

Tumorvrij of beheersing van groei? Een leidraad voor de behandeling van het vestibulair schwannoom

J. G. Wolbers, A. van Linge, A. Méndez Romero, A.H.G. Dallenga, P.J.C.M. Nowak

Samenvatting

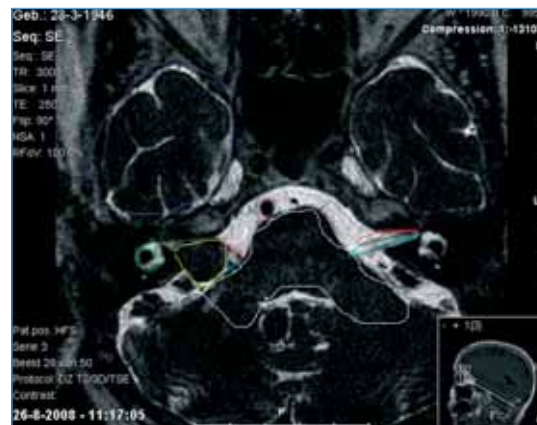
Het vestibulair schwannoom, ook nog wel acusticusneurinoom genoemd, is na het meningeoom de meest voorkomende goedaardige hersentumor. Generaliserend wordt er soms ook gesproken over brughoektumor naar de plaats in de achterste schedelgroeve in de brughoekcisterne tussen pons en cerebellum. In de brughoek is het vestibulair schwannoom verreweg de meest voorkomende tumor, maar differentiaaldiagnostisch is het meningeoom een goede tweede en ook hersenmetastasen komen voor in de brughoek. De tumor vindt zijn oorsprong in schwannse cellen van de nervus vestibularis superior of inferior op acht à twaalf millimeter afstand van de hersenstam, vlak bij de porus acusticus internus op de overgang van het centraal naar perifeer myeline (Obersteiner-Redlich zone). Het MRI-beeld van een vestibulair schwannoom is karakteristiek (*figuur 1*) en gecombineerd met symptomen als asymmetrisch gehoorverlies, tinnitus, vertigo of disbalans (vooral in het donker als de visuele feedback beperkt is) wordt de diagnose gesteld zonder histologische verificatie.

Wij presenteren hier het huidige evidence-based beleid in het Erasmus MC voor het vestibulair schwannoom, waarbij radiochirurgie een belangrijke plaats is gaan innemen.

Trefwoorden

Vestibulair schwannoom,

Bij radiochirurgie wordt in dagbehandeling in één keer een relatief hoge bestralingsdosis met een zeer grote precisie op een goed afgrensbaar en relatief klein doelgebied afgegeven. Als de dosis over verschillende fracties/dagen wordt verdeeld – meestal bij grotere tumoren – spreekt men van stereotactische radiotherapie. Voor radiochirurgie is verschillende



Geel	: tumor vestibulair schwannoom
Groen	: labyrint
Rood	: ipsi- en contralaterale n. facialis
Blauw	: ipsi- en contralaterale n. vestibulocochlearis
Wit	: hersenstam en cerebellaire pedunkels
Paars	: caudale temporaalkwab
Roze	: arteria basilaris

Figuur 1. Axiale T2-gewogen MRI met nog een duidelijk 'liquorstraatje' tussen tumor en hersenenweefsel. De grootste maat van de tumor in de brughoekcisterne is 14 mm, de maximale doorsnede, inclusief het intrameatale deel is 16 mm. Als dit de eerste MRI van de patiënt is, is ons advies een expectatief beleid met een controle-MRI na een jaar.

apparatuur en planningssoftware beschikbaar, zoals *Gamma-knife*, *Axesse*, *X-knife*, *Novalis*, *Cyberknife*. Al deze apparaten werken door hoogenergetische fotonen uiterst precies (binnen één millimeter nauwkeurig) af te leveren, bijvoorbeeld op een vestibulair schwannoom (VS). Door een steile dosisgradiënt neemt buiten het doelgebied de dosis snel af, zodat het omringende gezonde weefsel minimaal straling krijgt. De grens aan de steilheid van de dosisgradiënt (divergentie van de bestralingsbundel) beperkt de grootste diameter tot ongeveer 30 mm – of nauwkeuriger een volume van ongeveer 15 ml. Hoe kleiner het bestraalde volume is, hoe gunstiger de marge tussen succes en complicaties. Veel van het radio-

Dr. J.G. Wolbers,
neurochirurg, afdeling
Neurochirurgie,
Erasmus MC, Rotterdam

A. van Linge, KNO-arts,
afdeling Keel-, Neus-
en Oorheelkunde,
Erasmus MC, Rotterdam

A. Mendez Romero,
radiotherapeut,
afdeling Radiotherapie,
Erasmus MC, Rotterdam

A.H.G. Dallenga,
neurochirurg, afdeling
Neurochirurgie,
Erasmus MC, Rotterdam

Dr. P.J.C.M. Nowak,
radiotherapeut,
afdeling Radiotherapie,
Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:
dr. J.G. Wolbers
Postbus 2040,
3000 CA Rotterdam,
e-mail: j.wolbers@
erasmusmc.nl

biologisch effect loopt via schade aan de tumorvasculatuur. Anders dan bij microchirurgie wordt de tumor niet verwijderd, maar is de intentie verdere groei tot staan te brengen.

