

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НЕВРОХИРУРГИЯ

д-р Деян Мирославов Попов

Чисто ендоскопска трансфеноидална хирургия при
аденоми на хипофизата

Автореферат

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност: неврохирургия

Научен ръководител:

проф. д-р Марин Белев Маринов, дмн

София
2018

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление 7.1. Медицина

Научна специалност

03.01.41. Неврохирургия

Научен ръководител: Проф.Д-р Марин Белев Маринов, д.м.н.

Научно жури:

Проф. д-р Марин Белев Маринов, д.м.н – научен ръководител на докторанта,
Доц. д-р Васил Христов Каракостов, д.м

Проф. д-р Тихомир Николов Ефтимов, д.м.

Проф. д-р Явор Петков Енчев, д.м.н.

Проф. д-р Борислав Димитров Китов, д.м

Дисертационният труд е представен на 161 страници и съдържа 13 таблици и 53 фигури. Библиографията обхваща 208 литературни източника, от които 18 на кирилица и 190 на латиница. По темата на дисертационния труд са публикувани 3 статии, от които една с impact factor. В рамките на редовната докторантура са изнесени 4 съобщения по темата на международни и национални форуми.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедрата по неврохирургия, Медицински Университет, София, състоял се на 14.05.2018г., както и съгласно заповед номер РК-36-1058/20.06.2018 на МУ-София.

Авторът на този труд би искал да благодари на своя научен ръководител проф. Марин Маринов и на лекарите в клиниката по неврохирургия към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, които помогнаха за събирането на необходимата група пациенти, за да се осъществи това проучване и през цялото време освен колеги бяха и истински учители. Благодарности към клиниката по ендокринология от УСБАЛЕ към МУ-София, които дадоха своята експертна, институционална и колегиална подкрепа в осъществяването на проследяването на пациентите постоперативно.

Публичната защита на дисертационния труд пред Научно Жури ще се състои на 18.09.2018г. от 14 часа в аудиторията на УМБАЛ „Св.Иван Рилски“-София, Бул.Акад.Иван Гешов №15“.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4. РЕЗУЛТАТИ

5. ДИСКУСИЯ

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

7. ИЗВОДИ

8. ПРИНОСИ

Благодарности

Приложения

1. Въведение

Хипофизните аденоми са патология, която е позната от повече от 1 век. Тяхната клинична изява, както и тяхното лечение е медицински проблем, който е вълнувал хиляди изследователи. Натрупването на огромен клиничен и хирургичен опит през годините доведе до безспорното усъвършенстване на лечението на аденомите, но е и процес, който постоянно се развива и постоянно се доусъвършенства. Тяхното лечение изисква комплексен интердисциплинарен подход и тясно взаимодействие между специализирани неврохирурзи, ендокринолози, невроофтальмолози и базисните науки.

Хирургическото лечение на хипофизните аденоми в България е с утвърдени традиции, които могат да се видят в редицата защитени дисертационни трудове и множество публикации на тази тема. Развитието и усъвършенстването на трансфеноидалната ендоназална хирургия в България би била невъзможна без натрупването на безспорен опит в тази област, както и тясната колаборация с ендокринолози. Екипите са ситуирани в 2 големи университетски центъра на МУ-София: Клиниката по неврохирургия към УМБАЛ „Св.Иван Рилски“, която е национален референтен център, специализиран в областта на трансфеноидалната хирургия и Клиниката по хипоталамо-хипофизарна надбъбречна и гонадна патология към СБАЛЕНГ „Акад. Ив. Пенчев“.

Изграденият Национален туморен регистър на секретиралите ХА съдържа обширна поливалентна база данни относно епидемиологията и демографската характеристика, клинично-диагностични данни, вкл. и коморбидности, подробни инструментални, образни, хормонални, и биохимични изследвания.

Предмет на тази дисертация е опитът на автора да допринесе към развитието на трансфеноидалната хирургия и да надгради огромния досегашен опит, като систематизира и оцени предимствата и недостатъците на ендоскопската ендоназална хирургия при лечението на хипофизните аденоми. Една от основните цели е да се изследват периоперативните компликации и ранния хирургичен резултат при използването на този хирургичен достъп, както и да се определят количествените характеристики на факторите, които определят изхода от хирургично лечение.

2. Цел и задачи

2.1 Цел

Да съпоставим възможностите, които предоставя чисто ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия и да оценим предимствата и недостатъците и спрямо директната микроскопска ендоназална трансфеноидална хирургия при хирургичното лечение на хипофизни аденоми.

2.2 Задачи

1. Да усъвършенстваме и въведем в рутинната клинична практика приложението на чисто ендоскопската ендоназална оперативната техника при лечението на хипофизните аденоми.

2. Да сравним постигнатия хирургически радикализъм (онкологичен резултат) при чисто ендоскопската методика с този при класическата микрохирургична оперативна техника, оценявайки техните предимства и недостатъци.

3. Да извършим многофакторен сравнителен анализ на следоперативния ендокринологичен изход при пациентите със секретирани аденоми на хипофизата, оперирани с двете алтернативни хирургически методики.

4. Да въведем в хода на чисто ендоскопската операция стандартното използване на интраоперативния метод „хидроскопия“ и да оценим ползата от него за подобряване на хирургическия радикализъм.

5. Да дефинираме актуалната роля и място на чисто ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия в съвременния мултидисциплинарен подход при лечението на хипофизните аденоми.

3. Материал и метод

3.1 Клиничен материал

Настоящият дисертационен труд обхваща 128 последователни пациенти с аденом на хипофизата, оперирани с участието на автора в Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през периода 2014-2017г. Разпределението на пациентите в алтернативни групи с чисто ендоскопска (66 пациенти) или микроскопска (62 пациенти) трансфеноидална оперативна техника се извършваше на случаен принцип. Пациентите в настоящото проучване бяха на възраст между 20 и 77 години, средно $48,7\text{г.} \pm 15,29$ ($n=128$), с пик на заболяемостта в пета декада.

Попълването на двете група с пациенти продължи до достигане на степен на статистическа релевантност за целите на рандомизирания сравнителния анализ, като периодът на катамнезно проследяване беше във времевата рамка на редовната докторантура.

3.2 Методи на клинично изследване и проследяване

Проучването е проспективно, рандомизирано.

3.2.1 Анамнестични данни.

Подробната история на заболяване беше снета при всички пациенти от двете групи. Амнестично определяхме ориентировъчно началото на заболяването, като от тази информация потърсихме следните характеристики при заболяването на всеки един от пациентите: първи симптом на заболяването (дебют на заболяването), време до диагностициране на заболяването. Секретиращите ХА имат сравнително ясно очертана клинична картина, като типичните външни промени при соматотропиномите и кортикотропиномите, наличието на съчетание от дисменорея, фертилни смущения и галакторея при пролактиномите, както и промените в очния статус при макроаденомите.

3.2.2 Клинични, образни, невроофталмологични и биохимични изследвания. Проследяване на пациентите. Критерии за оценка на хирургичния резултат при секреториращите и несекретиращите хипофизни аденоми.

При всички хормоносекретиращи аденоми беше осъществен подробен ендокринологичен статус с цел доказване на заболяването. Пациентите с хормоносекретиращи аденоми са изследвани и проследявани в клиника по ендокринология УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. Предоперативната и постоперативната оценка е съобразена с последните препоръки на Endocrine Society [51, 65, 99, 163, 165, 166].

За целите на дисертационния труд на подробен анализ бяха подложени:

1. Демографската характеристика на оперираните пациенти (пол, възраст)
 2. Анамнестични данни и клинични прояви
 3. Невроофталмологичен статус - всички пациенти със смущения в зрението и данни за оптикохиазмална компресия от МРТ-изследването бяха изследвани от офталмолог с осъществяване на биомикроскопия, офталмоскопия, изследване на остротата на зрението, както и периметрия.
 4. Оценка на неврообразно изследване (МРТ-изследване с или без контрастно усилване с гадолиний. ЯМР, КТ) за целите на планиране на хирургичните индикации и подход при конкретния хипофизен аденом, включващо размери, конфигурация, консистенция, инвазивност (последната беше оценявана съгласно класификацията на Knosp et al, 1993 за параселарна екстензия на тумора) и следоперативно проследяване на обема на хирургически радикализъм, евентуално наличие на остатъчна или рецидивна неопластична тъкан.
- Оценка на размера:
- <10 mm микроаденом
 - >10 mm макроаденоми
 - >40 mm гигантски макроаденоми

Волуметрична оценка в mm^3 по формулата $V=A*B*C/2$ описана за първи път от R. Kwak [140]

- Оценка на параселарно пропагиране и инвазивността – оценявахме параселарната екстензия на тумора съгласно класификацията на Knosp, 1993 [135]
- Неврообразно следоперативно проследяване на 3-ти и 12-ти месец за потвърждаване на радикалността на туморно отстраняване

При ендокриннонеактивни ХА възприехме отчитането на хирургическия радикализъм в 3 степени:

I – GTR или макроскопски тотално отстраняване,

II - Субтотална резекция, когато остатъчната туморна маса е <10% в сравнение с първоначалния обем от предоперативното образно изследване.

