

# Vestibular schwannomas : new developments in the management of vestibular schwannomas

## Citation for published version (APA):

van de Langenberg, R. (2012). *Vestibular schwannomas : new developments in the management of vestibular schwannomas*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.





## Summary

Vestibular schwannomas (VS) are benign neoplasms, originating from the Schwann cells of the vestibular part of the 8th cranial nerve. The most common symptoms, present in a patient with a VS, are unilateral sensorineural hearing loss, tinnitus, imbalance, and vertigo. An increase in VS size will result in more severe symptoms, consisting, for example, of an increased spectrum of involved cranial nerves, hydrocephalus, symptomatic mass effect due to mechanical compression of the brain stem, or ventricular obstruction.

Historically, VS were treated by means of a microsurgical resection. In recent decades there have been enormous improvements in the development of treatment options. With the introduction of MRI, more insight has been gained into the slow or absent growth pattern of the VS, justifying a wait and scan policy (W&S). In this policy, patients are monitored by sequential MRI and clinical evaluation. In addition, radiosurgery has become increasingly popular. The latter treatment option is now generally accepted as the treatment of choice in small-medium sized progressive VS, thereby avoiding an invasive skull base procedure.

Nowadays, the treatment of the vast majority of VS does not involve a life saving procedure. Clinicians are dealing with smaller neoplasms causing little symptomatology. The main focus is on saving the function of a patient, with minimal morbidity.

This thesis evaluates new developments in both conservative and invasive therapeutic treatment options for VS patients, in which current “common practices” are compared with new ones.

**Chapter 1** gives a general introduction and a review of the treatment options for VS. In addition, the aims and outline of the present thesis are described.

**Chapter 2** compares two measurement techniques to evaluate the VS size and growth: the conventional two-dimensional (2D) measurements, and volume measurements. The baseline MRIs (both on contrast enhanced T1-weighted images (CE T1-WI) and on T2-weighted images (T2-WI)) of 68 consecutive VS patients were analyzed by two readers. The reproducibility of each technique was calculated, consisting of the interobserver agreement and reliability. From the interobserver agreement, we calculated the measurement error of each measuring technique. Both 2D and volume measurements showed best reproducibility on CE T1-WI and, in this context, volume measurements were superior compared to 2D measurements. A relative measurement error of 40% was seen in 2D measurements, compared to 19.7 % in volume measurements. In the smallest, intracanalicular VS, a similar reproducibility was obtained for both 2D and volume measurements, making both modalities suitable for follow-up (FU) analysis. In larger VS, volume measurements were more reproducible.

The absolute measurement error for 2D measurements varied from 2.12 – 2.98 millimeter, exceeding the clinically applied arbitrary criterion of 1 or 2 millimeters for growth. Thus, evaluation of VS growth is better performed with volume measurements. If 2D measurements are used, the current criterion for growth should be exercised with caution.

**Chapter 3** analyses risk factors for VS growth or hearing deterioration during FU in a W&S policy. Data from 36 patients were analyzed retrospectively, with a median FU of 20 months. The risk factors were either patient-related (symptoms, age, sex) or VS-related (volume, the presence of growth, Koos gradation, labyrinthine signal intensity on T2-WI). Vestibular schwannoma evaluation was performed by volume measurements, with the corresponding measurement error, in order to determine whether or not there was VS growth. Regarding growth, no baseline risk factor was found. Growth during FU was significantly related to further VS growth. Regarding hearing deterioration, a complaint of hearing loss at diagnosis, or a hypointense labyrinthine signal intensity on T2-WI at diagnosis, were significantly related to further hearing loss on pure tone audiogram during FU. These findings can aid clinicians dealing with VS patients in a W&S policy.

**Chapter 4** retrospectively evaluates 37 patients, who were treated between 2003 and 2008 with linear accelerator (LINAC) based stereotactic radiosurgery or fractionated radiotherapy because of a progressive small-medium sized VS, by using the validated volumetric measuring tool. Also, growth patterns, and risk factors predicting treatment failure were analyzed. The median FU was 40 months. A 4-year probability of radiological growth control was seen in 85.4% of the cases; clinical control (absence of additional intervention) was seen in 96.4%. This indicates that radiological growth was not considerable enough, in many patients, to undergo a second VS-related intervention. Overall, shrinkage was seen in 65%, stable VS in 22%, and growth in 13%. In 54% of all patients transient swelling was observed, which could last long after treatment (median time until regression was 24 months (range 11-62). This should not be regarded as continuing growth or treatment failure. No prognostic factors were found regarding VS growth. Previous treatment or treatment with radiosurgery were significantly associated with transient swelling. The lower amount of radiological growth control is attributed to the use of the more sensitive volume measurements. Review of the literature reveals a median growth control of 96% in studies measuring with 2D measurements and 90% in studies using volume measurements. Clinical control however, was similar between these studies (median 97%), and compared well with the present study.