Incidentie

Een betrouwbare registratie van het voorkomen is er niet in Nederland. Alleen de patiënten die zijn geopereerd, zijn te traceren. Patiënten met een expectatief beleid of na radiochirurgie of een andere vorm van hogeprecisiebestraling worden poliklinisch behandeld. Er wordt geen histologie verkregen en ze worden hooguit per ziekenhuisafdeling geregistreerd. Op basis van deze onvolledige registratie komt de Vereniging van Integrale Kanker Centra (VIKC) tot een incidentie van acht per miljoen per jaar (O. Visser, persoonlijke communicatie). In Denemarken is de registratie betrouwbaarder, omdat vrijwel alle patiënten met een vestibulair schwannoom naar één gespecialiseerde kliniek komen. De incidentie blijkt dan 17,4 per miljoen inwoners per jaar, geregistreerd over de periode 1996-2001.¹ Waarschijnlijk vanwege een betere diagnostiek door een verbeterde toegankelijkheid van MRI was er een gestage toename van het aantal gediagnosticeerde VS: van 1976-1983: 7,8; van 1983-1990: 9,4; van 1990-1995: 12,4 per miljoen inwoners. De gemiddelde incidentie over deze 25,5 jaar was 11,5 per miljoen. Voor Nederland zijn dat elk jaar minimaal 180 nieuwe patiënten, en waarschijnlijk is 280 realistischer, signalerend dat ook hier MRI-diagnostiek veel beter beschikbaar is.

Natuurlijk beloop

Het overgrote deel van de tumoren groeit jarenlang niet of nauwelijks. De heterogeniteit is groot; het percentage dat groeide, varieerde van 15-85% in de individuele onderzoeken. In de betere onderzoeken met een prospectieve opzet en MRI-beeldvorming bleek slechts 29% (95% BI 23-37%) van de tumoren te groeien tijdens een gemiddelde follow-up van 41 maanden. De gemiddelde groei is 1 à 2 millimeter per jaar, een zeldzame uitschieter van 10 mm is bekend. Er wordt aangenomen dat er geen parameters zijn die voorspellen of een tumor gaat groeien en in welke mate; niet de leeftijd, duur van de follow-up en ook niet de tumorgrootte op het moment van diagnosestelling, noch het tempo van eventuele

groei had voorspellende waarde.²⁻⁴ Evenmin is de mate van (verder) gehoorsverlies voorspellend.

Overigens werden zeer recent uit Nederlandse hoek vier mogelijke voorspellers van groei gepresenteerd: extrameatale uitbreiding, disbalans/vertigo, geen plotseling gehoorverlies en gehoorverlies korter dan 24 maanden.⁵ De hogericisogroep heeft óf een VS met cisternale uitbreiding, gehoorsverlies minder dan twee jaar en één van de twee andere voorspellers, of een volledig intracaniculair VS met alle drie voorspellers. De kans op groei is dan 37% in het eerste jaar en 65% in het tweede. De lagerisicogroep heeft, óf een extrameatale VS-component en geen van de drie risicofactoren, óf heeft een volledig intracaniculair VS en hooguit één andere voorspeller. De kans op groei blijkt 2,5% in het eerste jaar en 13% in het tweede. Dit onderzoek behoeft nog validatie.

Dit milde natuurlijke beloop met relatief geringe klachten – die bovendien niet verbeteren door een interventie – rechtvaardigt een uitgangsbepaald van waakzaam afwachten. Als er een indicatie voor interventie bestaat, is er keuze tussen microchirurgische verwijdering en stereotactische bestraling.

Literatuuronderzoek

Via Boolean-zoekacties in *PubMed/Medline* en *Embase* werd in november 2009 gezocht naar gecontroleerde klinische onderzoeken, waarin microchirurgie en radiochirurgie worden vergeleken. Gebruikt zijn de volgende zoekwoorden: ('vestibular schwannoma' OR 'acoustic neuroma' NOT neurofibromatosis), (management OR treatment OR therapy), ('clinical trial' OR 'controlled study'), (comparison OR compared). De gevonden artikelen werden gescreend op titel en zo nodig op de samenvatting. Van de gevonden vergelijkende onderzoeken werden vervolgens de literatuurlijsten gescreend. De studies werden ingedeeld naar kwaliteit van de individuele studies volgens de Oxford CEBM-evidentieniveaus (<http://www.cebm.net/>) en ook volgens de EBRO-richtlijn van het CBO. (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>)

Voor de verdere onderbouwing van het beleid werden radiochirurgieonderzoeken van substantiële grootte en voldoende follow-up gezocht. Wij voerden een tweede Boolean-zoekactie uit – ook in november 2009 – met de termen ('vestibular schwannoma' OR 'acoustic neuroma' NOT neurofibromatosis), (radiosurgery OR radiotherapy OR gamma-knife),

Tabel 1. Interventieonderzoeken bij een vestibulair schwannoom; slechts twee gecontroleerde klinische onderzoeken.

Evidentieniveau*	Omschrijving studies	Aantal	Uitkomst
1 / A	Gerandomiseerde klinische studies	geen	
2b / B	Niet-gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies (prospectief)	2	Radiochirurgie beter in beide studies
3b / B	Observationele studies met matched controlegroep (retrospectief)	5	Radiochirurgie beter in alle 5 studies
4 / C	Observationele studies zonder controlegroep (case series van verschillende chirurgische benaderingen, radiochirurgie en gefract. stereotact radiotherapie)	veel	Voorkeur voor de in het artikel beschreven behandeling

* Evidentieniveaus volgens Oxford CEBM, respectievelijk de EBRO-richtlijn van het CBO.