III-Частична (парциална) туморна резекция, когато следоперативните ЯМР изследвания сочат резидуална маса >10% в сравнение с предоперативното изследване.

При секретиращите ХА като критерий за излекуване използвахме отсъствието на резидуална аденоматозна тъкан при първия следоперативен ЯМР.

5. Клинико-ендокринологичен статус симптоматика, пред- и постоперативно ендокринологично проследяване. Изследванията бяха извършвани в Специализираната университетска клиника по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания при СБАЛЕНГ, МУ, София предоперативно, следоперативно на 3-ти, 6-ти, 12-ти месец и всяка година след това.

Използвани референтни хормонални показатели и функционални тестове за ендокринологична диагностика при хормоносекретиращи ХА:

- При Акромегалия.. СТХ (базален и в хода на перорален глюкозотолерантен тест (ОГТТ), като при повишаване на растежния хормон на втория час след приема на 75гр. глюкоза, разгърнатата клинична картина и данни от МРТ диагнозата „акромегалия“ е поставена с голяма вероятност, IGF-I, Пролактин.
- При Болестта на Cushing - плазмен АКТХ, ритъм на кортизола (плазмен кортизол в 8 ч. и 22 ч.), 17 КС, 17 ОНКС и свободен кортизол в 24-часова урина) или нощни нива на кортизол в слюнка, супресионни тестове с 2 и 8 mg Dexamethason, стимулационен тест със Synacten/CRF (при необходимост); 24-часовото измерване на свободен кортизол в

урината дава информация за свободно намиращия се кортизол в кръвта и не се влияе от състояния, въздействащи кортизол-свързващия глобулин. Не е препоръчително поставянето на диагнозата на базата на само едно проследяване. Необходимо е да се проведат два до три UFC теста поради наличието на умерени форми на болестта на Cushing. Диагнозата „хипофизно зависим синдром на Cushing“ се отхвърля едва когато и трите теста не покажат отклонения. При циклични форми на болестта на Cushing и необходимост за диференциране на други източници на хиперкортизолемията може да се прибегне и до голяма дексаметазова супресия с 8мг Дексаметазон.

- При Пролактиноми изследвахме серумен пролактин, ТСХ, свободен Т4 (fT4); тест с TRH за изключване на субклиничен хипотиреоидизъм.

За определяне на ендокринологичния изход от проведеното оперативно лечение на хипофизните аденоми всички изходни предоперативни хормонални нива и функционални тестове бяха съпоставяни със същите показатели, проследени в динамика след операцията на 3, 6, 12 месеца, 2 години. Следоперативният ендокринологичен изход дефинирахме като:

Ремисия - нормализиране на клиничните и биохимични показатели

При акромегалия: нормализиране на стойностите на соматотропния хормон $<1.0 \text{ mg/L}$ ($<2 \text{ mU/L}$), нормализиран отговор спрямо перорално глюкозно натоварване (ОГТТ) - стойност $< 1 \text{ mg/L}$ ($<2 \text{ mU/L}$), нормални за съответната възрастова група и пол серумни нива на IGF-I, отсъствие на клинична активност;

При Б. на Cushing: нормализиране на утринната серумна кортизолова концентрация $<5 \text{ mg/dl}$ ($<138 \text{ nmol/l}$), недоловимите концентрации $<1-2 \text{ mg/dl}$ ($<28-56 \text{ nmol/L}$) в ранния следоперативен период след успешна хирургия, налагащи кортизолово заместване приемаме за “хипокортикална” криза, нормализирана супресибелност (блокаж) на 8:00 ч. кортизол при дексаметазоновия тест; нормална 24-часова екскреция на свободен кортизол в урината ($<100 \text{ mg}$); нормализирани или едва доловими плазмени концентрации на АКТХ $< 10-20 \text{ pg/ml}$ ($<2.2-4.5 \text{ pmol/L}$), функционално възстановяване на хипоталамо-хипофизарно-адrenalната ос (денонощен

ритъм, отговор спрямо стресови ситуации) и отсъствие на доловима клинична активност;

При пролактином: постоперативно нормализиране на базалните серумни нива на пролактина <20 ng/ml без приемане на допаминергични медикаменти за период от най-малко 3 месеца, нормализиране на хиперпролактинемичното състояние предполага нормализиране на гонадните функции с възобновяване на редовния менструален цикъл и възстановяване на фертилността при жени в детеродна възраст.

При несекретиращи ХА: следоперативното ендокринологично изследване на 3-ти следоперативен месец имаше за цел както да определи ефекта от оперативното лечение върху аденохипофизните функции, така и да оцени необходимостта от заместително лечение.

- *Персистиране (неповлияване)* - липсата на регресия на показателите
 - *Рецидив* - поява на характерните за болестта отклонения и възобновяване на хормоналната хиперсекреция след първоначално постигнатата с лечението ремисия.
6. Продължителността на болничния престой
 7. Продължителност на оперативната интервенция
 8. Оценка на интраоперативната находка.

Всички пациенти бяха оценени интраоперативно за характера на туморната формация, като от опериращия екип оцени следните характеристики: цвят, консистенция на туморната формация (мек аспирабилен, мек неаспирабилен, плътен/фиброзен, кистичен или смесен тип), степен на кръвоснабдяване, интраоперативна оценка на инвазивност към кавернозните синуси, интраоперативна ликворея.

9. Регистриране на хирургическите усложнения: по дефиниция в рамките на интраоперативния период и първия следоперативен месец, като всички пациенти бяха проследявани за зрителна симптоматика, назоликворея, инсипиден диабет, епистаксис и инфекциозни усложнения. Ятрогенният *инсипиден диабет* дефинирахме като ранна следоперативна хипотонична полиурия (количество на урината > 40 ml/kg телесно тегло/24 часа, специфично тегло на урината < 1,005), като го подразделяхме на ранен, често преходен, в повечето случаи преминава без лечение за 3-4 дни, или ако е изисквал

лечение с вазопресин) след изписване от клиниката е отзвучавал в рамките на 2-3 месеца и на перманентен (персистиращ след 3-ти постоперативен месец).

10. Следоперативното интензивно наблюдение включваше специфично водно-електролитния баланс с оглед своевременно долавяне и корекция на прояви на безвкусен диабет и хипонатремия. Мониторирахме количеството приети и отделени течности, относителното тегло на урината, кръвните електролити. получавахме периоперативно кортикостероиди - 40 mg/6 h hydrocortisone през първия ден с оглед стреса от хирургията, след което спирахме постепенно терапията. Особена необходимост от периоперативно кортикостероидно заместване има при болните с хипофизна апоплексия и с несекретиращи макроаденоми поради съществуващият предоперативно частичен или пълен хипопитуитаризъм.
11. Невропатологично изследване, вкл. Имунохистохимична оценка на биопсичния материал
12. Приложена оперативна методика

При 128 пациенти извършихме 128 оперативни интервенции, като 24 пациенти бяха постъпили за втора оперативна интервенция поради персистиране или рецидив на заболяването. На таблица 1 са изнесени количествените данни за вида на извършените операции при различните подвидове хипофизни аденоми:

Таблица 1. Извършени оперативни интервенции при пациентите с ХА		
Тип ХА (n пациенти)	Хирургически метод	
	ЕЕТ	МЕТ
Акромегалия (n=32)	17(25.8%)	15(24.2%)
Б. на Cushing (n=25)	11(16.7%)	14(22.6%)
Пролактином (n=17)	9(13.6%)	8(12.9%)
Несекретиращ	29(43.9%)	25(40.3%)

(n=54)		
Общо	Общо	Общо
(n=128)	(n=66)(100%)	(n=62)(100%)

Първата група от 62 пациенти беше оперирана посредством стандартната техника на микроскопския ендоназален трансфеноидален достъп. Втората група от 66 пациенти се оперира чрез ендоскопски ендоназален трансфеноидален достъп, като се използваха две основни модификации на подхода – монопортален (само през единия носен ход) при 33 пациента и бипортален (през двата носни хода, използвайки така наречената „техника на четири ръце“) при 33 пациента.

