

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
NEUROSCIENZE**

**CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO
XX**

Titolo della tesi

**LA RADIOTERAPIA FRAZIONATA STEREOTASSICA QUALE
TRATTAMENTO PER I NEURINOMI DEL NERVO ACUSTICO**

Dott.ssa Ilaria Portarena

Docente Guida/Tutor: Prof. L. Tentori

Coordinatore: Prof. A. Pisani

Indice

Indice	pag. 1
Abstract	pag. 2-3
Introduzione	pag. 4-5
Pazienti e Metodi	pag. 6-5
▪ Tecnica radioterapia	pag. 8-9
▪ Trattamento	pag. 9
▪ Follow up	pag. 10-11
Risultati	pag. 12
▪ Controllo tumorale e sopravvivenza	pag. 12
▪ Conservazione uditiva	pag. 12
▪ Conservazione della funzionalità dei nervi cranici	pag. 12-13
▪ Altri sintomi	pag. 13-14
▪ Tossicità	pag. 15
Discussione	pag. 16-21
Conclusioni	pag. 22
Bibliografia	pag. 23-28

LA RADIOTERAPIA FRAZIONATA STEREOTATTICA QUALE TRATTAMENTO PER I NEURINOMI DEL NERVO ACUSTICO

Abstract

Scopo dello studio: valutazione dell'efficacia della radioterapia conformazionale stereotassica frazionata (RFS) nel controllo tumorale e nella preservazione della funzionalità dei nervi cranici in pazienti affetti da neurinoma del nervo acustico (NA).

Pazienti e Metodi: Da Maggio 1999 a Settembre 2003, 29 pazienti affetti da NA sono stati trattati con RFS. Ventotto hanno ricevuto un dosaggio pari a 50 Gy mentre 1 paziente ha ricevuto soltanto 20 Gy a causa del suo scarso performance status. La mediana della durata del follow up è stata di 23 mesi. Sono stati valutati il controllo tumorale, la preservazione della funzionalità dei nervi cranici e altre tossicità legata al trattamento.

Risultati: La percentuale di controllo tumorale è pari al 100% a 3 anni. La preservazione della funzione uditiva è stata del 62% a 1 anno e del 46% a 2 anni. Nessun paziente ha avuto un miglioramento della funzionalità uditiva con la RFS.

Il trattamento è stato generalmente ben tollerato. Due pazienti hanno necessitato di intervento chirurgico per degenerazione cistica del tumore. Due paziente hanno avuto uno spasmo del nervo facciale permanente che è regredito con la terapia medica. Un paziente ha sviluppato una neuropatia del trigemino dopo circa 2 anni dal trattamento.

Conclusioni: La RFS rappresenta una valida alternativa terapeutica relativamente non-tossica per i NA anche nei casi di tumori di grandi dimensioni. Il controllo tumorale è sovrapponibile a quello che si ottiene con la radiosurgery o con il

trattamento radioterapico convenzionale. Un più lungo follow-up è necessario per valutare il controllo tumorale a lungo termine.

Parole chiave: neurinoma, schwannoma, nervo acustico, radioterapia stereotassica, radiosurgery.

Introduzione

I neurinomi del nervo acustico (NA) rappresentano un tumore raro che generalmente cresce dalla porzione vestibolare dell'ottavo nervo cranico (*Charabi*) che si manifesta con progressiva perdita di udito monolaterale, deficit funzionale del V e/o VII nervo cranico e più raramente con idrocefalo.

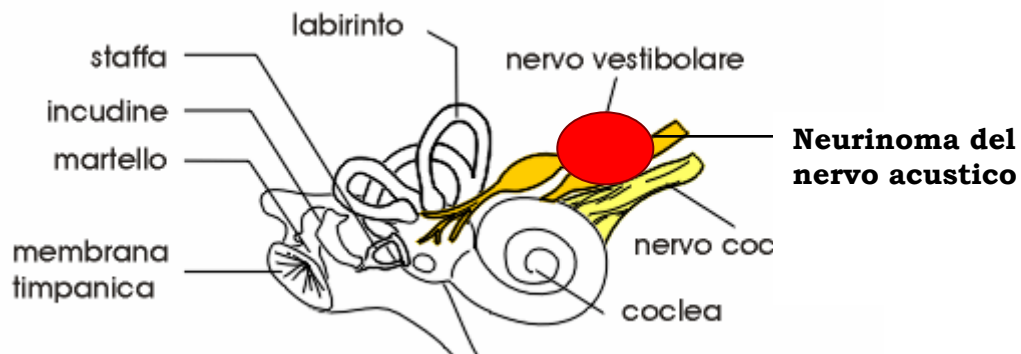


Figura 1: localizzazione anatomica nel neurinoma del nervo acustico.