Tabel 2. Uitkomsten van zeven vergelijkende onderzoeken tussen microchirurgie (MS) en radiochirurgie (RS): nergens voordeel voor microchirurgie (bij tumoren <30mm).

auteur publ jaar	EBM niveau	interventie + aantal pat.	facialis intact ^a %	bruikbaar horen ^b %	complicaties ^c %	opname dagen	hervatting werk %	kosten ^d Nfl	levenskwaliteit ^e %
Myrseth 2009	2b	MS 28 RS 60	82 100*	0 68*	14 0*	12,5 2,5*	100 93	?	SF36= GBI ↑ *
Pollock 2006	2b	MS 36 RS 46	83 98*	5 63*	33 11*	?	?	?	↓ =*
Myrseth 2005	3b	MS 86 RS 103	80 95*	5 32*	47 4*	?	?	?	↓ =*
Regis 2002	3b	MS 110 RS 97	67 100*	36 50*	41 8*	23 3*	66 99*	?	-39 ↓ 9*
Karpinos 2002	3b	MS 18 RS 49	69 96*	40 44	48 5*	2-16 1-2*	88 94	?	?
vRooijen 1996	3b	MS 49 RS 80	90 98*	?	23 0	13 1*	83 98*	36k 14k*	↓ 30 ↓ 19*
Pollock 1995	3b	MS 40 RS 47	78 91*	14 75*	38 13*	9,5 1,4*	?	?	↓ 45 ↓ 26

a. behouden goede facialisfunctie: House-Brackmann graad 1 en 2; b. behouden bruikbaar horen: AAO-HNS klasse A en B of Gardner-Robertson graad I-II; c. complicaties, onder meer trigeminusschade, nabloeding, liquorlekkage, meningitis, wondinfectie, liquorshunt nodig; d. kosten afgeleid van (directe) behandelingskosten en hervatting werk (indirecte kosten); k=1000, prijsniveau 1995; e. levenskwaliteit op basis van enquêteformulieren, zoals ShortForm36, Glasgow Benefit Inventory, Pellet Questionnaire, Health and Labour Questionnaire; *significant beter

outcome, long-term. De gevonden artikelen werden gescreend op titel en zo nodig de samenvatting. Geselecteerd werden studies, die voldeden aan de volgende drie relevantgeachte en eenduidige criteria: dosis van 12-13 Gy op de tumorperiferie (internationale consensus), een substantieel aantal opeenvolgende patiënten (minstens 100) en een follow-up van minstens drie jaar (zijnde het gemiddelde van de systematische review naar het natuurlijk beloop uit 2005). Meerdere onderzoeken uit hetzelfde instituut hadden steeds een overlap; alleen de meest recente (met langste follow-up) werd meegenomen.

Resultaat van vergelijkende onderzoeken tussen microchirurgie en radiochirurgie

Wij vonden met de beschreven zoekactie in eerste instantie via *PubMed/Medline* 555 publicaties en via *Embase* 729. Na de screening resteerden zeven artikelen, waarin de twee interventies met elkaar werden vergeleken. Gerandomiseerde klinische studies zijn niet verricht. Wel vonden we twee studies met een gecontroleerde, prospectieve opzet met vooraf gedefinieerde inclusiecriteria en uitkomstmeting. Bij de inceptie waren alle patiënten in hetzelfde stadium van de ziekte.^{6,7} Dit zijn studies van niveau 2b volgens het Oxford CEBM (tabel 1). Verder vonden wij vijf retrospectieve studies met een gematchte controlegroep en van niveau 3b.⁸⁻¹² De EBRO-richtlijn

Tabel 3. Resultaten van radiochirurgie; alleen moderne series met lage stralingsdosis, minstens 100 patiënten en minstens drie jaar follow-up zijn opgenomen. Ter vergelijking zijn in het onderste deel de radiochirurgieresultaten toegevoegd uit de vijf vergelijkende onderzoeken.

Auteur, publicatiejaar, aantal patiënten	Dosis periferie ^a (spreiding)	Follow-up (spreiding)	Stabiel ^b	Tweede ingreep	n. V intact ^e	n. VII intact ^c	n. VIII intact ^d
Friedmann, 2006 n=295	12,5 Gy mediaan (10-22,5 Gy)	3,3 j gemiddeld N=63 >5jaar	5 j actuaireel 90 %	1 %	99 %	99 %	?
Hempel, 2006 n=116	13 Gy mediaan (10-14,5)	8,2 j gemiddeld (5,3 - 10,8)	96%	3%	94%	100%	54% (subjectief)
Chopra, 2007 n=216	12 -13 Gy	5,7 j mediaan n=41 >8 jaar	10 j actuaireel 91 %	1,4 %	10 j actuaireel 95 %	10 j actuaireel 100 %	10 j actuaireel 45 %
Regis, 2007 n=1000	12 Gy allen	allen >3 jaar (3 - 12 jaar)	97% 8 j actuaireel	3 %	100%	> 99%	60 %
Fukuoka, 2009 n=152	12 Gy mediaan (9-15 Gy)	allen > 5 jaar	92%	?	97%	100%	71%

Overeenkomstige radiochirurgieresultaten uit de zeven vergelijkende onderzoeken (enkele met hogere doses, kleinere aantallen en kortere follow-up dan in de bovenstaande caseseries): vergelijkbare uitkomst.

