



O papel da radiocirurgia no tratamento do Neurinoma do Acústico

Serviço de Otorrinolaringologia

Autor: Margarida Trindade Figueiredo Torres

Orientador: Dr. Marco Simão

Ano letivo 2015/2016

Resumo

O Neurinoma do Acústico é um tumor benigno, geralmente unilateral e indolente, derivado das células de Schwann e desenvolve-se no VIII par craniano. É muitas vezes assintomático, pelo que o seu diagnóstico é frequentemente acidental. A RM é o exame de imagem utilizado para confirmação do diagnóstico. No que se refere ao tratamento, há três principais abordagens: a terapêutica expectante, microcirurgia e a radiocirurgia.

Este artigo pretende reunir a informação acerca do tratamento do Neurinoma do Acústico e comparar os resultados obtidos em cada uma das abordagens no que se refere ao controlo tumoral e ao risco de recorrência, à preservação da audição, à preservação da função do nervo facial e à qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: Schwannoma Vestibular, Neurinoma Acústico Radiocirurgia Estereotáxica, Gamma Knife®, Microcirurgia.

Abstract

The Acoustic Neuroma is a benign, generally unilateral and indolent tumor, which derives from Schwann cells and develops on the VIII cranial nerve. It is often asymptomatic, hence its frequently accidental diagnosis. MRI is the imaging technique used to confirm the diagnosis. Regarding treatment, there are three main approaches: wait-and-see policy, microsurgery and radiosurgery.

This article intends to gather information about the Acoustic Neuroma treatment and compare the outcomes obtained with each approach regarding tumor control and recurrence risk, hearing preservation, facial nerve preservation and patients' quality of life.

Key words: Vestibular Schwannoma, Acoustic Neuroma, Stereotactic Radiosurgery, Gamma Knife®, Microsurgery.

Introdução

O Neurinoma do Acústico (NA), também conhecido por Schwannoma Vestibular ou Neuroma do Acústico, corresponde a cerca de 6% de todos os tumores intracranianos. Este é um tumor benigno, geralmente unilateral e indolente, derivado das células de Schwann que surge mais frequentemente nos ramos vestibulares, superior ou inferior, do VIII par craniano (nervo vestibulo-coclear). A sua taxa de crescimento varia, em média, entre 1-2mm/ano.⁽¹⁾⁽²⁾

A incidência do NA é de cerca de 20/1 000 000/ano.⁽²⁾ Contudo, este valor tem vindo a aumentar, principalmente devido ao diagnóstico accidental de lesões assintomáticas pelo uso mais frequente de Ressonância Magnética (RM) com contraste de gadolínio e Tomografia Computorizada (TC).⁽³⁾

A idade média de diagnóstico é aproximadamente 50 anos.⁽⁴⁾

O NA bilateral está associado a uma doença hereditária autossómica dominante, designada por Neurofibromatose tipo 2, que se caracteriza pela presença de tumores em vários órgãos. Esta patologia tem sido associada a uma mutação no gene NF 2, que é responsável pela produção de Merlina (ou Neurofibromina 2), pelas células de Schwann. Esta proteína controla a conformação e a comunicação entre as células nervosas e, além disso, atua como supressor de tumor.⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

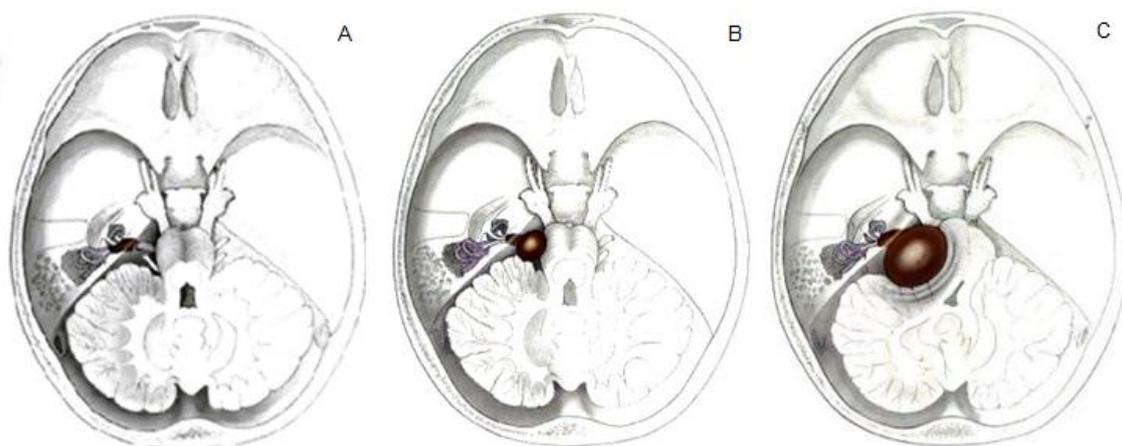
A maioria dos indivíduos diagnosticados não tem fatores de risco aparentes. A exposição a radiação em alta dose, como no tratamento de doenças benignas da cabeça e do pescoço na infância, é até ao momento o único fator de risco ambiental definitivo. A relação do NA com história de adenoma da paratiroide, o uso de telemóveis e a exposição a ruídos ainda não é clara.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Os NA são tumores muitas vezes assintomáticos, motivo pelo qual o seu diagnóstico é com frequência um acaso. Apenas um terço de todos os NA diagnosticados vai progredir para tumores de maiores dimensões, cujos sinais e sintomas podem ser debilitantes.⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾

O envolvimento do VIII par craniano pode conduzir ao desenvolvimento de hipoacusia ipsilateral de severidade variável, geralmente crónica, sendo este frequentemente o sintoma inicial. Zumbido e instabilidade da marcha, ligeira a

moderada, também podem estar presentes. A vertigem é um sintoma raro, pois as alterações ocorrem gradualmente, o que permite a compensação desta assimetria pelo sistema vestibular central. ^{(1) (7) (11)} O V par, embora com menor frequência, também pode estar afetado, com consequente parestesia ou hipoestesia facial central ou nevralgia. O nervo facial quando afetado manifesta-se por parestesia facial e, menos frequentemente, disgeusia. ⁽¹¹⁾

A progressão do tumor pode levar à compressão das estruturas da fossa posterior, nomeadamente o Cerebelo e o Tronco Cerebral, resultando em ataxia. A compressão do Tronco Cerebral, a herniação das amígdalas cerebelosas, a hidrocefalia e a morte podem ocorrer em casos não tratados. A função dos nervos cranianos inferiores também pode ser afetada, conduzindo a disartria, disfagia, aspiração e rouquidão. ⁽¹⁾⁽¹¹⁾



1. Neurinoma do acústico: progressão e relação com as estruturas cerebrais. A – Tumor de pequenas dimensões localizado no canal auditivo interno, em relação com os nervos auditivo e facial. B – Tumor de dimensões moderadas, que se estende a cavidade craniana sem compressão das estruturas. C – Tumor de grandes dimensões, que comprime estruturas cerebrais, como o Tronco Cerebral e o Cerebelo.

https://www.mskcc.org/sites/default/files/styles/large/public/node/5558/images/493681_0.jpg

O diagnóstico diferencial é feito com o Meningioma e, menos frequentemente, com Schwannomas Faciais, Gliomas, Quistos de Colesterol, Colesteatomas, Hemangiomas, Aneurismas, Quistos Aracnoideus, Lipomas e Tumores metastáticos. ⁽¹²⁾

A Audiometria Tonal e Vocal é o melhor teste de avaliação inicial, sendo a taxa de falsos negativos de 5%. ⁽¹⁾ O Potencial Evocado Auditivo do Tronco Cerebral é utilizado como um exame de avaliação complementar em pacientes com assimetrias inexplicadas nos testes audiométricos *standard*. ⁽¹³⁾

Contudo, a RM com contraste de gadolínio é o exame que permite o diagnóstico do NA, quando presentes os sintomas anteriormente descritos. Este exame de imagem

permite detetar tumores mesmo com dimensões reduzidas (1-2 mm de diâmetro), surgindo como uma lesões hiperintensas na região do canal auditivo interno e extensão variável ao Ângulo Ponto-Cerebeloso.^{(1) (2)} Em doentes com contraindicação para a sua realização, utiliza-se a TC com ou sem contraste. A avaliação histológica é, geralmente, desnecessária.⁽¹⁾

Recentemente, alguns centros começaram a utilizar a Tratografia por Difusão por Ressonância Magnética. Este exame tornou possível conhecer o trajeto das fibras nervosas em toda a sua extensão e permitiu, assim, um avanço na abordagem ao NA, pois permitiu a visualização do segmento cisternal do nervo facial de modo a diminuir a morbidade da cirurgia.⁽¹⁴⁾

Ao longo dos últimos anos o tratamento desta patologia sofreu diversas alterações, devido aos avanços tecnológicos e à compreensão da evolução natural da doença.^{(15) (16)} Há atualmente três opções terapêuticas principais: observação/terapêutica expectante, microcirurgia e radiocirurgia.^{(1) (2) (15)}

Este artigo pretende reunir a informação referente ao tratamento do NA e comparar os resultados obtidos em cada uma das abordagens no que se refere ao controlo tumoral e ao risco de recorrência, à preservação da audição, à preservação da função do nervo facial e à qualidade de vida dos doentes.