Nel passato, l'asportazione chirurgica di tali tumori è stata considerata il trattamento di scelta in quanto consente di ottenere un immediato e ottimo controllo della malattia. La percentuale di controllo della malattia con l'intervento chirurgico è compresa tra il 92 e 100% (*Samii, Gormley, Karpinos*). La perdita completa dell'udito dal lato operato e le disfunzioni dei nervi trigemino e facciale rappresentano le maggiori complicanze legate alla resezione chirurgica con una frequenza pari al 50% (*Regis*) che sembra dipendere dalla grandezza del tumore (*Samii*). Inoltre bisogna aggiungere possibili complicanze legate all'intervento chirurgico quali la comparsa di meningite o perdita di sostanza bianca (*Samii, Karpinos*).

La radioterapia (RT) sia sotto forma di radiochirurgia (RS) che di radioterapia frazionata stereotassica (RFS) rappresenta una valida alternativa terapeutica rispetto alla chirurgia per il trattamento dei NA (*Foote, Andrews*). Per RS si intende un

trattamento radioterapico con singola dose che utilizza sia la tecnologia basata sul gamma knife che quella basata su acceleratori di tipo lineare. Diversi studi hanno mostrato come la RS sia in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia pari a quelli che si ottengono dopo asportazione chirurgica (controllo di malattia >90%) (*Lunsford*). Nonostante la precisione con cui viene erogato il trattamento, più del 50% dei pazienti con funzionalità uditiva utile prima del trattamento riferiscono peggioramento dell'acuità uditiva fino alla perdita completa dell'udito. Inoltre il rischio di neuropatia del nervo trigemino e del nervo facciale dopo RS risulta significativo. Parimenti all'intervento chirurgico, il rischio di deficit dei nervi cranici sembra essere correlato alle dimensioni del tumore e anche alla dose di radiazioni erogate ai margini del tumore (*Flickinger*).

Più recentemente la radioterapia stereotattica frazionata (RSF) ha dimostrato di essere un'ulteriore alternativa terapeutica per i NA. Infatti, la RSF combina sia la precisione della RS che i benefici biologici del frazionamento. La RSF permette di trattare il volume tumorale con maggior accuratezza rispetto alla radioterapia convenzionale e consente di aumentare il dosaggio erogato al tumore aumentando la percentuale di controllo tumorale risparmiando il cervello normale.

In questo studio sono stati valutati i risultati ottenuti in pazienti affetti da NA trattati con RSF in termini di controllo tumorale e preservazione della funzionalità dei nervi cranici.

Pazienti e Metodi

Tra Maggio 1999 a Novembre 2003, 29 pazienti affetti da NA sono stati trattati con RSF presso il Royal Marsden Hospital NHS Trust di Londra. I pazienti e le caratteristiche della malattia sono riassunte nella tabella I.

Quindici pazienti erano maschi mentre 14 erano femmine, con un'età compresa tra i 20 e i 77 anni (media 57 anni). Un paziente era affetto da Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) e presentava neurinomi dell'acustico bilaterali, un neurinoma del nervo trigemino e numerosi neurinomi spinali. Questo paziente era sordo dall'orecchio controlaterale rispetto a quello trattato con la RSF in quanto era stato sottoposto ad asportazione chirurgica del neurinoma precedentemente.

Per 22 pazienti la RSF è stato il primo trattamento mentre 7 pazienti hanno subito un intervento chirurgico e hanno ricevuto la RSF per ripresa di malattia o sul tumore residuo. Nessun paziente ha ricevuto in precedenza trattamento radioterapico di qualsiasi tipo.

Tutti i pazienti hanno presentato alla diagnosi un diverso grado di perdita dell'acuità uditiva che è stata valutata secondo la scala di Gardener-Robertson. Sette pazienti hanno presentato acufeni in associazione alla perdita dell'udito. In nove pazienti è stata riscontrata una neuropatia da lieve a moderata del nervo trigemino (anestesia o iperestesia) mentre 4 pazienti hanno presentato al momento dell'inizio del trattamento una moderata-severa paralisi del nervo facciale, quale conseguenza dell'intervento chirurgico.