Pollock, 1995 RS=47	16,3 gemiddeld (13-18 Gy)	3 jaar mediaan (2,1-4 jaar)	94%	0	86%	91%	75%
v.Roijen, 1997 RS=92	levenskwaliteit- en kostenstudie	?	?	?	100%	98%	?
Karpinos, 2002 RS=49	14,5 Gy gemiddeld (10-24 Gy)	4 jaar mediaan (3 mnd.- 7 jaar)	91%	4%	95%	97%	44%
Regis, 2002 RS=97	12 of 14 Gy	≥3 jaar	?	3%	100%	100%	54%
Myrseth, 2005 RS=103	12,2 Gy gemiddeld (10-20 Gy)	5,9 j gemiddeld (1-14,2 jaar)	89%	5%	?	95%	32%
Pollock, 2006 RS=46	12,2 Gy gemiddeld	3,5 j gemiddeld (1-5,2 jaar)	100%	0%	98%	98%	63%
Myrseth, 2009 RS=60	12 Gy allen	≥2 jaar	98%	2%	?	100%	68%

a. minimum dosis op de omtrek van de tumor; b. stabiel: stabiel of kleiner tumorvolume; c. behouden goede facialisfunctie, House-Brackmann graad 1 en 2 bij dosis ≤13 Gy; d. behouden bruikbaar horen: AAO-HNS klasse A en B of Gardner-Robertson graad I-II; e. geen sensibiliteitsverlies, paraesthesiën of trigeminusneuralgie bij dosis ≤13 Gy

maakt geen onderscheid tussen prospectieve cohort-studies met vooraf gedefinieerde inclusie- en uitkomstmaten en retrospectief gematchte studies; alle niet-gerandomiseerde vergelijkende studies zijn van het niveau B.

Alle uitkomstmaten bleken na radiochirurgie beter. Er was een betere facialisfunctie, betere gehoor-sparing, geen chirurgische of anesthesiologische complicaties, minder financiële kosten en een betere kwaliteit van leven met een snellere terugkeer naar het eigen werk (tabel 2). Na microchirurgische excisie bleek hooguit 9% alsnog radiochirurgie nodig te hebben (niet in tabel).¹¹ Andersom, na radiochirurgie werd bij hooguit 5% van de patiënten alsnog de tumor geëxideerd vanwege persisterende groei (tabel 3). De patiëntkarakteristieken waren goed vergelijkbaar.

Alleen de gemiddelde leeftijd was hoger in bijna alle radiochirurgiegroepen. Dit vertekent de conclusie niet, omdat het leeftijdsvoordeel lag aan de kant van de microchirurgie. Eensgezind is de conclusie dat radiochirurgie de beste behandelstrategie is bij patiënten met kleine en middelgrote tumoren tot ongeveer 30 mm in de brughoekcisterne.

Resultaten van radiochirurgie in langdurige vervolgonderzoeken

De studies met controlegroep laten een overheersend voordeel zien voor radiochirurgie, maar hun omvang en follow-up zijn enigermate beperkt. Vandaar dat wij een tweede zoekactie ondernamen ter opsporing van observationele studies met grote aantallen en

Tabel 4. Complicaties van excisie van een vestibulair schwannoom.

	Samii (n=1000)	Compilatie Kaylie (n=2320)	Hospit. gebaseerd (n=2643)
Overleden	1,1 %	0,3%	0,5 %
Infarct/Hemorragie	2,2 %	?	11,2 %
N.VII-transectie	7,0 %	3,9 %	10,3 %
Uitval hersenzenuw	5,5 %	1,1 %	?
<i>Subtotaal ernstig</i>	<i>15,8%</i>	<i>5,3%</i>	<i>23%</i>
Liquorleuk	9,2 %	10,9 %	2,3 %
Meningitis	3,0 %	1,2 %	?
Wondrevisie	1,1 %	?	?
Hydrocefalus	2,3 %	0,3 %	2,3 %
Varia	-	3,8 %	13,9 %
Totaal	31,4%	21,5%	41,5%

Tabel 5. Classificatie naar absolute en relatieve grootte. De absolute maat van de internationaal gebruikte Tokyo-gradering loopt vaak niet synchroon met de relatieve maat.³⁹

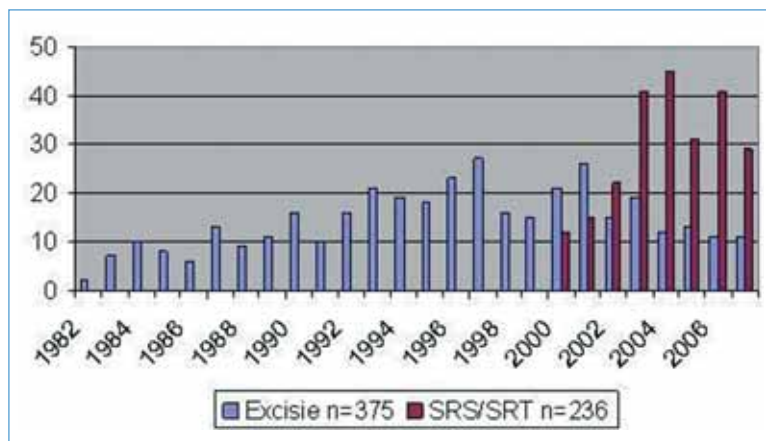
Absoluut (Tokyo-consensus) maximale cisternale diameter	Relatief (MRI-beeldvorming); tumorgrootte relatief aan ruimte in brughoek
Graad 0: 0	Intracaniculair: volledig in rotsbeen
Graad 1: 1-10 mm	Klein: enige puiling in de brughoekruimte
Graad 2: 1-20 mm	Medium: duidelijke puiling in de brughoek, nog liquorstraatje zichtbaar (T2 gewogen MRI)
Graad 3: 21-30 mm	Matig groot: compressie hersenweefsel, geen verplaatsing vierde ventrikel
Graad 4: 30- 40 mm	Groot: verplaatsing vierde ventrikel/middenlijn
Graad 5: >40 mm	Zeer groot: vervorming van de niet-tumorkant

Wij laten ons leiden door de relatieve, individuele, maat. De groottes met een interventieadvies - ook zonder gedocumenteerde groei - staan cursief.