Métodos

As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, de preferência duplamente cegos, são consideradas o *gold standard* da prática clínica baseada na evidência. No entanto, no que se refere ao NA e à radiocirurgia estereotáxica ainda não estão documentados este tipo de estudos.^{(2) (17) (18)} Esta carência de informação foi objetivada num estudo publicado em 2016, que avaliou a qualidade dos métodos de pesquisa de 85 revisões sistemáticas sobre radiocirurgia estereotáxica, através da aplicação de um questionário baseado nas *guidelines* da Cochrane e na *checklist Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR).⁽¹⁹⁾

Assim, este artigo é baseado nas revisões sistemáticas disponíveis na bibliografia atual e em ensaios clínicos, na sua maioria retrospectivos. A pesquisa foi realizada nas

bases de dados PubMed, Cochrane, Elsevier, Revista SPORL, Arquivos de Medicina e Acta Médica Portuguesa, pelas palavras-chave: schwannoma vestibular (vestibular schwannoma), neurinoma acústico (acoustic neuroma), radiocirurgia estereotáxica (stereotactic radiosurgery), Gamma Knife® e microcirurgia (microsurgery).

Discussão

Os doentes com NA não são submetidos todos ao mesmo tratamento, havendo três opções terapêuticas principais: observação/ terapêutica expectante, microcirurgia e radiocirurgia.^{(1) (2) (15)}

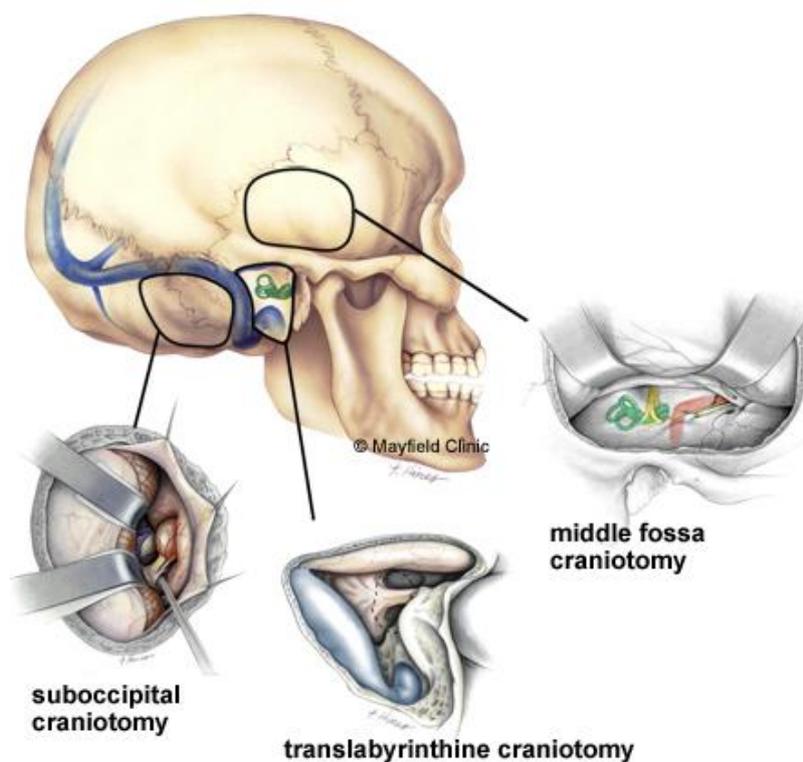
A terapêutica expectante - seguimento e avaliação do crescimento do tumor por RM, de 6 em 6 ou 12 em 12 meses - pode ser uma opção quando estamos perante doentes idosos ou doentes com muitas comorbilidades, ou quando o tumor apresenta um crescimento lento e não tem sintomatologia significativa.^{(2) (15) (16)} A preservação da audição é um fator preponderante quando se opta por esta estratégia terapêutica, sendo a taxa de crescimento tumoral $> 2,5\text{mm/ano}$ melhor preditor de perda auditiva do que o tamanho do tumor no momento do diagnóstico.^{(20) (21)}