Prima del trattamento radiante è stata valutata l'anamnesi neurologica di ogni paziente ed è stata effettuata una valutazione audiologica. Inoltre tutti i pazienti hanno effettuato una Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) con e senza gadolinio,

quale esame di stadiazione locale di malattia. La durata media del follow-up è stata di 23 mesi (3-54 mesi).

Caratteristiche dei pazienti	Numero di pazienti
Sesso	15 maschi 14 femmine
Età media	57 (20-77)
NF-2	1
Precedente intervento chirurgico	7
Precedente radioterapia	0
Sintomatologia all'esordio	
Perdita udito	29
Acufeni	7
Deficit V nervo cranico	9
Deficit VII nervo cranico	4

Tabella I: caratteristiche dei pazienti

Tecnica radioterapica

I dettagli tecnici sulla procedura utilizzata in questo studio sono simili a quelli precedentemente descritti in letteratura (*Laing, Graham, Warrington*) e sono riassunti nella Tabella 2. Dopo immobilizzazione mediante un “relocatable stereotactic Gill-Thomas-Cosman (GTC) frame” (*Graham*), tutti i pazienti hanno effettuato un esame TC e RMN con 3 mm di spessore a livello del tumore e 4-6 mm nell’area circostante. Le immagini di fusione tra TC e RMN sono state utilizzate per pianificare il trattamento radiante. Il sistema secondo Cosman-Roberts-Wells (Radionics Inc., Burlington, MA, USA) è stato utilizzato per definire lo spazio stereotassico. (Kooy et al., 1994). Il volume tumorale (“gross tumour volume” o GTV) è stato definito come la massa tumorale visibile e tale area è stata contornata manualmente sulla sequenza delle immagini fuse. Il volume target da trattare (“planning target volume” o PTV) è stato definito quale il GTV più 5 mm di margine nelle tre dimensioni.

Caratteristiche del trattamento	Numero di pazienti
Tecnica	
A blocchetti	26
Collimatore multistrato	3
Dose	
20 Gy in 4 #	1
50 Gy in 30#	28
GTV	5.92 (0.43-27.9)
PTV	22.2 (5.21-65.5)
Localizzazione	
TC	7
Fusione di TC e RMN	13
Non nota	9

Tabella II: caratteristiche del trattamento

Il piano di trattamento è stato elaborato mediante un software dedicato (Cadplan or GE target prism Microsystem Ltd, Borehamwood, UK) in accordo alle linee guida standard al fine di coprire tutto il volume target con una dose omogenea (ICRU 50, 1993).

I campi di trattamento sono stati programmati per conformare la figura del volume target utilizzando sia blocchetti su misura che un collimatore multistrato.

Per verificare l'accuratezza del riposizionamento, la posizione degli isocentri è stata verificata mediante una seconda TC effettuata subito prima di iniziare il trattamento.

La tolleranza del riposizionamento è stata inferiore ad 1.5mm in ogni direzione.

Trattamento

La dose è stata prescritta all'isocentro in accordo con i criteri ICRU 50 che impongono come il PTV debba essere coperto per il 100% da una isodose nelle 3 dimensioni. Una dose omogenea è stata assicurata all'interno del PTV con un programma di rapida discesa della dose erogata subito al di fuori del PTV stesso, garantendo una minima dose al parenchima cerebrale normale intorno al tumore.

Ventotto pazienti hanno ricevuto una dose totale di 50 Gy suddivisi in 30 frazioni.

Un paziente ha invece ricevuto 20 Gy suddivisi in 4 frazioni in quanto ha presentato al momento del trattamento uno scadente Performance Status.

Il trattamento è stato somministrato per 5 giorni a settimana ed è stato erogato da un acceleratore lineare di 6 MV (Varian 600/2100C Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA).

Follow up

Tutti i pazienti hanno effettuato una visita di controllo dopo 6 settimane dalla fine del trattamento radioterapico ed una prima valutazione dello stato di malattia 3 mesi dopo il termine del trattamento mediante RMN. Successivamente tutti i pazienti hanno effettuato una RMN ogni anno ed è stato consigliato di effettuare una valutazione audiologica annualmente.

Il controllo di malattia è stato definito come l'assenza di progressione clinica e/o radiologica. La scala di Gardener-Robertson è stata utilizzata per valutare la funzionalità uditiva mentre la scala di Beckmann-House è stata utilizzata per classificare i deficit del nervo facciale.