**Chapter 5** retrospectively analyses a group of 50 patients with a large VS who were treated first with a subtotal microsurgical resection, followed by Gamma Knife surgery (GKS) of the residual tumor, between 2002 and 2009. Surgery was performed with a translabyrinthine (25 patients) or retrosigmoid (25

patients) approach. Vestibular schwannoma measurements were calculated volumetrically. The mean preoperative VS volume was 14.9 cm<sup>3</sup>; the postoperative volume was 3.3 cm<sup>3</sup>.

Patient charts were reviewed in order to analyze clinical symptoms accompanying the large VS, and after the treatment. Audiograms were evaluated in order to classify hearing pre- and postoperatively. After a median FU of 33.8 months, a radiological growth control was seen in 90% of the patients, and clinical control in 92%. Good facial nerve function (House-Brackmann Grade I or II) was present one year after GKS in 94% of the cases. One of the two patients receiving hearing-preserving surgery maintained serviceable hearing during 37 months of FU. One major complication (a hemiparesis) occurred in a patient receiving re-intervention after subtotal resection because of hematoma formation due to a coagulation disorder. Four patients needed a second intervention, three received second GKS and the fourth patient needed second microsurgical resection, complicated by a facial nerve paralysis. During further FU, growth control was seen here. The subtotal resection followed by GKS can be a treatment option of choice in large VS.

**Chapter 6** investigates the effect of primary GKS on large VS by evaluating retrospectively 33 patients treated between 2002 and 2009. A large VS was defined as a VS >6 cm<sup>3</sup>, at least indenting the brain stem. The choice for primary GKS was based on the presence of serviceable hearing (12 patients), patient's choice (17 patients) or co-morbidity (4 patients). The mean VS volume prior to GKS was 8.8 cm<sup>3</sup>. As with the study reported in the previous chapter, VS measurements were calculated volumetrically and patient charts were reviewed in order to analyze clinical symptoms accompanying the large VS, and after the GKS treatment. Audiograms were evaluated in order to classify hearing pre- and postoperatively. After a median FU of 30 months, a radiological growth control was seen in 88% of the patients, clinical control was seen in 79% of the patients. No major complications occurred. During a FU of 37 months 58% of the patients entering GKS with serviceable hearing, maintained this hearing. Preservation of the facial and trigeminal nerves was achieved in 91% and 86% of patients respectively; in all of these cases the nerve dysfunction was transient. Seven patients needed secondary intervention because of either severe symptoms (1 patient) or growth (not always beyond baseline volume, therefore not always detected as radiological growth control failure) with minimal or absent symptoms (6 patients). Four patients received a subtotal microsurgical resection, followed by GKS. In one of these patients a facial nerve paralysis occurred. Two patients received a second GKS treatment. In all patients growth control was achieved during further FU. Primary GKS for large VS, therefore, leads to acceptable radiological and clinical control rates, with the chance to preserve functional hearing. One should take the greater number of clinical failures into account, compared to

the results in Chapter 5. This shows that there is little reserve to observe growth or swelling in these large VS by means of imaging, when performing primary GKS, necessitating a second intervention.

**Chapter 7** reports the editorial written by experts in the field of VS management: dr Kondziolka and Bambakidis et al., and the response to this editorial by van de Langenberg et al.

**Chapter 8** comprises the general discussion and the conclusion of the results described in the thesis. Moreover, future perspectives are discussed.

Finally, we can conclude that the current management of VS regarding the measuring technique and the criterion for growth is outdated. Because of the increase in user-friendly volume measuring software, it is to be expected that volume measurements will replace 2D measurement, for non-intracanalicular VS, both in a W&S policy and after intervention. The criterion for growth used thus far should now be used with caution. Furthermore, it has been shown that VS growth at the time of diagnosis is not predictable, although growth during the first year of FU predicts further growth. Hearing loss or a labyrinthine hypointensity on T2-WI at diagnosis, predict further hearing loss during FU. Moreover, volume measurements are more sensitive to detection of growth after radiosurgery, which will result in a level of radiological growth control lower than those reported in studies performing 2D measurements. This diminished radiological growth rate does not have clinical consequences in small-medium sized VS. In addition, the treatment options for VS continue to evolve; treatment techniques which are not yet in widespread use are described that further diminish the post therapeutic morbidity in patients with a large VS. These should further improve the perspectives of VS patients.