A microcirurgia é a primeira escolha em tumores de grande dimensões ($> 3\text{cm}$) ou na presença de sintomas compressivos do Tronco Cerebral.^{(1) (2) (15)} Durante muitos anos considerou-se primordial a remoção total do tumor, contudo, na última década, verificou-se uma maior preocupação com a preservação do nervo facial, mesmo que isso implique a remoção subtotal do tumor.⁽¹⁴⁾ A remoção cirúrgica do NA pode ser feita por três abordagens diferentes e a sua escolha depende do nível de audição antes da cirurgia em ambos os ouvidos, do tamanho e localização do tumor, da idade do doente e da preferência do doente e do cirurgião.⁽²²⁾

A abordagem retro-sigmoideia proporciona o melhor campo de visão da fossa posterior e permite a preservação da audição mesmo em tumores de maiores dimensões. Por outro lado, pode ser necessário a retração ou recessão do cerebelo, o que pode provocar edema, enfarte, hematoma ou hemorragia pós-operatória. Além disso, verificam-se as taxas mais elevadas de recorrência de tumor por ser difícil visualizar o fundo do canal auditivo interno.

A abordagem trans-labiríntica: permite não só uma melhor visualização da porção lateral do tronco cerebral em contacto com o NA, sem retração do cerebelo, bem como do nervo facial, reduzindo o risco de paralisia facial pós-operatória. Em contrapartida, a perda de audição completa é inevitável.

No que se refere à abordagem através do andar médio da base do crânio, é o único procedimento que expõe o terço externo do canal auditivo interno sem afetar a audição. Contudo, pode ser necessário dissecar ou reposicionar o nervo facial para ter acesso ao tumor, o que aumenta o risco de lesão deste nervo durante a remoção do tumor, e, em pacientes idosos cuja dura-máter é mais fina e friável, pode ocorrer laceração da mesma. ^{(16) (22)}



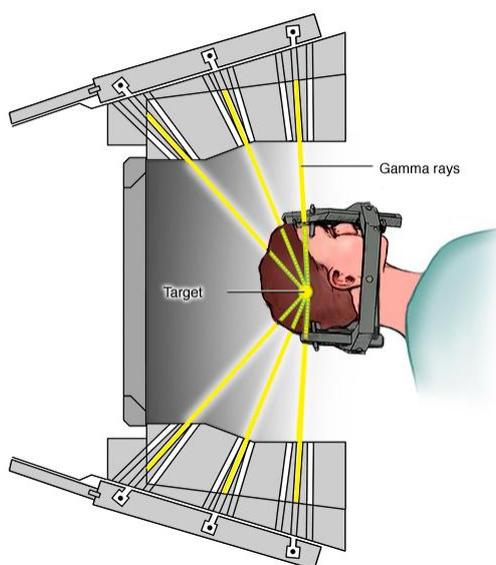
2. Abordagens cirúrgicas do Neurinoma do Acústico: suboccipital, translabiríntica e através do andar médio da base do crânio.

http://www.mayfieldclinic.com/Images/PE-Acoustic_Figure3_square.jpg

A radiocirurgia estereotáxica no tratamento do NA foi utilizada pela primeira vez por Leksell em 1969. Esta técnica consiste na aplicação de dose única de radiação direcionada ao tumor. Nas últimas décadas é considerada uma importante alternativa, minimamente invasiva e eficaz na remoção de NA de pequenas e médias dimensões (< 2.5cm). ⁽²³⁾ Em casos selecionados apresenta bons resultados em lesões de maiores dimensões e pode, ainda, ser aplicada a tumores residuais após remoção cirúrgica.