VALUTAZIONE AUDIOMETRICA (Gardner Robertson hearing scale) <i>Barrare le caselle di interesse</i>			
<u>ORECCHO DESTRO</u>		<u>ORECCHO SINISTRO</u>	
AUDIOGRAMMA (dB)	DISCRIMINAZIONE VERBALE	AUDIOGRAMMA (dB)	DISCRIMINAZIONE VERBALE
0-30	70-100%	0-30	70-100%
31-50	50-59%	31-50	50-59%
51-90	5-49%	51-90	5-49%
91-massimo	1-4%	91-massimo	1-4%
Non testabile	0	Non testabile	0

Tabella III: scala di Gardner Robertson

VALUTAZIONE FUNZIONE DEL NERVO FACIALE (House Brackmann grade) <i>Barrare le caselle di interesse</i>			
<u>NERVO FACIALE DESTRO</u>		<u>NERVO FACIALE SINISTRO</u>	
FUNZIONE	RISCONTRO ALLA VISITA	FUNZIONE	RISCONTRO ALLA VISITA
Normale	Funzione normale in tutte le aree	Normale	Funzione normale in tutte le aree
Disfunzione lieve	Leggera debolezza all'ispezione attenta	Disfunzione lieve	Leggera debolezza all'ispezione attenta
Disfunzione moderata	Paresi evidente ma non sfigurante	Disfunzione moderata	Paresi evidente ma non sfigurante
Disfunzione moderata-grave	Paresi evidente ed asimmetria facciale sfigurante	Disfunzione moderata- grave	Paresi evidente ed asimmetria facciale sfigurante
Disfunzione grave	Motilità facciale appena percettibile	Disfunzione grave	Motilità facciale appena percettibile
Paralisi completa	Nessun movimento percettibile	Paralisi completa	Nessun movimento percettibile

Tabella IV: scala di House Brackmann

Risultati

Controllo tumorale e sopravvivenza

Nessun paziente ha avuto una progressione/recidiva di malattia ad un follow-up mediano di 23 mesi (range 3-54), con una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza attuariale del 100%. Il tumore è risultato immodificato in dimensioni in 27 pazienti e ridotto in 2 alla RMN.

Preservazione uditiva

Prima di effettuare il trattamento radioterapico la sensibilità uditiva, valutata mediante la scala di Gardner-Robertson, ha mostrato: sordità completa (grado 5) in 9 pazienti sui 22 totali in cui è stato possibile avere l'audiometria sia prima che dopo il trattamento, grado 1 in 3 casi ,grado 2 in 4 casi, grado 3 in 4 casi e grado 4 in 2 casi.

I pazienti classificati secondo i gradi 1-4 hanno mostrato una probabilità di preservare l'udito pari al 62% a 1 anno e 46% a 2 anni, mentre nessun paziente ha avuto un miglioramento della funzionalità uditiva. Nei 7 pazienti con una funzionalità uditiva "utile alla vita di relazione" (grado 1-2) la probabilità di preservare l'udito è stata pari al 40% ad un anno.

Preservazione della funzionalità dei nervi cranici

Un deficit funzionale del nervo facciale si è presentato in 4 pazienti prima del trattamento (Figura 2b).

Tre pazienti, precedentemente trattati chirurgicamente e con paralisi completa del nervo facciale (grado IV secondo la scala House-Brackmann) non hanno avuto alcun miglioramento dal trattamento radioterapico. L'altro paziente con deficit severo del

nervo facciale (grado III secondo la scala House-Brackmann), ha mostrato un notevole miglioramento con un residua lieve debolezza facciale (grado I).

Due pazienti con una normale funzionalità del nervo facciale hanno sviluppato una transitoria debolezza facciale rispettivamente 3 e 6 mesi dopo il trattamento radioterapico.

Quattro pazienti hanno sviluppato spasmi a livello dell'emivolto omolaterale rispetto al NA circa 6 mesi dopo il trattamento radioterapico. In 2 pazienti tale sintomatologia è scomparsa in pochi mesi mentre gli altri 2 pazienti hanno necessitato di trattamento farmacologico per controllare le contrazioni facciali.