## Samenvatting

Een vestibulair schwannoom (VS) is een goedaardige zenuwschede tumor uitgaande van het vestibulaire deel van de 8<sup>ste</sup> hersenzenuw. Deze tumoren gaan uit van de Schwann cellen. De meest voorkomende symptomen bij een patiënt met een VS zijn unilateraal perceptief gehoorverlies, tinnitus, dysbalans en duizeligheid. Indien een VS progressie toont kunnen ernstigere symptomen ontstaan. Dit kan zich uiten in dysfunctie van meerdere hersenzenuwen of symptomatisch massa effect ten gevolge van mechanische compressie van het VS op de hersenstam met eventueel het ontstaan van een hydrocephalus.

In het verleden werden VS vooral microchirurgisch behandeld. Het is echter gebleken, na de introductie van de MRI, dat VS vaak langzaam of niet groeien. Dit typische groeikarakter rechtvaardigt een “wait and scan” beleid. Deze patiënten worden periodiek gecontroleerd middels een MRI, in combinatie met een poliklinische follow-up (FU). Deze groep patiënten blijft een interventie bespaard. Indien er toch sprake is van VS groei, wordt in toenemende mate radiochirurgie toegepast. Hiermee kan een operatieve schedelbasingreep worden vermeden. Voor het grootste deel van de kleine en middelgrote progressieve VS is dit tegenwoordig de behandelingsvorm van eerste keuze.

De behandeling van een VS betrof decennia geleden voornamelijk een levensreddende procedure. Heden ten dage worden VS veelal eerder gediagnosticeerd, waarbij tijdens behandeling, het functiebehoud centraal staat.

In dit proefschrift worden nieuwe ontwikkelingen in zowel conservatieve als invasieve behandelingsopties voor VS nader bekeken. Ook worden deze vergeleken met de huidige klinische praktijk.

In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie gegeven met een review van de verschillende behandelingsopties voor VS. Tevens wordt het doel van de verschillende studies behandeld en worden de hoofdlijnen van dit proefschrift beschreven.

In **Hoofdstuk 2** worden twee meetmethoden, die gebruikt worden om de grootte en eventuele groei van het VS te bepalen, met elkaar vergeleken. Dit betreffen de conventionele twee dimensionale (2D) en volumemetingen. Voor dit onderzoek werden de baseline MRIs van 68 patiënten geanalyseerd door twee mensen met ervaring in het opmeten van VS. Het betroffen zowel contrast gekleurde, T1-gewogen opnamen (CE T1-WI) en T2-gewogen opnamen. De reproduceerbaarheid van elke techniek werd berekend. De reproduceerbaarheid bestaat uit de “overeenkomstigheid” tussen twee readers (de “interobserver agreement”, hieruit kunnen we de meetfout van een bepaalde meetmethode berekenen) en de “betrouwbaarheid” (de “reliability”) van een meetmethode. Zowel de 2D, als de volumemetingen gaven een betere

reproduceerbaarheid op de CE T1-WI, en in deze setting waren de volumemetingen superieur vergeleken met de 2D metingen. Een relatieve meetfout van 40% werd gezien bij de 2D metingen, vergeleken met 19,7% bij de volumemetingen. Bij de kleinste VS, dat zijn de intracaniculair gelegen VS, werd eenzelfde reproduceerbaarheid gevonden voor beide meetmethoden: zowel de 2D als de volumemetingen kunnen gebruikt worden voor metingen bij deze VS. Bij grotere VS behaalden de volumemetingen een betere reproduceerbaarheid. De maximale absolute meetfout voor 2D metingen varieerde van 2.12 tot 2.98 millimeter. Dit is meer dan de in de kliniek gehanteerde arbitraire grens van 1 of 2 millimeter voor VS groei. Het evalueren van eventuele VS groei, kan preciezer verricht worden met volumemetingen. Wanneer toch de 2D metingen gebruikt worden, dan dient het huidige criterium voor VS groei met terughoudendheid gebruikt te worden.