Os avanços no planeamento e otimização das doses administradas e o sistema de posicionamento automatizado permitiram maior precisão (direcionar a radiação para o alvo) e seletividade (reduzir a dose de radiação às estruturas vizinhas) da técnica. ^{(1) (14) (20)}

Os objetivos da radiocirurgia são prevenir o crescimento do tumor, preservar a função do nervo coclear e de outros nervos cranianos, nomeadamente do nervo facial, e manter ou melhorar o *status* neurológico do doente. ⁽²⁰⁾



3. Radiocirurgia no tratamento do Neurinoma do Acústico. Com o doente deitado e a cabeça imobilizada, vários raios Gamma são direccionados ao tumor com grande precisão.

http://www.mayoclinic.org/~media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2015/02/26/08/33/mcdc7_gamma_knife_machine-8col.jpg

Controlo do crescimento tumoral

A microcirurgia e a radiocirurgia com dose marginal de 14Gy apresentam uma taxa de controlo do crescimento do tumor a longo prazo superior a 90%. Por outro lado, uma dose marginal de 12Gy é geralmente considerada suficiente e segura, permitindo percentagens semelhantes de controlo tumoral, com menor incidência de efeitos colaterais. ^{(1) (10) (15) (16) (20) (24) (25)}

Num subconjunto de doentes, este tratamento falha, não só por controlo tumoral inadequado (crescimento ou transformação maligna), mas também por expansão cística ou efeitos adversos da radiação. As neuropatias cranianas induzidas pela radiação ocorrem, agora, em menos de 10% dos doentes e associam-se, geralmente, a tumores

com 3cm ou mais e/ou tumores submetidos a uma dose marginal de radiação elevada. Os sintomas surgem mais comumente 6-18 meses após a intervenção, resolvendo-se em mais de metade dos casos, entre 3-6 meses após o aparecimento. A cirurgia pode estar indicada, não sendo, contudo, aconselhada numa fase inicial, já que os nervos cranianos e o tronco cerebral estão mais vulneráveis a lesão secundária, e, além disso, a terapêutica farmacológica pode ser suficiente numa boa percentagem dos casos. ^{(20) (25)}

A ressecção completa do tumor por microcirurgia é possível numa elevada percentagem de doentes. ⁽²²⁾ Contudo, cada vez mais se opta pela ressecção subtotal, de forma a preservar as estruturas que possam estar em contacto com o tumor e ser prejudicadas pela sua excisão total. O tumor residual está associado a risco significativo de recorrência e, conseqüentemente, necessidade de nova cirurgia, pelo que os riscos e benefícios devem ser ponderados na decisão de retirar todo o tumor ou não. ^{(14) (26)}

Preservação da função do nervo facial

Nos estudos publicados até à data, a microcirurgia associa-se a um risco elevado de lesão do nervo facial apesar dos avanços nos exames de diagnóstico e avaliação intraoperatória e das técnicas cirúrgicas. ⁽²⁰⁾ A preservação do nervo facial é conseguida em 75-80% dos doentes, sendo esta percentagem mais elevada quanto menor é o tumor. ^{(1) (2) (22) (27) (24)} Em doentes com tumores de grandes dimensões (> 4cm de diâmetro) a boa função deste nervo só é conseguida em 40-50% dos casos. ^{(22) (28)}

No que se refere à radiocirurgia com planeamento da dose por RM, a aplicação de dose marginal de radiação de 13Gy e superior a 14Gy foi associada, respetivamente, a 0% e 2.5% de risco de neuropatia facial de novo. ^{(2) (16) (20) (24)} Em tumores de grandes dimensões esta preservação da função também é conseguida em cerca de 90% dos doentes. ^{(1) (25)}

Preservação da acuidade auditiva

A audição é preservada em 33% dos doentes submetidos a microcirurgia, segundo uma meta-análise realizada por Gardner e Robinson. ⁽²⁹⁾

