**Progetto di Ricerca in ambito di Otoneurochirurgia**

**Prof. Livio Presutti**

**L’IMPATTO DELL’ENDOSCOPIA**

**NELLA CHIRURGIA DEL NEURINOMA DEL NERVO ACUSTICO**

**1. Background**

Il neurinoma dell’acustico (o schwannoma vestibolare) è un tumore benigno a lenta crescita, che rappresenta la più comune lesione dell’angolo ponto-cerebellare. Diverse opzioni sono possibili nella gestione di questa patologia: wait-and-scan, radioterapia e chirurgia.

La chirurgia riveste un ruolo importante in questo ambito, in quanto l’intervento chirurgico consente di rimuovere completamente la neoformazione, al contempo preservando l’integrità del nervo facciale, e quando possibile, preservando l’udito.1,2

Nel tentativo di migliorare gli outcome funzionali e parallelamente massimizzare la radicalità di exeresi, negli ultimi anni è stato introdotto l’utilizzo dell’endoscopio, sia come strumento di supporto durante gli approcci chirurgici tradizionali (retrosigmoideo, translabirintico e fossa cranica media), sia come strumento esclusivo.

Sulla scia di una sempre più diffusa e consolidata applicazione dell’endoscopia nel distretto testa-collo, e grazie ai grandi progressi tecnologici registrati nell’ultimo decennio (quali telecamere e monitor ad alta definizione, la tecnologia 3D, etc), l’endoscopio è entrato a fare parte dello strumentario della moderna otoneurochirurgia.

In particolare, possiamo schematicamente riassumere l’utilizzo dell’endoscopio nella chirurgia del neurinoma dell’acustico nelle seguenti condizioni3:

1. per il completamento dell’exeresi di neurinoma durante l’approccio retrosigmoideo tradizionale. Il tempo della rimozione del tumore dal condotto uditivo interno viene in questi casi effettuato con endoscopio angolato a 45° oppure a 70°; questo consentirebbe di ridurre il tasso di malattia residua e di limitare il danno sul nervo facciale, e quando possibile, sul nervo cocleare. Inoltre con questa tecnica è necessario eseguire una fresatura del labbro esterno del condotto uditivo interno minima o addirittura nulla in alcuni casi, riducendo così il rischio di otorinoliquorrea nel post-operatorio;
2. per l’asportazione di piccoli neurinomi cocleari o di neurinomi limitati al fondo del condotto uditivo interno, con approccio transcanalare transpromontoriale esclusivamente endoscopico;
3. per l’asportazione di neurinomi di medie dimensioni, con limitata estensione all’angolo ponto-cerebellare, con approccio transcanalare transpromontoriale allargato, con tecnica combinata micro-endoscopica.

Nei casi 2 e 3, sfruttando la linea anatomica che unisce il condotto uditivo esterno con il condotto uditivo interno e l’angolo ponto cerebellare, si crea una via chirurgica che presenta notevoli vantaggi: una migliore visualizzazione delle strutture anatomiche, diretta, ravvicinata e angolata, una dissezione dei tessuti molli assente o molto limitata, un minimo drilling dell'osso temporale, una minima manipolazione durale, nessuna necessità di craniotomia, nessuna retrazione cerebellare o temporale. Tutti questi aspetti consentono di considerare questi approcci endoscopici o endoscopici-assistiti come “mini-invasivi”.

Finora pochi studi in letteratura hanno analizzato come e quanto questi vantaggi tecnici legati all’utilizzo dell’endoscopio impattano sugli outcome funzionali postoperatori (funzione uditiva, paralisi del facciale, tasso di recidiva, complicanze postoperatorie).4,5,6

In particolare, ad oggi non è stata indagata la differenza in termini di stress chirurgico e di qualità della vita post-operatoria dopo exeresi di neurinoma, tra pazienti operati con tecnica tradizionale rispetto a quella endoscopica.

L’impatto psico-fisico dell’intervento in questo tipo di chirurgia viene spesso trascurato, in parte perché difficilmente obiettivabile, sebbene alcuni studi abbiano riportato che vi possa essere un peggioramento della qualità della vita, con sequele talvolta permanenti.

La mini-invasività della tecnica endoscopica potrebbe contribuire a ridurre questi effetti.

**2. Obiettivi della ricerca**

Lo studio si propone di valutare la riduzione dell’invasività chirurgica ottenibile grazie all’utilizzo dell’endoscopio nella chirurgia del neurinoma dell’acustico, confrontando una popolazione di pazienti operati con tecnica endoscopica o endoscopico-assistita, con un gruppo di pazienti operati con tecnica tradizionale senza utilizzo di endoscopio.