Un paziente ha sviluppato una neuropatia del nervo trigemino circa 24 mesi dopo la radioterapia (Figura 2a). Al contrario 4 su 6 pazienti che hanno presentato iniziale ipoestesia facciale prima del trattamento radioterapico, hanno avuto un miglioramento della sintomatologia nei dodici mesi successivi al trattamento stesso.

Altri sintomi

L'acufene era presente in sette pazienti al momento del trattamento. Tre pazienti hanno

mostrato un miglioramento di tale sintomo mentre negli altri è rimasto stabile.

Otto pazienti avevano un severo – moderato deficit cerebellare prima del trattamento radiante che non ha subito variazioni dopo la radioterapia.

A

B

Figura 2: rappresentazione grafica della preservazione della funzionalità del V e VII nervo cranico in seguito a trattamento con RSF.

Tossicità

Il trattamento è stato generalmente ben tollerato ed ha comportato soltanto la comparsa di effetti collaterali transitori quali stanchezza (8 pazienti, 28%), nausea (4 pazienti, 14%) e alopecia (9 pazienti, 31%).

Due pazienti hanno necessitato di intervento chirurgico a causa di una degenerazione cistica del tumore dopo RSF. Un paziente che presentava iniziale NA cistico ha mostrato un aumento di volume della componente cistica immediatamente dopo il trattamento radiante.

Tale paziente è stato quindi sottoposto a craniotomia posteriore, drenaggio della componente cistica e rimozione parziale della componente solida del tumore. Il secondo paziente con un shunt ventricolo-peritoneale già prima della RSF ha sviluppato un idrocefalo a 4 camere un mese dopo il trattamento ed è stato sottoposto ad intervento di sostituzione dello shunt. In questi due pazienti il successivo follow-up non ha mostrato alcuna recidiva di malattia.

Discussione

L'intervento chirurgico è stato in passato considerato il trattamento di scelta per i NA. Questo approccio terapeutico certamente è in grado di ottenere un'alta percentuale di controllo tumorale che è compresa tra il 92 e il 100% a seconda delle statistiche (*Samii, Gromley, Regis, Karpinos*). Le complicanze sia neurologiche che chirurgiche però restano significative e comprendono perdita di sostanza, disturbi dell'equilibrio, perdita dell'udito e paralisi del facciale (*Samii, Gromley*). Per la preservazione della funzionalità uditiva, la grandezza del tumore rappresenta il più importante fattore prognostico e diversi studi hanno mostrato come la possibilità di preservare l'udito sia direttamente proporzionato al volume tumorale (*Samii, Karpinos*). La possibilità di preservare l'udito è stata riportata pari al % per tumori < 1.5 cm, mentre decade drammaticamente al % per tumori > 3 cm (*Samii*). Anche il rischio di deficit del nervo facciale sembra essere correlato alle dimensioni del tumore (*Samii*). Diversi approcci chirurgici sono stati proposti per minimizzare le complicanze sopracitate anche se, nonostante i notevoli progressi sulle tecniche microchirurgiche, è estremamente improbabile mantenere una funzionalità uditiva "utile alla vita di relazione" dopo intervento chirurgico (*Dornhoffer*).

La radioterapia è stata proposta quale alternative terapeutica alla chirurgia nel trattamento dei neurinomi del nervo acustico al fine di evitare le complicanze neurologiche o prettamente chirurgiche. In passato la radioterapia frazionata era riservata solo in seguito a progressione di malattia soprattutto in pazienti con tumore residuo dopo l'intervento chirurgico (*Andrews*).

Più recentemente le tecniche di radioterapia stereotassica sia sotto forma di singola dose che di trattamento frazionato sono state impiegate quale valida alternativa terapeutica alla microchirurgia per i NA (*Lunsford, Likhterov*).

In questo lavoro è stato analizzato il trattamento radioterapico stereotassico frazionato per i NA. La radioterapia stereotassica frazionata sfrutta sia i vantaggi associati al trattamento convenzionato frazionato che quelli connessi alla precisione della RS. Rappresenta infatti una tecnica di alta precisione in grado di erogare alti dosaggi di radiazioni a livello del tumore risparmiando il tessuto cerebrale normale. Contrariamente alla RS, dove il paziente è immobilizzato da un dispositivo invasivo e il trattamento è erogato in una unica somministrazione ad alto dosaggio, i pazienti che vengono sottoposti a trattamento di RFS sono immobilizzati tramite un dispositivo riutilizzabile, non invasivo, in modo tale da poter erogare piccole dosi/frazioni di radiazioni nel tempo. In questo modo, la RFS combina la precisione della tecnologia stereotassica con i vantaggi biologici della radioterapia convenzionale. Studi preliminari hanno dimostrato l'efficacia del RFS non soltanto nei NA ma anche in altre patologie benigne della base del cranio quali gli adenoma ipofisari, i craniofaringiomi e i meningiomi (*Minniti* 2006, Luglio 2007, Gennaio 2007, *Milker-Zabel*).