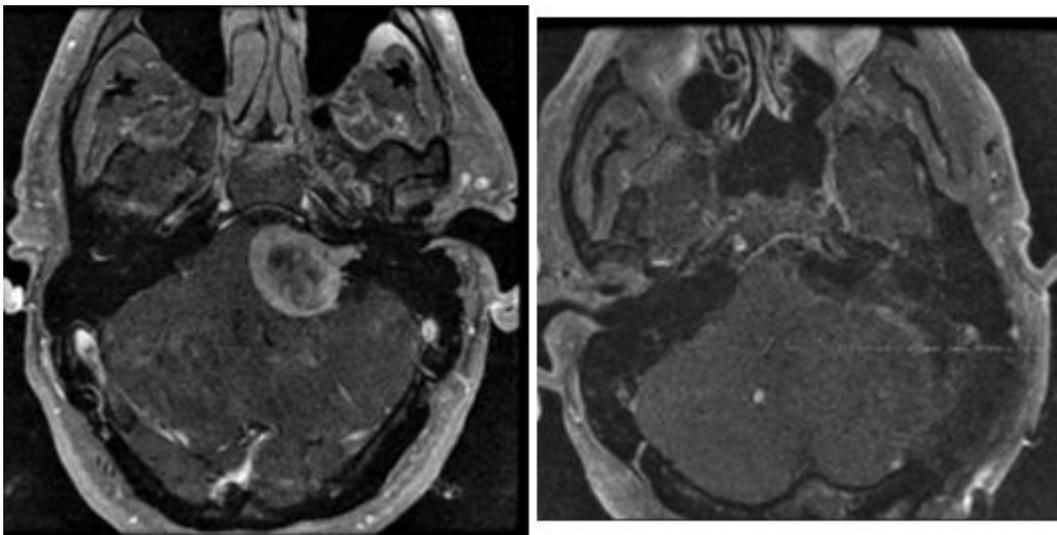
A preservação da audição em níveis semelhantes aos anteriores ao tratamento com uma dose marginal de radiação inferior a 14Gy consegue-se em 60-80% dos doentes, aumentando esta percentagem em tumores mais pequenos. ^{(16) (20) (24) (25)} Não se

tem registado melhoria da acuidade auditiva pós-radiocirurgia.⁽²⁰⁾ Quando há perda de audição, geralmente, é gradual (6-24 meses), ao contrário do que acontece na microcirurgia. Se ocorrer nos primeiros três meses, pode dever-se a edema ou desmielinização. O mecanismo que conduz a esta perda auditiva tardia ainda não está bem compreendido, colocando-se como possíveis causas a obliteração gradual da microcirculação ou a lesão direta do nervo.⁽³⁰⁾

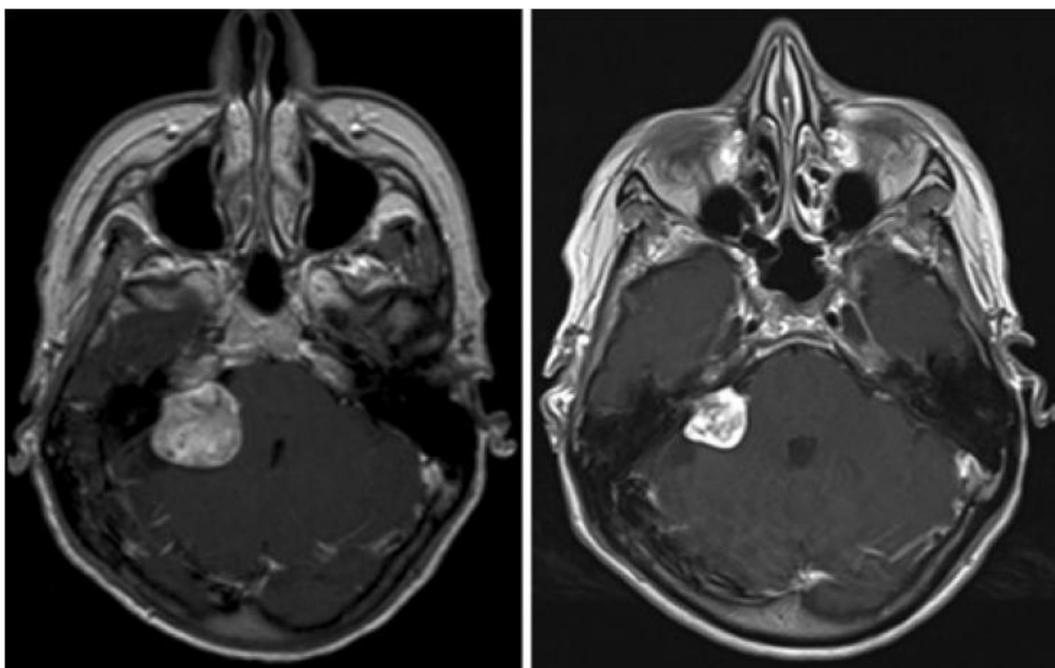
Qualidade de vida

Muitas vezes, os profissionais de saúde atuam em busca do melhor resultado terapêutico, sem procurar saber qual o resultado que é mais satisfatório para o doente. É, por isso, importante proceder de encontro ao que é por ele desejado, valorizando o grau de perturbação que a doença e o seu tratamento causam na vida do doente, bem como a sua repercussão psicológica.⁽¹⁵⁾