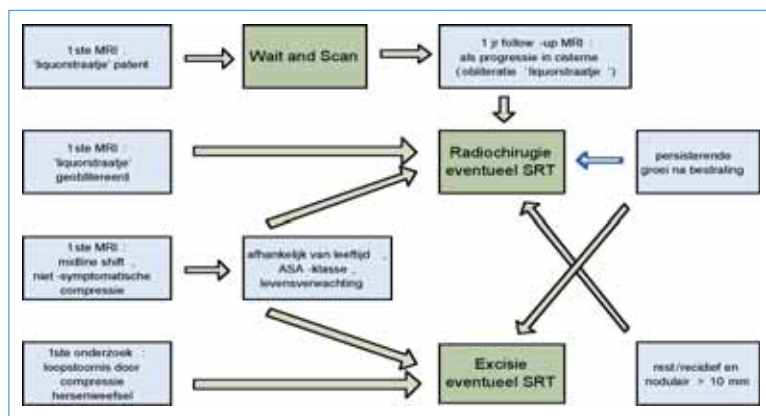
lange follow-up. Via *PubMed/Medline* werden 230 publicaties gevonden en via *Embase* 433. Na screening resteerden vijf caseseries, die voldeden aan de voorafgeformuleerde kwaliteitscriteria (*tabel 3*). De resultaten blijken binnen redelijk nauwe grenzen gelijk.¹³⁻¹⁷ Er is geen directe mortaliteit en de kans op invaliderende complicaties is verwaarloosbaar. Bij 1-3% ontstaat de noodzaak voor een herbehandeling. Het risico van facialisasymmetrie is ongeveer 1%. De kans op een trigeminusprikkeling varieert van 0-6%. Bruikbaar horen kan behouden blijven bij minimaal 45% tot zelfs 95% voor een bepaalde selectie.¹⁶ Overigens hebben de meeste patiënten voor een interventie al geen bruikbaar horen meer. Bij 1% doet zich een *de-novo*-hydrocefalus voor en is een liquorshunt nodig; eenzelfde percentage als na microchirurgie.¹⁸ De eigen ervaring sinds 1992 met radiochirurgie voor het vestibulair schwannoom strookt met deze cijfers.¹⁹

Bespreking

Op 28 april 1992 werd in Nederland de eerste patiënt met een vestibulair schwannoom radiochirurgisch behandeld; een dagbehandeling met ongeveer 95% kans op stagnatie van verdere groei en een kans op ernstige complicaties die kleiner is dan 1%. Dit is zeer competitief vergeleken met microchirurgische excisie. De mate waarin een complete excisie wordt bereikt in series met minimaal 100 patiënten varieert van 80 tot 100%.^{2,20-28} Niet in alle series is een postoperatieve MRI de norm voor beoordeling van radicaliteit en series met langjarige follow-up, zoals bij radiochirurgie van meer dan vijf jaar, ontbreken geheel. Een indruk van de algemene chirurgische complicaties krijgen we door te kijken naar de getallen in de serie-van-1000 van Samii, de compilatie van Kaylie met 2320 patiënten en een Amerikaanse ziekenhuisdatabase met 2643 operaties (*tabel 4*). Het totaal aan peri-operatieve complicaties varieert van 20-40%, waarvan 5-20% invaliderend zijn. De mortaliteit is in de orde van 0,3% tot 1%.



Figuur 2. Aantal interventies voor vestibulair schwannoom in het Erasmus MC in de jaren 1982-2007. Sinds 2000 is radiochirurgie (SRS) en stereotactische radiotherapie (SRT) beschikbaar in Rotterdam.



Figuur 3. Stroomdiagram met behandeladviezen na de diagnose vestibulair schwannoom.

Bij (zeer) grote tumoren (tabel 5) is excisie soms de enige behandeloptie. Met de grootte neemt de kans op nieuwe functionele schade navenant toe; ook is er dan toename van de duur van intensievecare- en ziekenhuisopname, van de totale herstelperiode en de mate van herstel. Dit beeld wordt bevestigd door een recente rapportage vanuit Nederland.²⁹ Bij 51 patiënten met grote en zeer grote tumoren kon bij 22% geen goede facialisfunctie (HB I-II) worden behouden en bij 30% waren er algemene postoperatieve complicaties. Postoperatieve MRI's toonden nog een tumorrest bij 46%. Er was geen mortaliteit in deze groep van 51 patiënten. In deze serie gaat het om grote tumoren, maar waarschijnlijk zouden slechts vijf van de 51 qua omvang niet geschikt zijn geweest voor radiochirurgie of stereotactische radiotherapie. Een complete verlamming of een misvormende zwakte van de aangezichtsspieren is invaliderend door