3.3 Кратка характеристика на използваните хирургични достъпи и интраоперативни техники.

3.3.1. Директен микроскопски ендоназален трансфеноидален достъп.

Griffit и Veerapen описват през 1987г. тази техника за първи път. В българската неврохирургия е въведена от В. Бусарски през 1995г. [1]. Оперираните пациенти от групата са оперирани по методика, която най-много се доближава до описаната методика от М. Маринов през 2006 г. [13]

3.3.2 Ендоскопски ендоназален трансфеноидален достъп.

3.3.2.1 Инструментариум

Неврохирургичната клиника на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ разполага с напълно оборудван операционен театър за извършване на ендоскопска хирургия на базата на черепаната основа. Ендоскопската хирургия на базата на черепа е немислима без обезпечаването на целия инструментариум, необходим за осъществяването на тази хирургия – от самия ендоскоп, камерата с висока резолюция, източника на светлина до целия набор от ендоскопски инструменти (фигура 1 и 2).



Фигура 1. Операционен театър



Фигура 2. Специализиран ендоскопски инструментариум – биполяр на Kassam

За целите на този вид ендоскопска хирургия най-подходящи и разпространени са ригидните ендоскопи със цилиндрични лещи. Основното преимущество на тези ендоскопи е високото качество на визуализация и панорамен широкоъгълен образ на оперативното поле, позволяващ сигурна интраоперативна ориентация на хирурга. Ригидните ендоскопи с цилиндрични лещи са изградени най-общо от три части: механична обвивка на ендоскопа, фиброоптична среда за провеждане на студената светлина за илюминация, както и системата оптични лещи. Работното чело на ендоскопа може да е оборудвано с ралична ъглова оптика, варираща от 0 до 120 градуса. На практика най-често използвани са

ендоскопите с работен ъгъл 0, 30 или 45 градуса. В разработката използвахме ригидни ендоскопи с цилиндрични лещи на фирмата Karl Storz®, модел Hopkins II с три вида ъгли – 0°, 30° и 45° с опция за поставяне на външен ригиден кожух за иригация/аспирация (фигура 3а). Системата е оборудвана с 1488 HD Camera, снабдена с 3-CCD сензор.



а)



б)



в)

Фигура 3. а). 30° ригиден ендоскоп Karl Storz®; б) система за визуализация и източник на светлина на фирмата Stryker®; в) информационна система на фирма Stryker®, (charge-coupled device)

Системата за визуализация поддържа Full HD качество с резолюция на 1080p (Stryker®) (фигура 3б). За светлинен източник използвахме L9000 LED Light Source

(Stryker©), който използва фиброоптичен кабел с диаметър 2мм до 6.5мм. Системата е снабдена с Electronic Scope Sensing Technology (ESST), която помага за предотвратяване на инциденти при оставен несвързан фиброоптичен кабел към ендоскопа с температура на цветовете около 6000 келвина. (фигура 3б)

Операционната зала е оборудвана с SDC3 (Stryker©) информационна система за менажиране на целия информационен поток, като съчетава в себе си възможностите за запис на оперативната интервенция, записване на данните на пациента, архивиране на случаите и др. За визуализация се използва VisionPro 26” (Stryker©) с IPS Alpha матрица, LED подсветка и резолюция на екрана 1080p. (фигура 3в).

Известно е, че традиционният микроскопски инструментариум (най-често с байонетен дизайн на изработка) не е оптимален за работа по време на чисто ендоскопска интервенция. За това са разработени множество прави, нископрофилни ендоскопски инструменти, които да позволяват безопасна и ефективна оперативна техника. При ендоскопския достъп е необходимо всички инструменти да бъдат въвеждани по една единствена/паралелна ос/оси, като инструментите и ендоскопа трябва да останат паралелни по цялата им работна дължина. Ергономията на изработката им позволява да бъдат използвани ефективно в цялото видимо оперативно поле, като се движат балансирано и безопасно в лимитирания хирургичен коридор без да предизвикват конфликт между ръцете на хирурга, оптиката и въвежданите покрай нея инструменти.

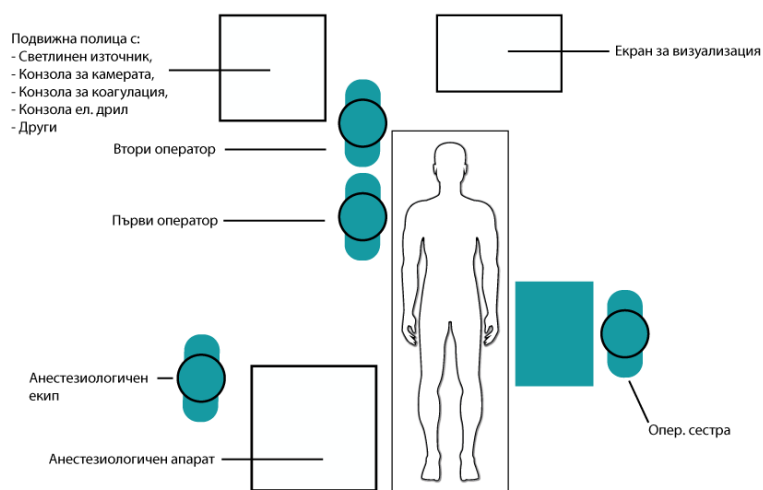
Тук може да се припомни и друга важна отлика в използваната инструментация при двата метода, а именно отсъствието на ендоназален спекулум при ендоскопската техника. В нашия специализиран сет ендоназален ендоскопски инструментариум със специфичен дизайн, използвахме кюрети, щипки на Керисон, микроножици, моно-и биполлярни форцепси на Kassam (фигура 2), специална иригационна система за поддържане на челото на оптиката чист по време на работа в оперативното поле и др. В хода на разработката въведохме използването на ендоназални високооборотни ниско-профилни дрилове, както и система за система за ултразвукова аспирация на костна тъкан.

3.3.2.2 Монопортален ендоскопски ендоназален трансфеноидален достъп.

В настоящия труд използвахме монопорталния подход при 33 от пациентите в ендоскопската група. При монопорталния подход използвахме разпределение и позициониране на екипа в операционната зала, както е описано на фигура 5 за разлика от разположението при бипорталния достъп, схематично показано на фигура 6.

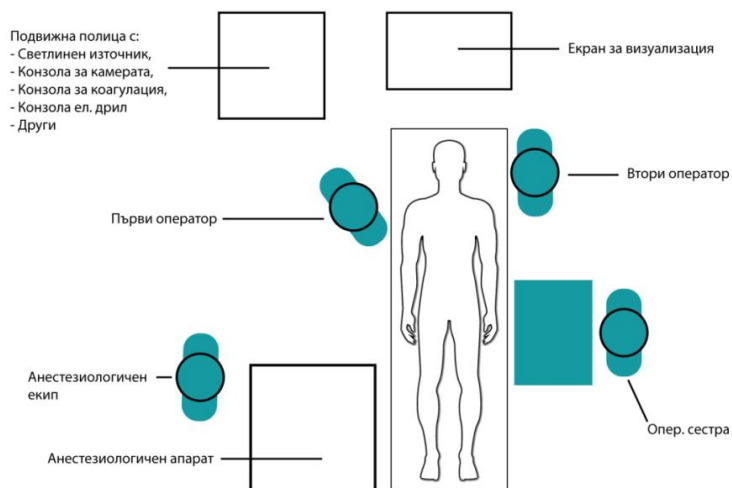


Фигура 4. Схематично представяне на разположението на оптиката и работните инструменти при моно- (вляво) и би-портален подход (вдясно).