A qualidade de vida dos doentes com NA é principalmente afetada pelo diagnóstico da patologia, pelo que é essencial haver um correto aconselhamento quanto às expectativas a longo prazo e proporcionar acompanhamento psicológico pré e pós-tratamento. As diferenças na qualidade de vida são pequenas quando comparadas as estratégias de tratamento (observação ou intervenção) e, além disso, um número significativo de tumores não crescem após o diagnóstico, pelo que tumores de pequeno e médio tamanho devem ser inicialmente observados. O tratamento deve ser reservado para tumores com claro crescimento ou na presença de sintomas.^{(15) (17) (18) (24)}



4. Imagens de RM: antes (esquerda) e após (direita) microcirurgia por abordagem retrosigmoideia ao NA.



5. Imagens de RM, antes (esquerda) e 8 anos após (direita) radiocirurgia estereotáxica ao NA. ⁽¹⁾

Conclusão

Na literatura atual não há ensaios clínicos controlados randomizados e revisões sistemáticas de qualidade que permitam determinar qual das abordagens é melhor no tratamento da NA. Na ausência destas evidências, o tratamento deve ser escolhido individualmente, tendo em consideração a preferência do doente, a experiência do médico e a disponibilidade de equipamento radioterapêutico, que tem vindo a aumentar. É, por isso, importante serem realizados ensaios controlados que comparem a eficácia das várias abordagens e os seus benefícios a curto e longo prazo, de forma a haver informação clínica robusta e fidedigna em que os profissionais possam basear a sua decisão terapêutica.

A abordagem ao NA deve passar pela observação do comportamento do tumor, quando ainda não há manifestações significativas. Na presença de um crescimento superior ao esperado para estes tumores (1-2mm/ano) ou de sintomas debilitantes, o doente pode ter indicação para intervenção cirúrgica.

O tratamento radiocirúrgico é uma alternativa à microcirurgia, em casos devidamente selecionados. Está associado a uma taxa de preservação do nervo facial e

vestíbulo-coclear mais elevada, imediata e a longo prazo, a menos complicações pós-cirúrgicas e a um melhor controlo do crescimento tumoral. Os resultados são melhores em doentes com tumores com menos de 3cm de diâmetro, na ausência de sintomas relacionados com efeito de massa e compressão cerebral. Na presença de alguma destas características, a microcirurgia pode ser a melhor opção.

A qualidade de vida dos doentes não parece ser afetada pela abordagem terapêutica escolhida, mas sim pelo próprio diagnóstico do NA. A lesão do nervo facial parece ser a comorbilidade que mais afeta os doentes, daí ser dada cada vez mais importância à sua preservação.

A radiocirurgia com dose marginal de radiação inferior a 14Gy é eficaz e segura no tratamento do NA, ou seja, permite o controlo tumoral, com uma menor dose de radiação a incidir nas estruturas saudáveis vizinhas e, conseqüentemente, menos sintomas adversos relacionados com a radiação.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Óscar Dias, Professor regente de Otorrinolaringologia, pela disponibilidade e pela abertura. Quero também muito agradecer ao Dr. Marco Simão, Médico Especialista de Otorrinolaringologia e orientador desta dissertação, pela atenção e acompanhamento. Pela presença e pelo apoio, agradeço à minha família e amigos que desde sempre partilham este caminho comigo.