L’obiettivo è confrontare da un lato i risultati chirurgici, funzionali e di recupero post-operatorio, dall’altro l’impatto psico-fisico dell’intervento sul paziente.

Pertanto saranno presi in considerazione e confrontati tra i due gruppi i seguenti parametri:

1. dolore post-operatorio, a breve e lungo termine (persistente)

2. tasso di complicanze post-operatorie, con particolare attenzione alla paralisi del nervo facciale

2. necessità di re-intervento

3. durata della degenza

4. eventuale presenza ed estensione di residuo di malattia

5. risposta da “stress” post-chirurgico

6. assessment soggettivo della qualità della vita post-operatoria

**3. Disegno del progetto di ricerca, materiali e metodi**

Questo progetto di ricerca prevede l’arruolamento di pazienti candidati a intervento di exeresi di neurinoma dell’acustico. L’indicazione all’approccio chirurgico sarà dettata dalle caratteristiche della neoformazione, dal quadro clinico, audiologico, vestibolare, e dalle caratteristiche specifiche del paziente.

I pazienti saranno arruolati nello studio, previo appropriato consenso informato, prima di essere sottoposti all’intervento chirurgico. I pazienti verranno suddivisi in due gruppi:

- gruppo A: pazienti sottoposti a intervento con utilizzo di endoscopio (esclusivo o combinato)

- gruppo B: pazienti sottoposti a intervento senza utilizzo di endoscopio (approccio retrosigmoideo tradizionale, translabirintico, fossa cranica media)

I criteri di inclusione sono: età compresa tra 18 e 75 anni, intervento e follow-up effettuati esclusivamente presso la nostra struttura di Otorinolaringoiatria, capacità di raccogliere in autonomia i campioni salivari, capacità di comprendere e completare in autonomia i questionari.

Sono considerati i seguenti criteri di esclusione: pazienti sottoposti a revisione chirurgica per recidiva di malattia, patologie infiammatorie intercorrenti o alterazione dell’omeostasi del cortisolo, somministrazione di farmaci corticosteroidei nei 10 giorni precedenti e nei 10 giorni successivi all’intervento (per non alterare l’attività dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene). Sono inoltre esclusi pazienti con idrocefalo preoperatorio, deficit dei nervi misti o del trigemino.

I parametri considerati saranno così valutati:

* il dolore post-operatorio (a breve termine – durante la degenza; e lungo termine – a 1 mese e 3 mesi dall’intervento) sarà misurato mediante scala VAS da 0 a 10, con 0= assenza di dolore e 10=dolore massimo percepito;
* la funzione del nervo facciale verrà valutata in prima giornata post-operatoria, a 15 giorni, 1 mese e 6 mesi dopo l‘intervento, utilizzando sia la scala di House-Brackmann che quella di Sunnybrook, valutando parallelamente il ruolo della riabilitazione neuromuscolare precoce in questi pazienti;
* circa i re-interventi, saranno considerati tali gli interventi eseguiti entro 30 giorni dalla data dell’intervento primario, per complicanze legate direttamente all’intervento chirurgico di exeresi di neurinoma (emorragia, deiscenza di ferita, otorinoliquorrea, idrocefalo, infezione resistente a terapia medica);
* la durata della degenza verrà espressa in numero di giorni di ospedalizzazione;
* la presenza ed estensione di un eventuale residuo di malattia sarà valutato mediante RMN tronco-encefalo con mdc entro 6 mesi dall’intervento;
* la risposta da “stress” post-chirurgico sarà valutata dal punto di vista bioumorale mediante campionamento del cortisolo salivare. Il dosaggio di cortisolo su campione salivare verrà effettuato in quattro tempi, ovvero 10 giorni prima (T1), 1 giorno prima (T2), 1 giorno dopo (T3) e 10 giorni dopo (T4) l’intervento chirurgico. Ogni tempo di analisi prevede la raccolta di 4 campioni a diversi orari, per poter rispettare e includere nell’analisi il ritmo circadiano della secrezione di cortisolo, (immediatamente dopo il risveglio, 30 minuti dopo il risveglio, prima di pranzo, prima di cena). I campioni verranno raccolti autonomamente dai pazienti mediante appositi sistemi di prelievo ed analizzati entro 24 h. Per la determinazione di cortisolo salivare sarà utilizzato un metodo immunoenzimatico (ELISA).