Фигура 5. Схема на позициониране в операционната зала при монопортална ендоскопска техника

За разлика от бипорталния подход при монопорталния оперативният коридор позволява по-ограничено пространство за инструментирание. В повечето случаи монопорталния подход позволява да се работи с два инструмента, а в редки случаи (след етмоидектомия от страната на използвания носен ход) може да се въведе и трети инструмент. Така описаното позициониране позволява на асистента



Фигура 6. Схема на позициониране в оперативната зала при бипортална ендоскопска техника

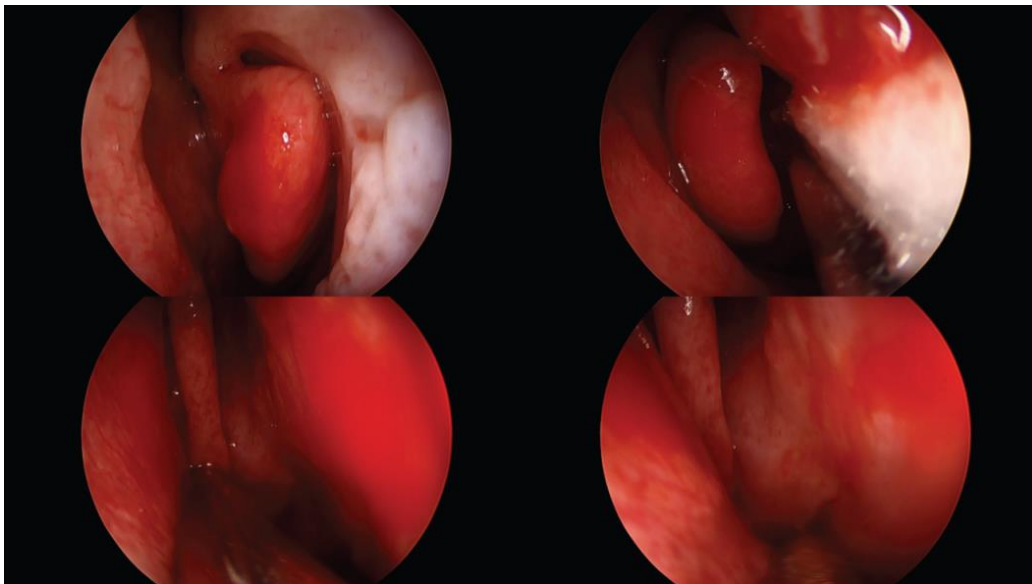
оператор да помага или чрез иригация на физиологичен разтвор, аспирация или да държи ендоскопа без това да е съпроводено със съществен конфликт между инструментите и ръцете на двамата хирурзи.

След въвеждане в обща оротрахеална анестезия пациентът се позиционира по гръб, като горната част на тялото се повдига на 15 градуса спрямо гръдния кош. Главата може да лежи свободно върху операционната маса, да се фиксира върху подковообразна стойка или да се фиксира с помощта на 3-точкова фиксатор на Mayfield. При ендоскопската хирургия ригидната фиксация на главата не е за предпочитане, като при всички е желателно и по-ергономично за хирурга тя да ротирана/ангулирана на 10-15 градуса към оператора. С

натрупване на опит установихме, че заставането на хирурга перпендикулярно на краниокаудалната ос на главата е свързано с цялостно по-добра ергономичност.

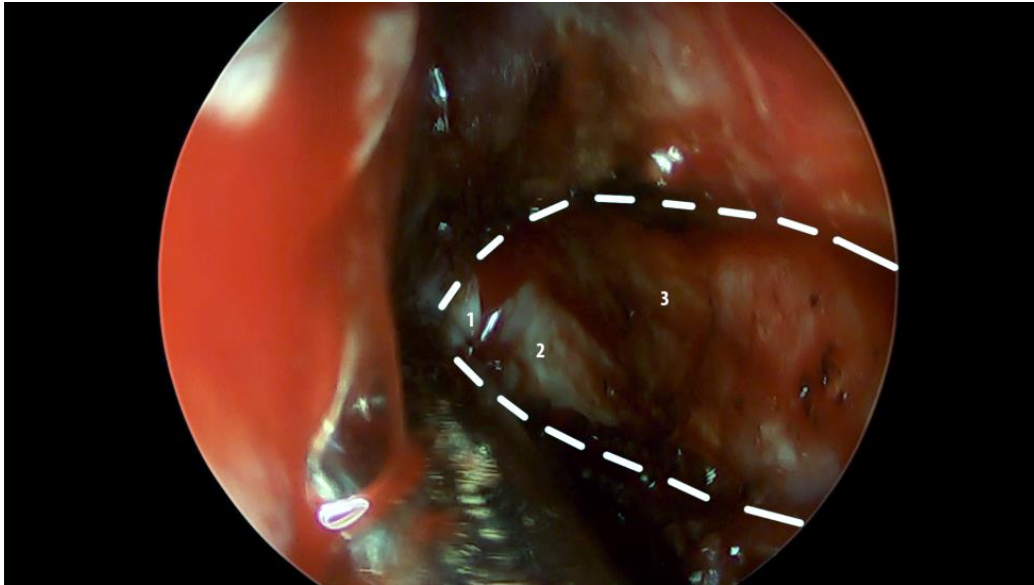
Операцията започва с тампониране на носната лигавица с котоноиди, напоени с разтвор от лидокаин и адреналин. Обикновено това става на два етапа, тъй като много често в началото на операцията липсва достъп до задните отдели на носната кухина. Не препоръчваме локална инжекционна инфилтрация на лигавицата поради възможните ситемни ефекти от приложението на адреналина, които могат да доведат до по-голяма секреция и венозно кървене от лигавицата. След първоначален оглед на двата носни хода постепенно се стига до остиума на сфеноидалния синус, който обикновено е покрит от горна носна конха (фигура 7).

След верифициране на остиума на сфеноидалния синус се прибегва до дисециране на лигавицата от вомера и предната стена на синуса. В рамките на опита, който придобихме установихме, че най-добрия и атравматичен начин за това е хоризонтална инзия на лигавицата (около 1 см), като се започва от остиума и напред (навън). Тази техника е описана от швейцарските оториноларинголог Briner (миниламбо на Briner) (фигура 8). Тази малка инзия прави възможно съхраняването на лигавицата при дисецирането, като ламбото се отмята проксимално и дистално.

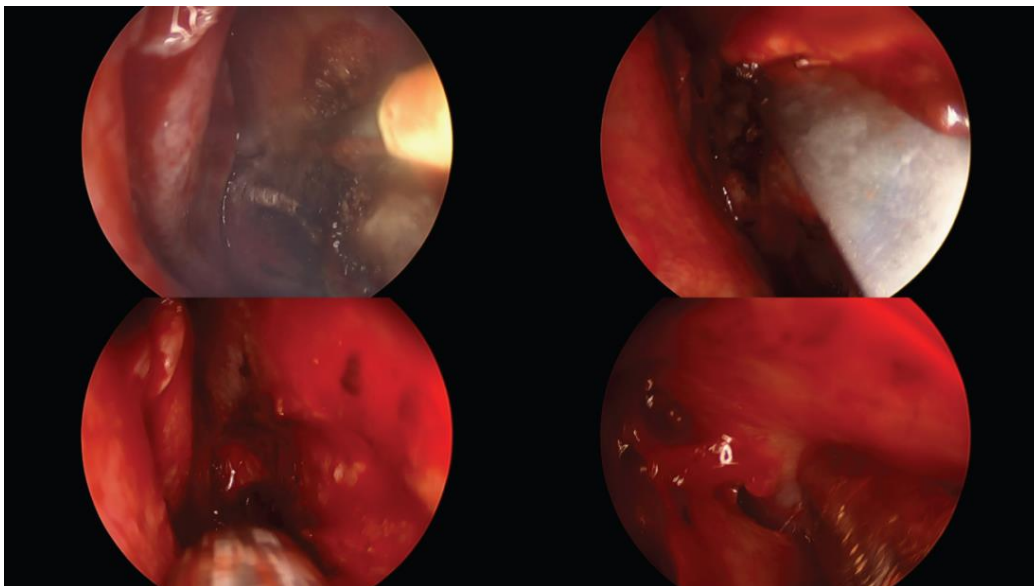


Фигура 7. Оглед на носната кухина

Този маньовър позволява избягване на стеснение на оперативния коридор. Контралатералната лигавица не се инцизира, а само се дисецира и повдига от предната стена на сфеноидални синус, както е показано на фигура 9. Назалният септум само се луксира без да се фрактурира.