In **Hoofdstuk 3** worden risicofactoren bekeken, welke VS groei of gehoorverlies gedurende FU kunnen voorspellen wanneer deze VS conservatief vervolgd worden in een wait and scan beleid. De data van 36 patiënten werd retrospectief bekeken, de mediane FU duur bedroeg 20 maanden. De risicofactoren waren zowel patiënt gerelateerd (symptoom, leeftijd, geslacht) als VS gerelateerd (VS volume, aanwezigheid van groei, Koos gradatie, signaal intensiteit van het labyrinth op T2-gewogen opnamen). VS metingen werden verricht met behulp van volumemetingen, met de bij deze software en images behorende meetfout, om te bekijken of er sprake was van VS groei. Voor het voorspellen van VS groei, konden geen baseline factoren geïdentificeerd worden. Wel was groei gedurende het eerste jaar van de FU, significant gerelateerd aan verdere groei gedurende de FU. Voor wat betreft het gehoorverlies gedurende FU werden twee risicofactoren geïdentificeerd: mensen met gehoorverlies ten tijde van diagnose of een hypointens labyrinth op T2-gewogen opnamen lieten significant meer gehoorverlies zien op het toonaudiogram, vergeleken met niet aangedane labyrinthen. Deze bevindingen kunnen de klinici helpen die VS patiënten vervolgen in een wait and scan beleid.

**Hoofdstuk 4** betreft een retrospectieve studie, waarin 37 mensen gevolgd worden die tussen 2003 en 2008 zijn behandeld met lineair geaccelereerde (LINAC) radiochirurgie in verband met een progressief klein-middelgroot VS. De VS metingen werden verricht met behulp van gevalideerde volume software. Ook werden groeipatronen bekeken en risicofactoren, welke het falen van de behandeling zouden kunnen voorspellen. De mediane FU duur was 40 maanden. De 4 jaars waarschijnlijkheid voor het verkrijgen van radiologische groei controle en klinische controle (afwezigheid van een tweede interventie) werd gezien in respectievelijk 85.4% en 96.4% van de gevallen. Dit laat zien dat niet alle radiologische groei aanzienlijk genoeg was om een tweede VS interventie te ondergaan. Een daling van het VS volume werd gezien in 65%

van de gevallen, in 22% was er sprake van een stabiele tumor, en in 13% van de gevallen werd VS groei gezien. In 54% van de patiënten werd tijdelijke tumor zwelling gezien. Dit kon tot lang na behandeling aanwezig zijn (mediane tijdsduur tot regressie van tijdelijke zwelling was 24 maanden (range 11-62). Dit moet niet gezien worden als continue groei of falen van de behandeling. Geen factoren werden gevonden, die vooraf VS groei zouden kunnen voorspellen. Een behandeling voorafgaande aan de LINAC behandeling, evenals behandeling middels radiochirurgie was significant gerelateerd aan het optreden van tijdelijke tumor zwelling. De verminderde radiologische groeiconrole wordt gewijd aan het gebruik van de meer sensitieve volumemetingen. Een review van de literatuur laat een mediane groeiconrole van 96% in studies welke 2D VS meten na radiochirurgie en 90% in studies welke volumemetingen gebruiken. De klinische controle was echter gelijk in deze studies (mediane controle van 97%), wat hetzelfde is als in de huidige studie.

In **Hoofdstuk 5** wordt een groep van 50 patiënten met een groot VS nader bekeken, die eerst behandeld zijn middels een subtotale microchirurgische resectie, gevolgd door Gamma Knife chirurgie (GKS) van het tumor restant. Het betreft een retro-spectieve analyse van de periode 2002 - 2009. De VS werden translabyrinthair (25 patiënten) en retrosigmoidaal (25 patiënten) benaderd. Het gemiddelde pre-operatieve VS volume was  $14.9 \text{ cm}^3$ , het postoperatieve volume was  $3.3 \text{ cm}^3$ .

Vestibulair schwannoom volumemetingen werden uitgevoerd met behulp van speciale volume software. De statussen werden bekeken om de kliniek te achterhalen van deze grote VS bij presentatie en gedurende de periode na de behandeling. Audiogrammen werden geanalyseerd om inzicht te krijgen in het gehoor voor en na de behandeling. Na een mediane FU duur van 33.8 maanden, werd een radiologische groei controle gezien van 90% van de patiënten en een klinische controle van 92%. Een jaar na GKS behandeling werd een goede functie van de nervus facialis (House Brackmann Graad I of II) gezien in 94% van de patiënten. Een van de twee patiënten welke gehoorsparende chirurgie had ondergaan, behield dit gehoor gedurende 37 maanden FU. Een ernstige complicatie (hemiparese) trad op bij een patiënt die een tweede ingreep nodig had in verband met hematoomvorming bij een stollingsstoornis. Vier patiënten hadden een tweede behandeling nodig, 3 hiervan ondergingen een tweede GKS behandeling, en de vierde patiënt onderging een tweede microchirurgische benadering van de VS rest. Dit werd gecompliceerd door een facialis paralyse. Gedurende verdere FU werd groei controle gezien in deze groep. De subtotale VS resectie, gevolgd door GKS kan een behandelingsoptie van keus zijn bij grote VS.

