвідчує, що

Marin Buracovschi

Брав (ла) участь у VII З'їзді Української Асоціації Нейрохірургів, 16–18 вересня, Одеса, Україна в якості доповідача та отримав (ла) 30 балів за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку відповідно до Порядку проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ України від 22.02.2019 №446.



Smolanka

Смоланка Володимир Іванович
Д.мед.н., професор, президент Української асоціації нейрохірургів, ректор Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет»

Son

Сон Анатолій Сергійович
Д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна Академія медичних наук України
 ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
 Українське наукове медичне товариство оториноларингологів
 Департамент охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації
 Одеський Національний медичний університет
 Одеське обласне товариство оториноларингологів

**XIII З'їзд
оториноларингологів України**

СЕРТИФІКАТ

Буряковський Марія Михайлівна


приймав (ла) участь в засіданнях з'їзду


Голова правління
 Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів
 Академік НАМН України, д.мед.н., професор

Д.І. Заболотний

19-22 вересня 2021 р.
 Україна, м. Одеса

№ XIII 00388





International Black Sea
Otolaryngology and Neuro-otology Association

**2nd BLACK SEA COUNTRIES
OTOLOGY NEUROTOLOGY CONGRESS**

24-25 October 2020 · NOW VIRTUAL

Certificate of Attendance

On behalf of the Organizing Committee

We are pleased to confirm that

Marin Nicolae Buracovschi

has attended the

*the 2nd Black Sea Countries Otolaryngology and
Neurotology Congress*

held online, virtually, October 24-25, 2020

Prof. O. Nuri OZGIRGIN
President of the Congress.



SCIENTIFIC AND PRACTIC
ASSOCIATION OF
OTORHINOLARYNGOLOGY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

ENT NATIONAL CONFERENCE
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
"Updates in the diagnosis and treatment of otologic diseases"
March 29th, 2019

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

The conference is accredited by Ministry of Health, Labour and Social Protection
through the address № MORL XIX 035 /22.03.2019 with 7 CME

Marin Buracovschi

Rector of State University of Medicine
And Pharmacy „Nicolae Testemițanu”
Professor, Ph.D,
Academician of AS RM
Ion ABABII

Professor, PhD,
Alexandru SANDUL

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. Translabyrinthine 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., Borisenko 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 translabirintic 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., Vetricean 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., Vetricean 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., Vetricean 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., Vetricean S. Implementarea abordului translabyrinthic 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 Otolaryngology 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.

CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI



Marin Buracovschi

Data nașterii: 08/04/1986 Cetățenie: moldovean, român

Număr de telefon: (+373) 69090818

E-mail: marinburacovschi@gmail.com

Adresă: strada Fecioarei 10A, MD 2070, Chisinau, Moldova

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2010 – 2013 Chișinău, Moldova

ASISTENT MEDICAL SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI MOSNEAGA"

2016 – 2020 Chișinău, Moldova

MEDIC OTORINOLARINGOLOG SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI
MOȘNEAGA"

2015 Chișinău, Moldova

MEDIC OTORINOLARINGOLOG CENTRUL SĂNĂTĂȚII FAMILIEI "GALAXIA"

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

2005 – 2011 Chișinău, Moldova

STUDII UNIVERSITARE Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu"

2011 – 2015 Chișinău, Moldova

REZIDENȚIAT Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

2017 – 2022 Chișinău, Moldova

STUDII DE DOCTORAT Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă maternă: **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE			VORBIT	SCRIS
	Comprehensiune	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
ENGLISH	C2	C2	C2	C2	C2
RUSĂ	C2	C2	C2	C2	C2
TURCĂ	B1	B1	A2	A2	A2

COMPETENȚE DIGITALE

Microsoft Word / Microsoft Excel / Microsoft PowerPoint / Microsoft Office / Google Docs /
Social Media / Zoom/LinkedIn

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

30 de publicații științifice: 11 articole în reviste științifice din străinătate recunoscute, 1 articol în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS, 4 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (Categorია B), 11 de rezumate incluse la forurile științifice internaționale, 3 rezumate la forurile științifice naționale.

PROIECTE

15/05/2015 – 31/03/2017

Verbesserung der Versorgung im Bereich Hörschädigungen und Schwerhörigkeit in der Republik
Moldau

CURSURI

25/09/2023 – 29/09/2023

Skull Base Surgery Course, Gruppo Otologico, Piacenza, Italy

12/12/2022 – 16/12/2022

Skull Base Surgery Course, Gruppo Otologico, Piacenza, Italy

04/10/2021 – 08/10/2021

Ear Microsurgery and Otoneurosurgery Course, Institute of Otolaryngology "A.I.Kolomyichenko",
Kiev, Ukraine

16/10/2017 – 20/10/2017

Ear Microsurgery and Otoneurosurgery Course, Institute of Otolaryngology "A.I.Kolomyichenko",
Kiev, Ukraine

19/10/2015 – 30/10/2015

Postuniversity Course of increasing professional qualification with the title "Endoscopic Sinus
Surgery", University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

09/03/2015 – 27/03/2015

Postuniversity Course of increasing professional qualification with the title "Deafness Surgery",
University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

25/02/2013 – 08/03/2013

Postuniversity Course of increasing professional qualification with the title "Deafness Surgery",
University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

BURACOVSKI Marin

Semnătura 

Data 04.03.2025

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

BURACOVSKI Marin

Signature 

Date 04.03.2025

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

BURACOVSKI Marin

Signature 

Date 04.03.2025