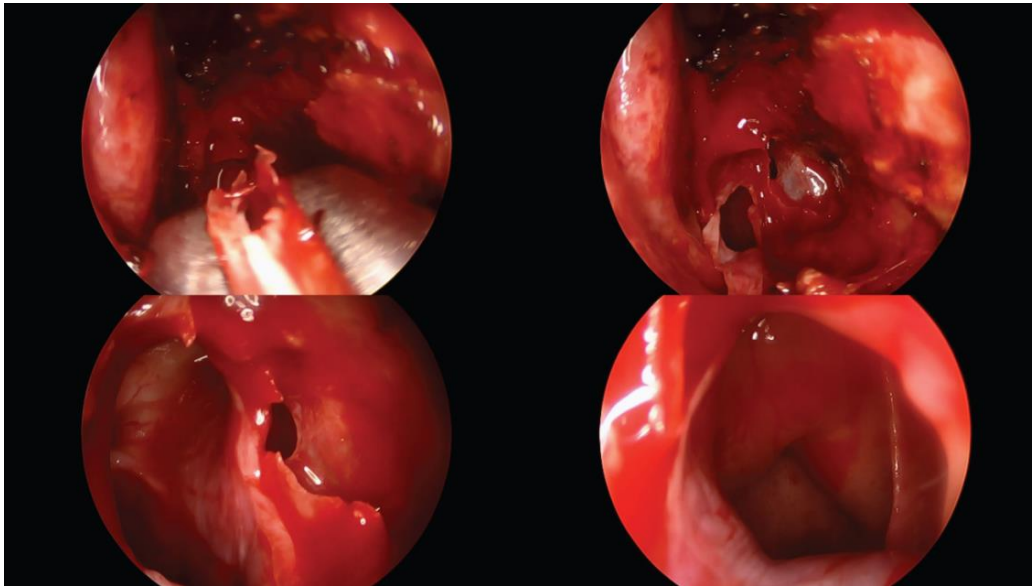


Фигура 8. Миниламбо по Brinner



Фигура 9. Етапи на ендоскопска дисекция на носната лигавицата от предната стена на сфеноидалния синус.

След визуализирането на предната стена на сфеноидалния синус с помощта на керисон, дрил или длето последния се отваря, като предната сфеноидектомия трябва да е достатъчно голяма, за да осигури достъп до селарна област (фигура 10).

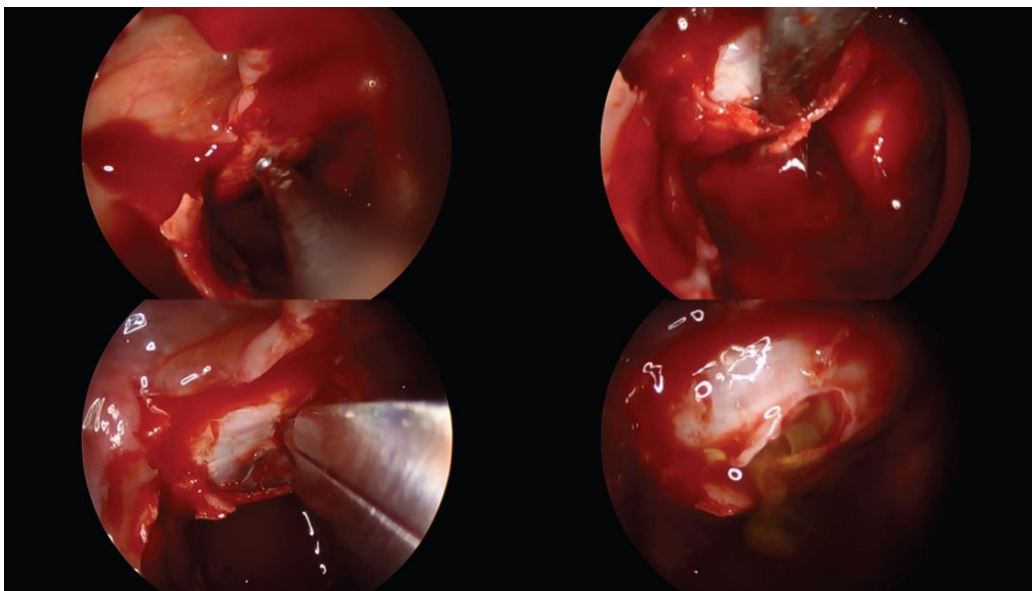


Фигура 10. Отваряне на предната стена сфеноидалния синус.

След предоперативно ориентиране по неврообразното изследване се премахват септите в сфеноидалния синус. При това стремежът ни е бил винаги да съхраним възможно по-голяма част от лигавицата на синуса без разбира се това да е за сметка на компрометиране на достъпа и ориентацията. Считаме, че подобен подход благоприятства по-добрата следоперативна функционалност на синоназалната аерация и дренаж. След цялостно визуализиране на пода на турското седло се пристъпва към отваряне на неговия под с помощта на високооборотен дрил. Възможно е да не се премане цялата кост от пода на селата, а да се опита да се пречупи в каудална посока с цел по-лесна пластика на пода на седлото в реконструктивната фаза на интервенцията.

Инцизията на дурата на седлото се извършва по типичен начин – хикс-образно или подковообразно. В сравнение с оперативния микроскоп ендоскопът предоставя по-добра панорамна визуализация и осветеност в непосредствена близост на тумора и околните анатомични структури (фигура 11). В резултат на това прибягване до интраоперативен

рентгенов контрол за по-прецизна пространствена ориентация на хирурга се налага изключително рядко. След това пристъпваме към дисециране и селективна резекция на аденома с помощта на микродисектори, аспирация, различни по-размер рингови кюрети, биполарна коагулация. На този етап при установяване на затруднения по отношение на ефикасната резекция на тумора, дължащи се типично на мономануалната хирургична техника (другата, най-често недоминантна ръка на оператора държи оптиката) е възможно да се премине към бипортален подход, въвеждане на оптиката през другата ноздра и работа на 4 ръце, позволяваща бимануални манипулации на главния оператор.



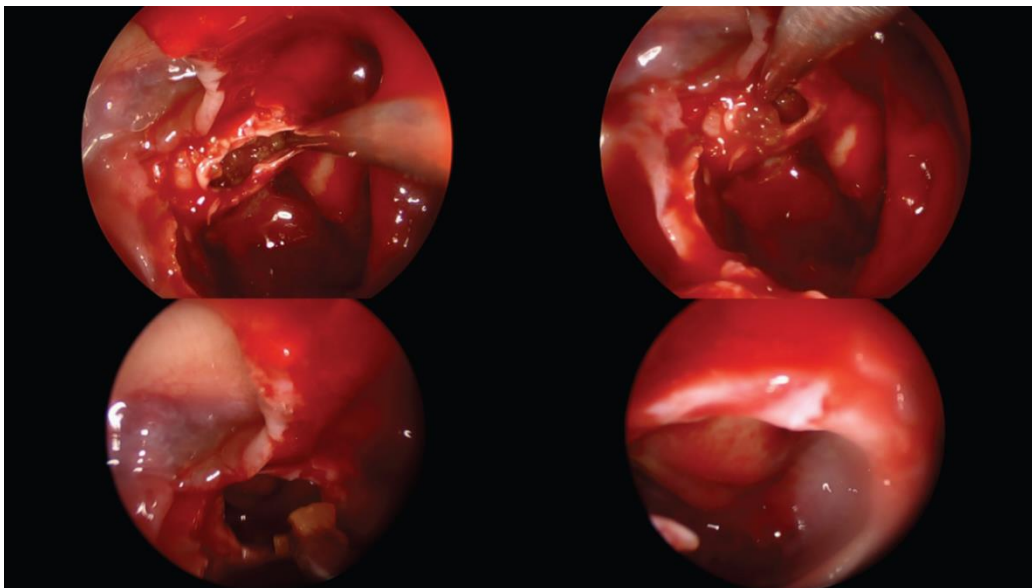
Фигура 11. Отваряне на предната стена сфеноидалния синус.

След приключване на резекцията на аденома се извършва ендоскопски оглед на туморното ложе с различни ъглови оптики за визуализиране на туморни резидиуми, за установяване наличие на арахноидна лацерация и нейната точна локализация, както и за верифициране на местоположението и конфигурацията на хипофизната жлеза, особено при пациенти с макроаденоми (фигура 12). На този етап от операцията обичайно извършвахме допълнителен хидроскопски оглед на туморното ложе (описан по-долу). При установяване на резидуална аденомна тъкан се пристъпва към отстраняването ѝ.

Последната фаза от ендоскопски подход, подобно на микроскопския е извършването реконструкция и херметизиране на дуралния дефект и пода на турското седло, която може

да бъде осъществена посредством различни методики. При липса на интраоперативна лацерация на арахноидеята внимателното тампониране на туморното ложе с хемостатичен матриал, съчетано с фибриново лепило е достатъчно. При микроаденомите се осъществява и реконструкция на селата с запазена костна ламела. При налична лацерация на арахноидеята и активна ликворея се осъществява пластика с мастна тъкан, фибриново лепило (по-възможност автоложно), както и в някои случаи изкуствен дурален заместител, като се прави пластика на дефекта тип “gasket”.

След постигане на дефинитивна хемостаза, интервенцията завършва оглед на носната кухина и обратно връщане на носната преграда. Тампониране на носните ходове с латексови тампони, с което обичайно завършва микрохирургичния подход, при ендоскопския метод може да се пропусне.