In questo studio è stata utilizzata la RSF per i NA riportando il 100% di controllo di malattia con un follow up mediano di 3 anni. Nessuno dei nostri pazienti ha mostrato una progressione di malattia al momento dell'analisi dei dati.

Altri autori hanno riportato alte percentuali di controllo tumorale sia con la radioterapia convenzionale frazionata che con la RFS. *Darrouzet* et al. hanno raggiunto una percentuale di controllo tumorale pari al 90% dopo 66 mesi di follow up. *Gelblum* et al. hanno invece riportato i loro risultati in 25 pazienti che hanno ricevuto trattamento radioterapico frazionato per malattia residua dopo intervento chirurgico. Sebbene un accurato follow up radiologico non è stato effettuato, hanno riportato 3 progressioni cliniche di malattia, di cui una in un paziente che ha ricevuto

45 Gy mentre le altre due in pazienti che hanno ricevuto un dosaggio inferiore. Ancora, *Fuss* e collaboratori hanno riportato nella loro serie una probabilità di controllo locale di malattia pari al 97.6% a 42 mesi di follow up.

Questi risultati sono simili a quelli riportati per il trattamento con SR per cui sono stati riportate percentuali di controllo tumorale variabili dal 91-98% con una mediana di follow up di circa 30-52 mesi (*Flickinger, Spiegelmann, Foote, Kondziolka*). A differenza del trattamento con RS dove il tumore deve essere < 3 cm, con la radioterapia frazionata sia convenzionale che stereotassica è stato possibile trattare anche tumori di maggiori dimensioni.

E' attualmente ancora dibattuto se una politica di sorveglianza può rappresentare una opzione terapeutica per questi tumori, riservando un trattamento al momento di una franca progressione del tumore (*Bederson, Glasscock, Strasnick*). Diversi studi hanno riportato come i NA si accrescano di circa 1-4mm/anno (*Bederson, Glasscock, Charabi, Shirato*) con una maggiore velocità nei pazienti giovani. Proprio in virtù della lenta crescita di questi tumori e dei possibili effetti collaterali legati ai diversi trattamenti proposti, ha fatto sì che molti autori considerassero la sorveglianza una strategia possibile per i pazienti affetti da NA. *Charabi* et al hanno riportato i risultato di uno studio prospettico che prevedeva una sorveglianza per un periodo di circa 20 anni. Nel loro studio il 6% dei paziente è deceduto per compressione da parte del tumore del tronco cerebrale mentre il 75% dei paziente in cui potenzialmente era possibile una preservazione dell'acuità uditiva, ha mostrato un deterioramento dell'udito generalmente dovuto a progressione di malattia. *Kondziolka* et al hanno mostrato al contrario come vi sia un miglior controllo di malattia nei pazienti sottoposto a RS rispetto a quelli non trattati. Studi prospettici volti a confrontare una politica di sorveglianza *versus* FSR sono necessari, anche se

sembra ipotizzabile utilizzare in prima ipotesi il trattamento con RFS in quei pazienti con tumori di grandi dimensioni mentre una politica di sorveglianza può essere riservata ai pazienti anziani o con tumori di piccole dimensioni (<1.5 cm). Per i tumori con dimensioni inferiori ai 3 cm la RS può rappresentare comunque una alternativa terapeutica.

La preservazione della sensibilità uditiva rappresenta teoricamente il maggior problema nel trattamento dei NA. Sfortunatamente sia la chirurgia che la radioterapia non hanno dimostrato di poter migliorare l'acuità uditiva, sebbene una capacità di preservarla è stata riportata per entrambe le modalità di trattamento soprattutto per i NA di piccole dimensioni (*Kondziolka*).