fysiek, emotioneel, psychosociaal en eventueel beroepsmatig disfunctioneren. Voor de grote lijn (niet alleen grote tumoren betreffend) kan weer de Amerikaanse ziekenhuisgebaseerde serie patiënten dienen met 10% complete uitval van de nervus facialis en 13% enige uitval; bij 16% was een extra operatie nodig voor corneaprotectie of cosmetiek.³⁰ Heel begrijpelijk is dat het beschikbaar komen van doeltreffende adjuvante radiochirurgie ertoe heeft geleid, dat een operateur er eerder toe neigt een tumorrest op de nervus facialis achter te laten als dat voor het behoud van de zenuwfunctie verstandig lijkt. De Rotterdamse getallen zijn veelzeggend (persoonlijke communicatie Avezaat). Met het toenemen van de ervaring van het operatieteam nam het aantal complete resecties af van 85% in de periode 1986-1994 naar 56% in 1995-2002. Het nut is duidelijk, want het functiebehoud van de nervus facialis (House-Brackmann graad I-II) steeg daardoor van 72% naar 89%. Veel patiënten hebben voor een interventie al geen bruikbaar horen meer. Behoud van eventueel nog aanwezig bruikbaar horen (gedefinieerd als gemiddeld toonverlies <50 dB en spraakdiscriminatie >50%) na excisie wisselt zeer. Ook hier geldt begrijpelijkerwijs een sterke relatie met de grootte van de te verwijderen tumor. In een serie van 145 patiënten met een zeer kleine tumor (Tokyo-graad 0 en 1: intracanaliculair en <10 mm) èn preoperatief bruikbaar horen kon bij 31% de tumor gehoorsparend worden verwijderd.² Bij tumoren groter dan 15 mm wordt het nog moeilijker en vanaf 30 mm bijkans onmogelijk.

Kwaliteit-van-leven-studies na microchirurgische excisie toonden dat meer dan de helft van de geopereerde patiënten zich zelf slechter vond dan preoperatief en dat slechts een derde van de patiënten binnen een maand hun normale leven weer had opgepakt.^{6,8,9,31-35} De hierbij veel gebruikte SF36-vragenlijst bevat 36 gevalideerde vragen over acht aspecten van gezondheid: lichamelijk functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door lichamelijke problemen, rolbeperkingen door emotionele problemen, energie en vitaliteit, mentale gezondheid, pijn en de algemene perceptie van de eigen gezondheid. Er heeft zich de laatste jaren dan ook – zij het verbazend langzaam – een beleidsverschuiving voorgedaan bij de behandeling van een vestibulair schwannoom, een verschuiving van tumorverwijdering naar beheersing van tumorgroei en beter behoud van kwaliteit van leven (figuur 2).

Op grond van de beschreven zoekactie en met kennis van de genoemde risico's van excisie wordt er in de Werkgroep Brughoektumoren van het Erasmus MC gewerkt met onderstaande leidraad (zie ook stroomdiagram, *figuur 3*). Met 'liquorstraatje' wordt bedoeld het nog aanwezig zijn van een hyperintens liquor signaal op een T2-gewogen MRI tussen het schwanoom en de hersenstam/cerebellaire pedunkel als teken dat de tumor het hersenweefsel nog niet beïnvloedt.

A. Initieel waakzaam afwachten als

1. Geen gedocumenteerde groei en 'liquorstraatje' aanwezig (*figuur 1*)
2. Tumorgroei, maar nog steeds volledig intracanaliculair
3. Na eerdere chirurgie en nodulaire tumorrest ≤ 10 mm zonder groei

B. Beweegredenen om tot interventie te adviseren (*tabel 5*)

1. Gestoord looppatroon door compressie van hersenstam of cerebellaire pedunkel door de tumor
2. 'Liquorstraatje' is geoblitereerd: er is contact van de tumor met de hersenstam of cerebellaire pedunkel
3. Onmiskenbare groei van de tumor in vergelijking met het allereerste MRI-onderzoek, i.c. minstens 2 mm vanwege de meetfout. (Een uitzondering vormt de tumor die zich ondanks eenduidige groei nog steeds volledig in het rotsbeen bevindt (=A2))

C. Radiochirurgieadvies (of stereotactische radiotherapie) als

1. Geen 'liquorstraatje' meer aanwezig is; voor de grotere tumoren (30-40mm) is excisie een alternatief afhankelijk van relatieve (cisternale) grootte, symptomatologie en levensverwachting
2. Substantiële tumorprogressie (behalve als nog volledig intracanaliculair)
3. Contra-indicatie voor chirurgie/algehele anesthesie
4. Na eerdere chirurgie: nodulaire tumorrest > 10 mm of eenduidige groei

D. Microchirurgieadvies als

1. Tumoren groter dan 40 mm
2. Tumoren van 30-40 mm; eventueel SRT afhankelijk van relatieve grootte, ontbreken van reversibele symptomen, ASA-klasse en levensverwachting

3. Tumorprogressie na eerdere SRS/SRT op minstens twee opeenvolgende MRI's met interval $> \frac{1}{2}$ jaar; in principe niet binnen twee jaar. Ook re-radiochirurgie overwegen.

Alle patiënten krijgen informatie over alle drie behandelingsopties en een gericht advies na voorbespreking in de Werkgroep conform de leidraad. Uiteraard is er ruimte voor een persoonlijke voorkeur van de patiënt en wordt er een op de tumor en op de wensen van de patiënt toegesneden behandeling overeengekomen. Na een interventie wordt de intervaltijd voor de MRI-follow-up geleidelijk langer van aanvankelijk jaarlijks tot uiteindelijk elke vijf jaar.

Vermeend falen van de bestraling

De MRI-beelden na radiochirurgie variëren en correcte interpretatie is essentieel om een onnodige operatie te voorkomen vanwege vermeend falen van de radiochirurgie. Het is meestal een kunstfout als een patiënt binnen twee jaar na radiochirurgie wordt geopereerd.^{6,16} Zwelling van de tumor – te onderscheiden van groei – wordt gezien bij 14-66% van de patiënten. De volumetoename piekt bij zes tot negen maanden (spreiding 3-60 maanden) en is al dan niet tijdelijk.⁶ Zo'n reactieve zwelling veroorzaakte bij 20% van de patiënten nieuwe klachten, zoals ataxie, tic faciale, een gevoelsstoornis of zelfs neuralgie in het gelaat. Veel van de neuropathieën zijn tijdelijk en gaan over zonder behandeling; soms is tijdelijk medicamenteuze behandeling met corticosteroiden of eventueel carbamazepine nodig. Ruwweg een kwart van deze tumoren zal groter blijven, maar vervolgens niet verder toenemen. Een vervolgbehandeling is alleen nodig als op meerdere vervolgmri's de tumor progressief blijft. Als onderdosering, in het bijzonder bij grotere tumoren, wordt vermeden, is dit bij slechts 1-5% het geval (*tabel 3*).