Фигура 12. Аденомектомия и оглед на селата.

3.3.2.3 Бипортален ендоскопски ендоназален трансфеноидален достъп.

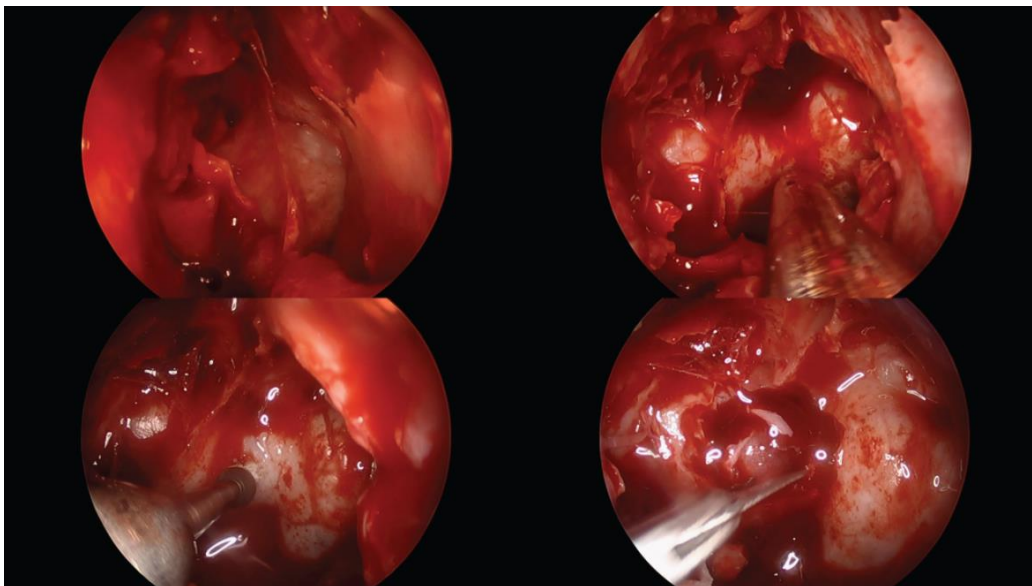
Бипорталният достъп беше използван при 33 случая. Позиционирането на пациента е подобно на това при монопорталния достъп. Единствена разлика прави липсата на ангулация на глава контралатерално на първия хирург, поради необходимостта за адекватен

достъп на втория хирург към другия носен проход. При бипорталния достъп предлагаме следното разположение на операционната зала, както е показано на фигура 6.

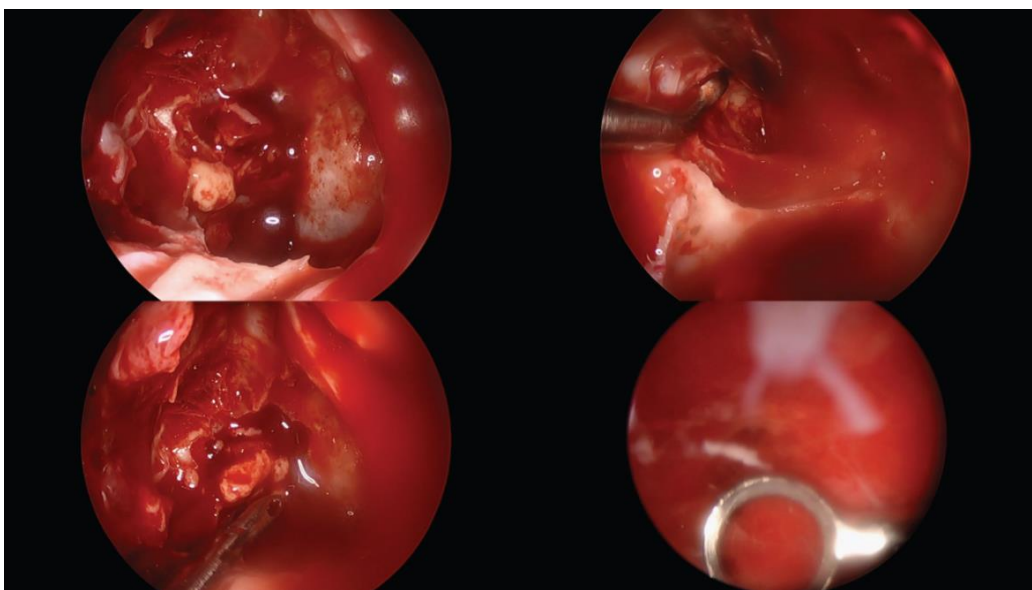
Разликата се състои в позиционирането на втория хирург, който застава от другата страна на пациента. Вторият хирург стои малко по-високо спрямо първия, тъй като ендоскопа се държи отново в горната част на ноздрата, като ръката на втория хирург минава над главата на пациента. Така, двете ръце на първия хирург могат спокойно да маневрират с два инструмента под камерата и тялото на ендоскопа, избягвайки конфликт между ръцете на двамата оператори.

Операцията започва подобно на монопорталния достъп. След осъществяване на предна сфеноидектомия през единия носен проход, се минава през другия. Лигавицата, която пречи на достъпа през другия носен ход се резецира. Предната сфеноидектомия може да се разшири в този момент. С помощта на инструмент back-biter се премахва задната 1/3 от септума. Преминеването към бипортален достъп е сравнително лесно и изисква няколко минути да се направи инцизия на мукозата от другия носен ход.

Към бипортален подход може да се премине и при профузно венозно кървене от кавернозния синус, както и от долния и горния интракавернозни синуси. Поставянето на ендоскопа в единия носен проход, позволява на първия оператор спокойно да маневрира с два инструмента през контралатералния носен проход. Преимуществото на бипорталната техника с работа на „четири ръце“ става очевидно още при отварянето на пода на селата. (фигура 13. 14). Разбира се, необходимо е много добро сработване между двамата оператори, което с времето се придобива с натрупване на повече опит, като кривата на научаване е с експоненциален характер



Фигура 13. Етапи на осъществяване на бипортален достъп.

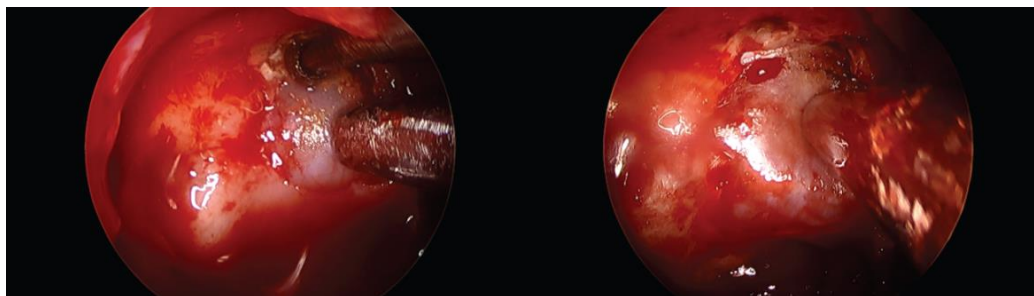


Фигура 14. Етапи на осъществяване на бипортален достъп и работа на „четири ръце“.

3.3.2.4 Транстуберкулум достъп

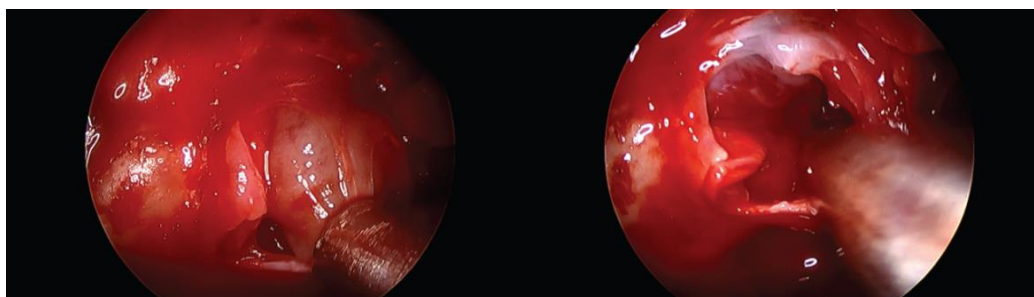
При макроаденоми със съществена супраселарна екстензия е необходимо да се направи широко отваряне на селата. При двама пациента осъществихме премахване на туберкулум селе с помощта на високо оборотен електрически дрил и щипки на Керисон, което доведе до допълнително разширяване на достъпа краниално с визуализация на горния

интракавернозен синус. При макроаденоми интракавернозните синуси са компримирани и дори облитерирани в някои случаи и не кървят обилно, като при микроаденомите на хипофизата (фигура 15).