**Hoofdstuk 6** beschrijft het beloop van 33 patiënten met een groot VS, welke allen behandeld zijn met primaire GKS, tussen 2002 en 2009. Het betreft een retrospectieve studie. Een groot VS werd gedefinieerd als een VS  $>6 \text{ cm}^3$ , die

op zijn minst de hersenstam raakte. De keuze voor primaire GKS was gebaseerd op het aanwezig zijn van een functioneel gehoor (12 patiënten), specifieke keuze van de patiënt (17 patiënten) of comorbiditeit (4 patiënten). Het gemiddelde VS volume voor GKS was 8.8 cm<sup>3</sup>. Vestibulair schwannoom metingen werden verricht met behulp van speciale volume software. De statussen werden doorgenomen om de kliniek te bestuderen voor en na de GKS behandeling. Audiogrammen werden geanalyseerd om het gehoor voor en na de behandeling te bekijken. Na een mediane FU duur van 30 maanden werd een radiologische groei controle gezien in 88% van de gevallen, een klinische controle in 79% van de gevallen. Er traden geen grote complicaties op. Gedurende een mediane FU van 37 maanden behield 58% van de patiënten die zich voor behandeling presenteerden met een functioneel gehoor, dit gehoor. Behoud van de functie van de nervus facialis werd gezien in respectievelijk 91% en 86%, waarbij deze dysfunctie in alle gevallen slechts van tijdelijke aard was. Zeven patiënten moesten een tweede ingreep ondergaan ten gevolge van ernstige symptomen (1 patiënt) en groei (niet altijd boven baseline volume en daarom niet altijd gedetecteerd als falen van radiologische groei controle) met minimale of geen symptomen (6 patiënten). Vier patiënten ondergingen een subtotale resectie, gevolgd door GKS. In een van deze patiënten trad een nervus facialis paralyse op. Twee patiënten ontvonden een tweede GKS behandeling. In alle patiënten die een tweede behandeling ondergingen trad radiologische groei controle op. Primaire GKS leidt tot acceptabele radiologische groei en klinische controle met een kans op behoud van functioneel gehoor. Het grotere aantal klinische failures, vergeleken met de resultaten in hoofdstuk 5, laat zien dat er weinig reserve is om tijdelijke zwelling of vervolg groei van het VS af te wachten.

**Hoofdstuk 7** is een editorial, geschreven door experts op het gebied van VS management: Kondziolka en Bambakidis et al., en de reactie hierop door van de Langenberg et al.

In **Hoofdstuk 8** worden zowel de algemene discussie als de conclusies van het proefschrift op een rij gezet. Ook worden toekomstperspectieven en voorstellen voor toekomstig VS-gerelateerd onderzoek beschreven.

Samenvattend, kunnen we concluderen dat de huidige manier van het meten van de grootte en eventuele groei van het VS, verouderd is. Omdat er steeds meer gebruiksvriendelijke software op de markt verschijnt, ligt het in de lijn der verwachting dat volumemetingen op termijn de 2D metingen gaan vervangen. Dit geldt voor de niet intracanaliculair gelegen VS, zowel in een wait and scan beleid als na interventie. Tot het zover is, dient de arbitraire grens voor groei, zoals deze nu gebruikt wordt, met terughoudendheid toegepast worden. Naast deze bevindingen hebben we aangetoond dat groei van het VS ten tijde van diagnosestelling niet voorspelbaar is, hoewel groei gedurende het eerste jaar

van de FU verdere groei voorspelt. Gehoorverlies of verlies van signaal intensiteit van het labyrinth op T2-gewogen MRI opnames ten tijde van de diagnosestelling, voorspelt verder gehoorverlies gedurende de FU. Volumemetingen zijn sensitiever in het detecteren van groei van het VS. Na een radiochirurgische behandeling zal het percentage van VS, waarbij de groei radiologisch gecontroleerd is, lager uitvallen bij gebruik van volumemetingen, in vergelijking met studies die de VS 2D opmeten. Deze verminderde controle blijft zonder klinische consequenties bij de beschreven kleine-middelgrote VS. Tenslotte hebben we behandelingstechnieken beschreven voor grote VS, die op dit moment nog niet wijdverspreid gebruikt worden. Deze kunnen de morbiditeit na behandeling verder terug dringen. De perspectieven van patiënten met een VS kunnen hierdoor verder verbeteren.