Secundaire tumoren en sterfte

De kans op secundaire tumoren na bestraling is vooral psychologisch belangrijk. Wereldwijd zijn vele tienduizenden patiënten radiochirurgisch behandeld. Tot op heden zijn er acht gevallen beschreven met een kwaadaardige tumor in bestraald gebied.³⁶ Een dergelijke tumor komt dan na vijf tot 20 jaar aan het licht. Op basis van deze getallen en op basis van modelmatige berekeningen schat men

de kans op een kwaadaardige tumor na radiochirurgie op hooguit één per 1000.³⁷ We nemen aan dat maligne ontaarding leidt tot sterfte op termijn. Radiochirurgie kent geen directe mortaliteit, dat een extra voordeel is boven excisie. Uit een populatiestudie in 265 Amerikaanse ziekenhuizen van 2643 operaties voor een vestibulair schwannoom bleek de drie-maandssterfte na microchirurgie 0,5%.³⁰

Het uitgangspunt blijft uiteraard dat de indicatie voor elke interventie scherp wordt gesteld, ook voor de relatief laagdrempelige radiochirurgie. En dan speelt de kans op sterfte door een bestralinggeïnduceerde tumor geen rol in de afweging tussen excisie of radiochirurgie, of hooguit ten gunste van radiochirurgie. De kans op sterfte is immers veel kleiner en pas op termijn.

Kostenanalyses

Begin jaren 90, bij de start van radiochirurgie in Nederland in het kader van een Ontwikkelingsgeneeskunde project van de toenmalige Ziekenfondsraad, werd onder meer naar de intramurale kosten gekeken. Voor schedelbasistumoren kostte destijds de microchirurgische behandeling Nfl. 27.681,- en de radiochirurgie Nfl. 8.935,- (persoonlijke communicatie Wolbers). Niet becijferd werden de extramurale en indirecte kosten, zoals revalidatiekosten en het verlies door werkverzuim.

Op basis van de prijzen in 1995 becijferde het iMTA Rotterdam dat de directe kosten voor microchirurgie Nfl. 20.072,- en voor radiochirurgie Nfl. 14.272,- waren. De indirecte kosten waren Nfl. 16.400,- respectievelijk Nfl. 1.020,-, en dus de totale kosten Nfl. 36.472,- respectievelijk Nfl. 14.292,-.⁹ Het feit dat de totale kosten van microchirurgie een factor 2,5 hoger zijn dan die van radiochirurgie kwam vooral door het verschil in opnamedagen en de tijd tot hervatten van de eigen werkzaamheden.

Een recente Amerikaans onderzoek ondersteunt dit grote verschil in kosten, ook als de controles na radiochirurgie worden meegerekend.³⁸ De gemiddelde kosten van microchirurgie waren \$ 23.788 (95% BI \$ 22.280-\$ 24.842) en voor radiochirurgie \$ 16.143 (95% BI \$15.277-\$17.545). De gemiddelde incrementale kosten voor follow-up waren voor microchirurgie aanvankelijk \$ 1000 per maand en geleidelijk dalend tot \$ 70 per maand na 10 maanden. Voor radiochirurgie waren deze kosten de eerste maanden \$ 10 per maand en daarna \$ 200 per

maand; overigens lijkt ons dit maandelijks bedrag voor alleen een jaarlijks vervolgsconsult met MRI tamelijk hoog, maar misschien niet voor de Amerikaanse situatie.

Tot slot

De klassieke reden om een patiënt met een vestibulair schwannoom – en van tevoren meestal minieme klachten – toch chirurgie te adviseren, was altijd de verwachting dat met de tijd de tumor verder zal groeien en dat een succesvolle interventie met aanvaardbare complicaties steeds moeilijker wordt. De gezondheidgerelateerde kwaliteit-van-leven-studies van recente datum nopen tot bescheidenheid; verslechtering van het welbevinden van de patiënt blijkt moeilijk te voorkomen, zelfs bij het electief opereren van relatief kleine tumoren.³²⁻³⁴ Ook alle vergelijkende studies tonen verslechtering van kwaliteit van leven bij 30-45% van de geopereerde patiënten (tabel 2). Gelijktijdig ontwikkelde de radiochirurgie zich tot een patiëntvriendelijk alternatief als een interventie verstandigerwijs niet meer moet worden uitgesteld. Het is een doeltreffende dagbehandeling met een lage kans op nieuwe schade en een verwaarloosbare kans op invaliderende complicaties. Door te werken in werkgroepverband en aan de hand van een lokale consensusleidraad wordt consistentie in het beleid bereikt op basis van de best beschikbare evidentie. Was vroeger het belangrijkste doel tumorverwijdering om het leven te sparen, tegenwoordig is het doel niet alleen het uitrangeren van de tumor, maar is er ruimte ontstaan voor behoud van kwaliteit van leven.

Dankbetuiging

dr. K.H. (Bernard) Pauw en prof. dr Cees J.J. Avezaat hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan het tot stand komen van de lokale leidraad, waarvoor dank.