Фигура 15. Етапи на осъществяване на транстуберкулум достъп

След частичното премахване на туберкулум селе, се постига сравнително лесно ен-блок премахване на супраселарната част на макроаденома с ясно визуализиране на десцендиращата арахноидея (фигури 16).

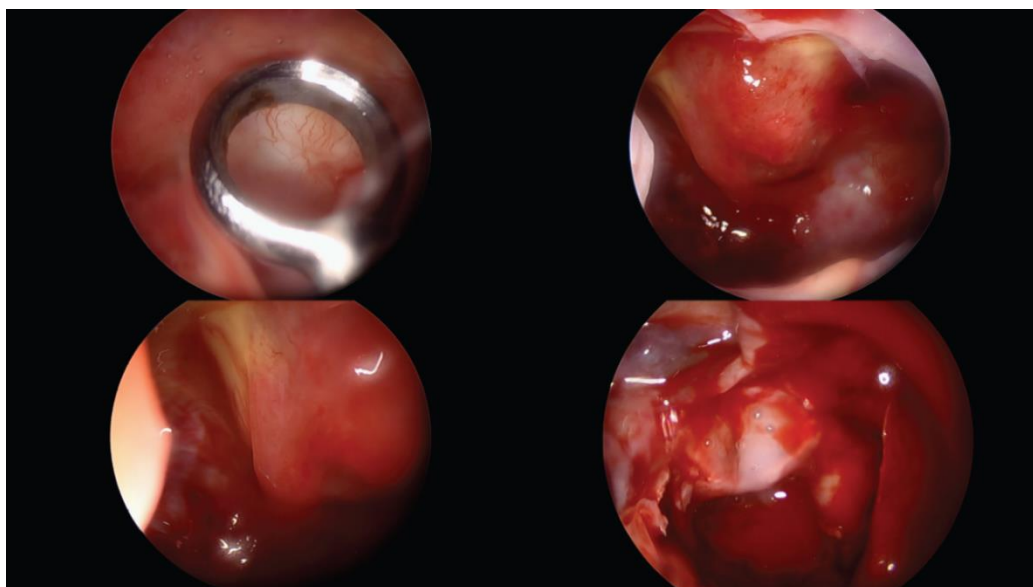


Фигура 16. Аденомектомия при транстуберкулум достъп.

3.3.2.5 Хидроскопия

Техниката е описана през 2010 г. от Locatelli и сътр. при ендоскопски интервенции върху черепната база и в частност при хипофизни аденоми [149]. Хидроскопският оглед на резекционната кухина се извършва с 30-градусова оптика и система за иригация. Техниката изисква прилагане единствено на иригация без аспирация, тъй като последната би довела до турбулентност на течността, изпълваща мястото на огледа. Едно от avantajите при използване ѝ е че дозираната по налягане хидроскопската струя на temperиран

физиологичен разтвор води до раздуване/отдръпване на колабиралите след туморната декомпресия анатомичи структури по посока на резекционния дефект. Това, както и ефективното отстраняване на кръвните коагулуми подпомага ефективния оглед на туморното ложе, отстраняване на скрити под кръвните съсиреци туморни остатъци и реализиране на крайна хемостаза. (фигура 17).



Фигура 17. Хидроскопия на селата

3.4 Статистическа обработка

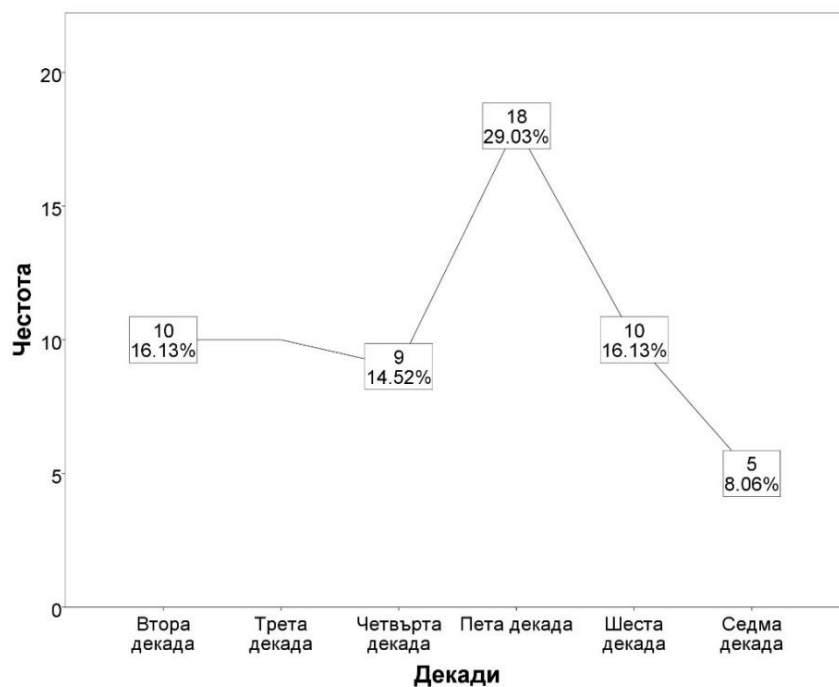
Получените резултати бяха нанесени в електронни таблици и статистически анализ, както и графиките към него бяха получени чрез използване на статистически пакет SPSS 23.0. Използвани бяха параметричните методи: Independent Samples T-Test; непараметрични: тест на Kolmogorov-Smirnov и тест на Shapiro-Wilk, тест на Mann-Whitney, тест χ^2 (Chi-square test) или Fisher's exact.

4. Резултати

4.1 Резултати при пациентите, оперирани посредством директна микроскопска ендоназална трансфеноидална хирургия

4.1.1 Клинико-демографски данни на изследвания клиничен контингент

Изследваният клиничен контингент в групата, оперирани посредством микроскопски достъп включва 62 пациента с хистологично доказан аденом на хипофизата. Средната възраст на участниците в проучването е 47.9 ± 15.7 години с вариация от 20 до 77 г. С най-голям относителен дял са пациентите в декадата от 50 до 59 г (29.0%), като останалите пациенти са разпределени почти еднакво с 16.1% за втора, трета и шеста декада, следвани от четвърта декада с 14.5%, а в седма декада са с най-малък дял от 8.1% (фигура 18).



Фигура 18. Разпределение на пациентите по възрастови групи

Разпределението на пациентите по пол е 53.23% жени срещу 46.77% мъже.

Най-честият първи симптом на проява на заболяването са зрителните смущения в 29.0% от случаите, следвани от външните промените, причинени от болестта на Cushing и акромегалията с по 21.0%. Цефалгията и симптомите, причинени от хиперпролактинемията са с равен дял от 14.5%. В по-голямата си част първият симптом отговаря на типичната клинична изява на вида ХА. Прави впечатление късното диагностициране на пациентите с акромегалия – 63.4 ± 43.6 мес. след появата на първия симптом. Зрителните нарушения и промените от синдрома на Cushing водят до по-бързо диагностициране – съответно 22.1 ± 30.6 мес. и 22.7 ± 18.4 мес. след дебюта на болестта. Не всички пациенти са посочили като първи симптом този, хапактерен за съответното заболяване, което ги е накарало да осъществят допълнителни изследвания до крайната диагноза на аденома на хипофизата (таблица 2).

Таблица 2. Разпределение на първи симптом и време до диагноза (в месеци).