La preservazione dell'udito nella nostra serie di pazienti è stata del 62% a 1 anno e del 46% a 2 anni. Anche nei nostri pazienti non si è avuto nessun miglioramento nella funzione uditiva. I pazienti che avevo un udito utile alla vita di relazione prima del trattamento non hanno mostrato nessun peggioramento rapido col trattamento stesso ma hanno continuato a perdere gradualmente l'udito come la storia naturale della malattia. Risultati simili se non migliori sulla preservazione della funzionalità uditiva sono stati riportati da altri autori che hanno utilizzato la RFS con schemi simili o diversi (*Fuss*). *Kaplan* e collaboratori hanno comunque dimostrato come la radioterapia non possa arrestare la graduale perdita uditiva. *Sakamoto* e collaboratori hanno valutato l'andamento della funzionalità uditiva in pazienti che dopo un periodo di sorveglianza hanno effettuato RFS. La percentuale di perdita uditiva è rimasta sostanzialmente elevata durante il primo anno dopo il trattamento mentre si è notevolmente ridotta durante il secondo e il terzo anno (18 dB/anno prima della RFS *versus* 11.2dB/anno al primo anno, 6.2 dB/anno al secondo anno e 5.1dB/anno al terzo anno, *Sakamoto*).

Simili risultati sulla preservazione della sensibilità uditiva sono stati dimostrati con la RS. La percentuale di preservazione dell'udito nelle prime serie di pazienti trattati con RS è stata pari al 51% per aumentare al 64-74% nelle serie più recenti (*Kondziolka, Flickinger, Spiegelmann*). La possibilità di preservare l'udito sembra comunque essere dipendente dalla dose erogata ai margini del tumore (*Flickinger, Spiegelmann*).

Certamente un follow up più lungo è necessario per confermare gli effetti sulla preservazione dell'udito a lungo termine, sebbene sia probabile che la radioterapia sia in grado soltanto di determinare un rallentamento della perdita dell'udito rispetto a quello che avverrebbe per la storia naturale della malattia.

Nella nostra serie abbiamo riportato una probabilità di preservare la funzionalità dei nervi facciale e trigemino pari al 92% e 93%, rispettivamente. Questi dati sono migliori rispetto a quelli mostrati dopo intervento chirurgico e simili rispetto a quelli riportati in altre serie di pazienti trattati con RFS (96-100%) (*Kondziolka, Flickinger, Spiegelmann*).

Questi risultati ottenuti con l'utilizzo del RFS mostrano come la preservazione della funzionalità dei nervi cranici sia correlata con la grandezza del tumore così come è stato dimostrato per la RS (*Spiegelmann*).

Nel complesso la RFS sembra offrire maggiori vantaggi in termine di preservazione della funzionalità dei nervi cranici rispetto alla RS nonostante la riduzione del dosaggio di radiazioni utilizzate negli ultimi studi. Infatti, nelle prime serie di pazienti è stato riportato un 21% di pazienti con deficit transitorio o permanente del nervo facciale e un 27% di pazienti con disfunzioni del nervo trigemino (*Kondziolka*).

Dati più recenti hanno mostrato come una diminuzione del dosaggio ai margini del tumore (13-14Gy) riduca al 2-18% la percentuale di pazienti con neuropatia trigeminale e al 1-24% i casi di deficit del facciale (*Iwai*).

Conclusioni

Il trattamento con RFS rappresenta una valida alternative terapeutica per I NA. Se la grandezza del tumore rappresentano un fattore limitante sia per la chirurgia che per la RS in termini di controllo di malattia e tossicità neurologica, la RFS risulta un trattamento fattibile anche per tumori di grandi dimensioni. La sorveglianza dovrebbe comunque essere presa in considerazione.

La tossicità neurologica riportata in questa serie risulta lievemente maggiore rispetto ad altri studi simili. In considerazione del fatto che per la RS la riduzione del dosaggio ai margini tumorali ha consentito un ottimo controllo di malattia con minore tossicità neurologica, potrebbe essere utile ugualmente ridurre il dosaggio della RFS per diminuire la tossicità soprattutto a livello del nervo facciale e trigemino.

Bibliografia

Andrews DW, Silverman CL, Glass J, Downes B, Riley RJ, Corn BW, Werner-Wasik M, Curran WJ Jr, McCune CE, Rosenwasser RH, et al. Preservation of cranial nerve function after treatment of acoustic neurinomas with fractionated stereotactic radiotherapy. Preliminary observations in 26 patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995;64(4):165-82.

Bederson JB, von Ammon K, Wichmann WW, Yasargil MG. Conservative treatment of patients with acoustic tumors. *Neurosurgery.* 1991 May;28(5):646-50; discussion 650-1.