Bibliografia

1. *Multisession Stereotactic Radiosurgery for large Vestibular Schwannomas.* **Casentini L., Fornezza U., Perini Z., Perissinotto E., Colombo F.** 2015, J. Neurosurg.
2. *What intervention is best practice for Vestibular Schwannomas? A systematic review of controlled studies.* **Wolbergs J., Dallenga A., Romero A., Linge A.** 2013, BMJ Open.
3. *The prevalence of "incidental" acoustic neuroma.* **Lin D., Hegarty J., Fischbein N., Jackler R.** 2005, Arch Otolaryngol Head Neck Surg.
4. *Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas.* **Propp J., McCarthy B., Davis F., Preston-Martin S.** 2006, Neuro-oncol.
5. *Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics.* **Sughrue M., Yeung A., Rutkowski M., et al.** 2011, J. Neurosurg.
6. *Epidemiology, pathogenesis and genetics of acoustic tumours.* **Lanser M., Sussman S., Frazer K.** 1992, Otolaryngol Clin North Am.
7. *Surgery is cost-effective treatment for young patients with vestibular schwannomas: decision tree modeling of surgery, radiation, and observation.* **Zygorakis C., Oh T., Sun M., Barani I., Kahn J., Parsa A.** 2014, JNS.
8. *Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck.* **Schneider A., Ron E., Lubin J., Stovall M., Shore-Freedman E., Tolentino J., Collins B.** 2008, Neuro Oncol.
9. *Can loud noise cause acoustic neuroma? Analysis of the INTERPHONE study in France.* **Hours M., Bernard M., Arslan M., et al.** 2009, Occup Environ Med.
10. *Radiation therapy for vestibular schwannomas.* **Mulder J., Kaanders J., van Overbeeke J., Cremers C.** 2012, Otolaryngol Head Neck Surg.
11. *Management of 1000 Vestibular Schwannomas: clinical presentation.* **Matthies C., Samii M.** 1997, Neurosurgery.
12. *When is an acoustic neuroma not an acoustic neuroma? Pitfalls for radiosurgeons.* **Roos E., Patel S., Potter A., Zacest A.** 2015, J Med Imaging Radiat Oncol.
13. *The Sensitivity of Auditory Brainstem Response Testing for the Diagnosis of Acoustic Neuromas.* **Richard J., Robert T., Newman J., Joseph R., Donald L.** 2001, Arch Otolaryngol Head Neck Surg.

14. *Cirurgia de Schwannoma do nervo vestibular ou cirurgia de preservação do nervo facial?* Almeida G., Marques L., Pereira P., Escada P. 2015, Revista SPORL.
15. *Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation and non tumor controls.* Carlson M., Tveiten O., Driscoll C., Goplen F., Neff B., Pollock B., Tombers N., Lund-Johansen M., Link M. 2015, J. Neurosurg.
16. *Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13gy.* Flickinger J., Kondziolka D., et al. 2004, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.
17. *Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma.* Gauden A., Weir P., Hawthorne G., Kaye A. 2011, J. Clin. Neurosci.
18. *Quality of life after gamma knife radiosurgery treatment in patients with a vestibular schwannoma: the patient's perspective.* Timmer F., Haren A., Mulder J. 2010, Eur. Arch. Otorhinolaryngol.
19. *Quality of search strategies reported in systematic reviews published in stereotactic radiosurgery.* Faggion C., Wu Y., Tu Y., Wasiak J. 2016, Br. J. Radiol.
20. *Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using Gamma Knife surgery: 10-year follow-up.* Hasegawa T., Kida Y., Kobayashi T., et al. 2005, J. Neurosurg.
21. *The natural history of untreated sporadic Vestibular Schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes.* Sughrue M., Yang I., Aranda D., Lobo K., Pitts L., Cheung S., Parsa A. 2010, J. Neurosurg.
22. *Vestibular Schwannoma microsurgery with special reference to facial nerve preservation.* Lihua C., Ling C., LiXu L. et al. 2009, Clin. Neurol. and Neurosurg.
23. **Lunsford L., Niranjan A., Norén G., Loeffler J., Lotbinière A., et al.** *Stereotactic Radiosurgery for Patients with Vestibular Schwannomas.* IRSA. 2006.
24. *Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery.* Karpinos M., Teh B., Zeck O., et al. 2002, J. Radiation Oncology Biol. Phys.
25. *Microsurgery for Vestibular Schwannoma after Gamma Knife surgery: challenges and treatment strategies.* Lee C., Wu H., Chung W., Chen C., Pan D., Hsu S. 2014, J. Neurosurg.
26. *Recurrence of acoustic neuroma after incomplete resection.* El-Kashlan H., Zeitoun H., Arts H., Hoff J., Telian S. 2000, Am. J. Otol.
27. *Vestibular Schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery.* Myrseth E., Moller P., Pedersen P., et al. 2005, J. Neurosurg.

28. *Facial nerve function after excision of large acoustic neuromas via the suboccipital retrosigmoid approach.* **Zhan X., Fei Z., Chen YJ, et al.** 2005, J. Clin. Neurosci.
29. *Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery.* **Gardner G., Robertson J.** 1988, Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.
30. *Distortion of magnetic resonance images used in Gamma Knife radiosurgery treatment planning: implications for acoustic neuroma outcomes.* **Poetker D., Jursinic P., Runge-Samuelson C., et al.** 2005, Otol. Neurotol.