Literatuur

1. Tos M, Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What is the real incidence of vestibular schwannoma? Arch Otolaryngol-Head & Neck Surg. 2004;130:216-20.
2. Bozorg Grayeli A, Kalamarides M, Ferrary E, et al. Conservative management versus surgery for small vestibular schwannomas. Acta Oto-Laryngol. 2005;125:1063-8.
3. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. Laryngoscope. 2005;115:450-4.

4. Yoshimoto Y. Systematic review of the natural history of vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2005;103:59-63.
5. Artz JC, Timmer FC, Mulder JJ, Cremers CW, Graamans K. Predictors of future growth of sporadic vestibular schwannomas obtained by history and radiologic assessment of the tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:641-6.
6. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurg.* 2006;59:77-85; discussion 77-85.
7. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurg.* 2009;64:654-61; discussion 61-3.
8. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery [published erratum appears in *Neurosurgery* 1995 Feb;36(2):427]. *Neurosurg.* 1995;36:215-24.
9. van Roijen L, Nijs HG, Avezaat CJ, et al. Costs and effects of microsurgery versus radiosurgery in treating acoustic neuroma. *Acta Neurochir. (Wien)* 1997;139:942-8.
10. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Intern J Radiation Oncol Biol Phys.* 2002;54:1410-21.
11. Regis J, Pellet W, Delsanti C, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2002;97:1091-100.
12. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurg.* 2005;56:927-35; discussion 35.
13. Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2006;105:657-61.
14. Hempel JM, Hempel E, Wowra B, Schichor C, Muacevic A, Riederer A. Functional outcome after gamma knife treatment in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:714-8.
15. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Intern J Radiation Oncol Biol Phys.* 2007;68:845-51.
16. Regis J, Roche PH, Delsanti C, et al. Modern management of vestibular schwannomas. *Progr Neurolog Surg.* 2007;20:129-41.
17. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Progr Neurolog Surg.* 2009;22:45-62.
18. Roche PH, Khalil M, Soumare O, Regis J. Hydrocephalus and vestibular schwannomas: Considerations about the impact of gamma knife radiosurgery. *Progr Neurolog Surg.* 2008;21:200-6.
19. Meijer OW, Wolbers JG, Vandertop WP, Slotman BJ. [Stereotaxic irradiation of vestibular schwannoma (acoustic neuroma)]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:2088-93.
20. Glasscock ME, 3rd, Kveton JF, Jackson CG, Levine SC, McKenna KX. A systematic approach to the surgical management of acoustic neuroma. *Laryngoscope.* 1986;96:1088-94.
21. Shiobara R, Ohira T, Kanzaki J, Toya S. A modified extended middle cranial fossa approach for acoustic nerve tumors. Results of 125 operations. *J Neurosurg.* 1988;68:358-65.
22. Hardy DG, Macfarlane R, Baguley D, Moffat DA. Surgery for acoustic neurinoma. An analysis of 100 translabyrinthine operations. *J Neurosurg.* 1989;71:799-804.
23. Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Harper CM, Jr., Quast LM. Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma. *J Neurosurg.* 1992;76:901-9.
24. Ojemann RG. Management of acoustic neuromas (vestibular schwannomas) (honored guest presentation). *Clin Neurosurg.* 1993;40:498-535.
25. Jannetta PJ. Vestibular neurilemmomas (honored guest lecture). *Clin Neurosurg.* 1997;44:529-48.
26. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurg.* 1997;40:11-21; discussion 3.
27. Lee SH, Willcox TO, Buchheit WA. Current results of the surgical management of acoustic neuroma. *Skull Base.* 2002;12:189-95.
28. Coca A, Gomez JR, Llorente JL, et al. [Complications and sequelae in acoustic neuroma surgery] Complicaciones y secuelas en la cirugía de los neurinomas del acústico. *Acta Otorrinolaringol Espanol.* 2007;58:470-5.
29. Godefroy WP, van der Mey AG, de Bruine FT, Hoekstra ER, Malessy MJ. Surgery for large vestibular schwannoma: residual tumor and outcome. *Otol Neurotol.* 2009;30:629-34.
30. Barker FG, 2nd, Carter BS, Ojemann RG, Jyung RW, Poe DS, McKenna MJ. Surgical excision of acoustic neuroma: patient outcome and provider caseload. *Laryngoscope.* 2003;113:1332-43.
31. Chung JH, Rigby PL, Jackler RK, Shah SB, Cooke DD. Socioeconomic impact of acoustic neuroma surgery. *Am J Otol.* 1997;18:436-43.
32. da Cruz MJ, Moffat DA, Hardy DG. Postoperative quality of life in vestibular schwannoma patients measured by the SF36 Health Questionnaire. *Laryngoscope.* 2000;110:151-5.
33. Martin HC, Sethi J, Lang D, Neil-Dwyer G, Lutman ME, Yardley L. Patient-assessed outcomes after excision of acoustic neuroma: postoperative symptoms and quality of life. *J Neurosurg.* 2001;94:211-6.
34. Betchen SA, Walsh J, Post KD. Self-assessed quality of life after acoustic neuroma surgery. *J Neurosurg.* 2003;99:818-23.
35. Tufarelli D, Meli A, Alesii A, et al. Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol.* 2006;27:403-9.
36. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, Laperriere N, Michaels H, Guha A. Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: case report and review of the literature. *Neuro-Oncol.* 2007;9:447-53.
37. Loeffler JS, Niemierko A, Chapman PH. Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurg.* 2003;52:1436-40; discussion 40-2.
38. Banerjee R, Moriarty JP, Foote RL, Pollock BE. Comparison of the surgical and follow-up costs associated with microsurgical resection and stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2008;108:1220-4.
39. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Monsell EM, Berliner KI. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol.* 2003;24:642-8; discussion 8-9.