Charabi S, Tos M, Thomsen J, Charabi B, Manton M. Vestibular schwannoma growth--long-term results. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;543:7-10.

Darrouzet V, Maire JP, Guérin J, Duclos JY, Caudry M, Bébéar JP. Fractionated radiation therapy long-term effectiveness in the treatment of cerebello-pontine angle schwannomas: 12 years of experience in 30 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2000;117(5):267-73.

Dornhoffer JL, Helms J, Hoehmann DH. Hearing preservation in acoustic tumor surgery: results and prognostic factors. *Laryngoscope.* 1995;105(2):184-7

Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *J Neurosurg.* 2001;94(1):1-6.

Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, Harner SG, Beatty CW, Kline RW, Stevens LN, Hu TC. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(4):1153-60.

Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(5):1381-7.

Gelblum DY, Lee H, Bilsky M, Pinola C, Longford S, Wallner K. Radiographic findings and morbidity in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(2):391-5.

Glasscock ME 3rd, Pappas DG Jr, Manolidis S, Von Doersten PG, Jackson CG, Storper IS. Management of acoustic neuroma in the elderly population. *Am J Otol.* 1997;18(2):236-41

Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, Kamerer D, Schessel D. Acoustic neuromas: results of current surgical management. *Neurosurgery.* 1997;41(1):50-8

Graham JD, Warrington AP, Gill SS, Brada M. A non-invasive, relocatable stereotactic frame for fractionated radiotherapy and multiple imaging. *Radiother Oncol.* 1991;21(1):60-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(5):1410-21.

Iwai Y, Yamanaka K, Shiotani M, Uyama T. Radiosurgery for acoustic neuromas: results of low-dose treatment. *Neurosurgery*. 2003;53(2):282-87

Kaplan DM, Hehar SS, Tator C, Guha A, Laperriere N, Bance M, Rutka JA. Hearing loss in acoustic neuromas following stereotactic radiotherapy. *J Otolaryngol*. 2003;32(1):23-32.

Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, Lu HH, Chiu JK, Butler EB, Gormley WB, Woo SY. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(5):1410-21..

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Acoustic neuroma radiosurgery. Origins, contemporary use and future expectations. *Neurochirurgie*. 2004;50(2-3 Pt 2):427-35.

Laing RW, Thompson V, Warrington AP, Brada M. Feasibility of patient immobilization for conventional cranial irradiation with a relocatable stereotactic frame. *Br J Radiol*. 1993;66(791):1020-4.

Likhterov I, Allbright RM, Selesnick SH. LINAC radiosurgery and radiotherapy treatment of acoustic neuromas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40(3):541-70.

Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. 2005;102 Suppl:195-9.

Massager N, Nissim O, Delbrouck C, Delpierre I, Devriendt D, Desmedt F, Wikler D, Brotchi J, Levivier M. Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. *J Neurosurg.* 2007;107(4):733-9.

Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas : long-term experience and review of the literature. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(11):635-40.

Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev.* 2007 Jul;30(3):167-75.

Minniti G, Saran F, Traish D, Soomal R, Sardell S, Gonsalves A, Ashley S, Warrington J, Burke K, Mosleh-Shirazi A, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol.* 2007 Jan;82(1):90-5.

Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):542-8.

Régis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, Zanaret M, Peragut JC. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. J Neurosurg. 2002;97(5):1091-100.

Sakamoto T, Shirato H, Takeichi N, Aoyama H, Kagei K, Nishioka T, Fukuda S. Medication for hearing loss after fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) for vestibular schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50(5):1295-8.

Samii M, Gerganov V, Samii A. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. J Neurosurg. 2006 ;105(4):527-35

Shirato H, Sakamoto T, Sawamura Y, Kagei K, Isu T, Kato T, Fukuda S, Suzuki K, Soma S, Inuyama Y, Miyasaka K. Comparison between observation policy and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) as an initial management for vestibular schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jun 1;44(3):545-50.

Spiegelmann R, Lidar Z, Gofman J, Alezra D, Hadani M, Pfeffer R. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg. 2001; 94(1):7-13.

Strasnick B, Glasscock ME 3rd, Haynes D, McMenomey SO, Minor LB. The natural history of untreated acoustic neuromas. Laryngoscope. 1994 Sep;104(9):1115-9

Warrington AP, Laing RW, Brada M. Quality assurance in fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1994;30(3):239-46.