Si tratta di una metodologia assolutamente innovativa in questo ambito, che consente di oggettivare il dato dello “stress chirurgico” e di renderlo così confrontabile tra i due gruppi di studio.

* l’assessment della qualità di vita post-operatoria sarà fatto mediante somministrazione (alla dimissione e a 3 mesi dall’intervento), di questionari in lingua italiana. Il primo è il “Short Form SF-36 survey”, un questionario utilizzato per valutare la qualità della vita generale dei pazienti in seguito a terapie chirurgiche o mediche. Consiste di 36 elementi e valuta 8 diverse condizioni di salute tra cui funzionamento fisico, limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici o emotivi, dolore fisico, salute generale, vitalità, funzionamento sociale e salute mentale. Fornisce inoltre un punteggio riepilogativo della componente fisica e un punteggio riepilogativo della componente mentale. Il secondo è il Glasgow Benefit Inventory, che valuta la qualità della vita post-operatoria percepita, con ottima sensibilità per gli interventi del distretto testa-collo.

**Eventuali potenzialità applicative e impatto scientifico e/o tecnologico e/o socio-economico**

I risultati di questo studio contribuiranno a definire il ruolo e i vantaggi della tecnica endoscopica e ad oggettivare la sua mini-invasività rispetto alle tecniche tradizionali nella chirurgia del neurinoma dell’acustico, una patologia che presenta ancora oggi un “burden” significativo in termini di morbidità, costi economici e sociali.

Ci auspichiamo che i dati di questo studio portino ad una maggiore diffusione della tecnica endoscopica e ad un suo ulteriore sviluppo, grazie anche a investimenti che nel futuro contribuiranno a migliorarla.

Inoltre, una maggior applicazione di questa tecnica mini-invasiva porterà ad un aumento dell’attrattività locale, con incremento del numero di accessi alle cure per questo specifico ambito, sia dal punto di vista diagnostico-stadiativo che di trattamento.

In generale, una oggettiva valutazione dei vantaggi dell’approccio endoscopico consentirà di avere dei parametri di riferimento in base ai quali selezionare i candidati idonei alla chirurgia, e garantire così un approccio “tailored”, personalizzato sul singolo paziente. In particolare, lo sviluppo di tecniche mini-invasive potrà rendere passibili di trattamento chirurgico anche pazienti considerati più fragili o non candidabili alla chirurgia tradizionale.

**4. Budget**

Il presente progetto di ricerca richiede un budget stimato di circa € …………

**5. Bibliografia**

1. Göksu N, Yilmaz M, Bayramoglu I, Aydil U, Bayazit YA. Evaluation of the results of endoscope-assisted acoustic neuroma surgery through posterior fossa approach. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2005;67(2):87-91. doi: 10.1159/000084623. Epub 2005 Mar 24. PMID: 15795520.
2. Kumon Y, Kohno S, Ohue S, Watanabe H, Inoue A, Iwata S, Ohnishi T. Usefulness of endoscope-assisted microsurgery for removal of vestibular schwannomas. J Neurol Surg B Skull Base. 2012 Feb;73(1):42-7. doi: 10.1055/s-0032-1304555. PMID: 23372994; PMCID: PMC3424024.
3. Marchioni D, Gazzini L, Boaria F, Pinna G, Masotto B, Rubini A. Is endoscopic inspection necessary to detect residual disease in acoustic neuroma surgery? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 Aug;276(8):2155-2163. doi: 10.1007/s00405-019-05442-4. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028535.
4. Marchioni D, Soloperto D, Masotto B, Fabbris C, De Rossi S, Villari D, Presutti L. Transcanal Transpromontorial Acoustic Neuroma Surgery: Results and Facial Nerve Outcomes. Otol Neurotol. 2018 Feb;39(2):242-249. doi: 10.1097/MAO.0000000000001658. PMID: 29227438.
5. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Rubini A, Masotto B, Pavesi G, Presutti L. Exclusive endoscopic transcanal transpromontorial approach: a new perspective for internal auditory canal vestibular schwannoma treatment. J Neurosurg. 2017 Jan;126(1):98-105. doi: 10.3171/2015.11.JNS15952. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26967786.
6. Presutti L, Magnaguagno F, Pavesi G, Cunsolo E, Pinna G, Alicandri-Ciufelli M, Marchioni D, Prontera A, Gioacchini FM. Combined endoscopic-microscopic approach for vestibular schwannoma removal: outcomes in a cohort of 81 patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014 Dec;34(6):427-33. PMID: 25762836; PMCID: PMC4346999.