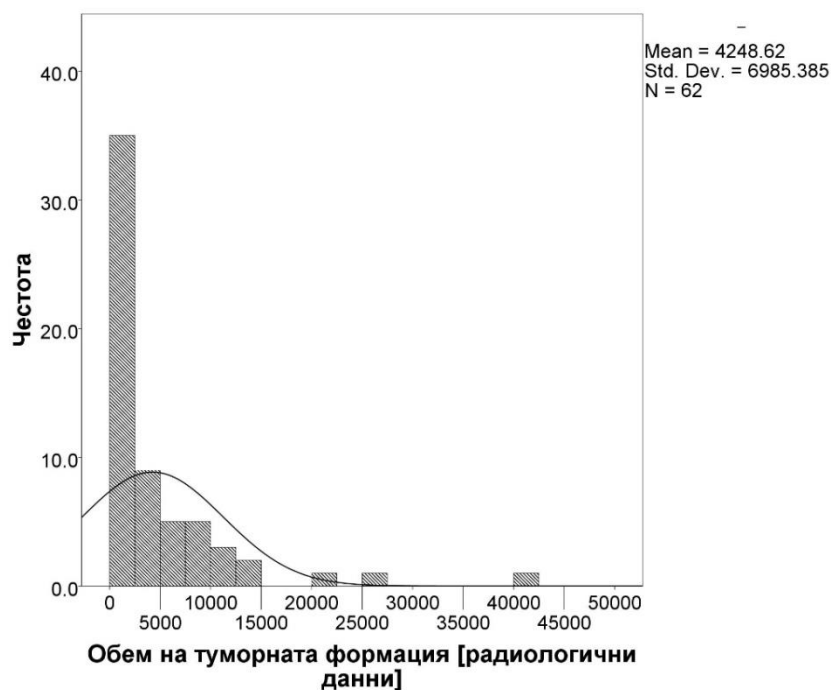
	N	Вариация	Минимум	Максимум	Средна	Стандартна девиация
Зрителни смущения	18	119	1	120	22.11	30.586
Акромегалиен синдром	13	168	12	180	63.38	43.600
Синдром на Cushing	13	57	3	60	22.69	18.445
Симптоми на хиперпролактинемия	9	79	5	84	30.56	26.178
Цефалгия	9	118	2	120	36.67	37.279
Всички	62	179	1	180	34.52	35.091

4.1.2 Структура на клиничния материал според видове ХА. Предоперативна оценка на ХА.

ХА бяха подразделени на четири групи според вида хормонална секреция. От всички пациенти, оперирани в микроскопската група най-чести бяха са несекретиращите аденоми на хипофизата с относителен дял 40.32% (n=25). Пациентите със соматотропиноми са 24.2% (n=15), тези с кортикотропиноми 22.6% (n=14) и болните с резистентни на консервативно лечение пролактиноми – 12.9% (n=8).

Подразделянето според размера на ХА в групата с микрохирургия показва 41.9% (n=26) микроаденоми спрямо 58.1% (n=36) макроаденоми.

Средният обем на ХА беше $4248.6 \pm 6985.5 \text{ мм}^3$. По-голямата част от аденомите са разпределени в групата до 2500 мм^3 – 56.5% (n=35). С нарастване на обема очаквано намалява и броя на ХА, като между 2500 и 5000 мм^3 представляват 14.51% (n=9), между 5000 и 7500 мм^3 , както и между 7500 и 10000 мм^3 са по 8.1% (n=5). С размери над 20000 мм^3 има 3 ХА (фигура 19).



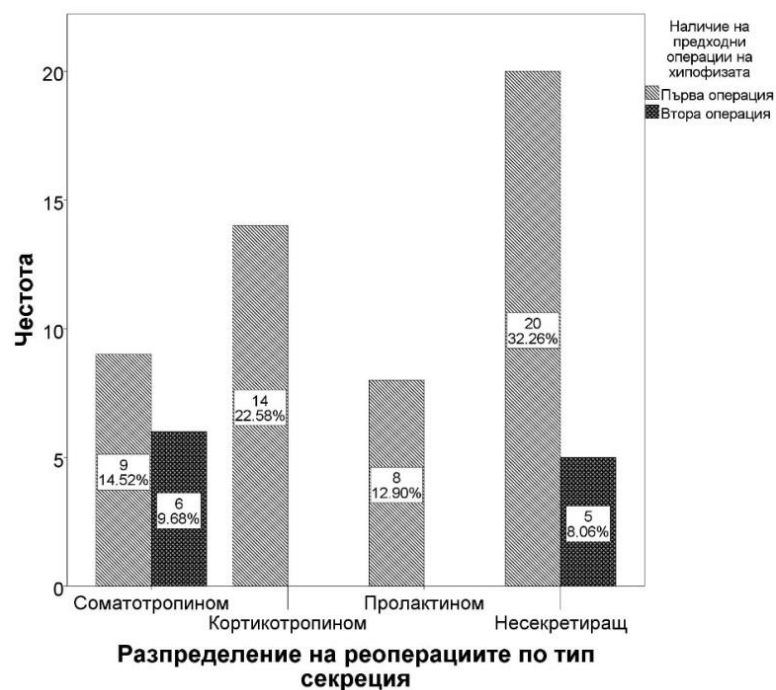
Фигура 19. Разпределение на пациентите по обем на ХА (в мм^3)

На първично оперативно лечение бяха подложени 51 пациенти (82.3%), а 17.74% (n=11) от пациентите са постъпили за реоперативно хирургично лечение. При пациентите с пролактиноми и кортикотропиноми нямаше такива, които са имали предходна операция на хипофизата. Прави впечатление преобладаването на реоперации при пациенти с акромегалия и с несекретиращи ХА с акромегалия (фигура 20).

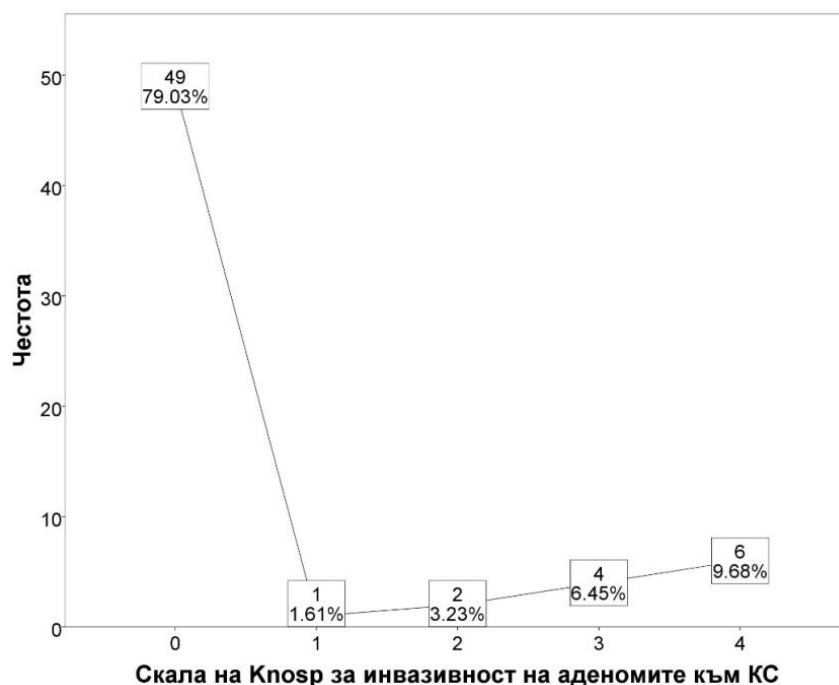
Предоперативният ендокринологичен статус показва, че при 2 пациенти (3.2%) е наличен панхипопитуитаризъм, 15 пациенти (24.2%) бяха с парциален хипопитуитаризъм; останалите 45 пациенти (72.6%) имаха нормална преднохипофизна функция на жлезата.

Предоперативни МРТ-данни за питуитарна апоплексия установихме в 7 случая, като при двама от тях имаше клинични данни за очедвигателна нарушения. Всички

неврообразни изследвания с МРТ бяха оценени по скалата на Knosp за параселарна екстензия, като 9.7% бяха от 4 степен, 6.5% от трета степен, 3.2% от 2 степен, 1.6% от 1 степен и при 79.0% отсъстваха данни за инвазия на КС (фигура 21).



Фигура 20. Разпределение на пациентите с предходна операция на хипофизата по тип секреция.



Фигура 21. Оценка на предоперативния МРТ за инвазия към КС по скалата на Knosp.

4.1.3 Интраоперативна находка

Според своята консистенция ХА бяха прецени като меки и аспирабилни в 59.7%, като меки и неаспирабилни в 8.1%, с плътна консистенция в 19.4%, а от смесен тип в 12.9%. По време на операцията се стараехме да оценим и инвазивността на ХА към единия или двата КС, които данни после съпоставяхме с МРТ-данните по скалата на Knosp. При 9 от случаите (14.5%) установихме сигурни данни за инвазия на кавернозния синус, докато в 53 от случаите (85.5%) такива интраоперативни данни отсъстваха. Интраоперативната оценка за обема на ексцизия на туморната формация показва, че при 82.3% (n=51) от случаите постигнахме тотална ексцизия, а при 17.7% (n=11) – субтотална аденомектомия. Интраоперативно не беше установена парциална ексцизия при нито един от пациентите.

4.1.4 Интраоперативни усложнения

Интраоперативна лацерация на арахноидеята с изтичане на ликвор наблюдавахме при 22.6% от пациентите в микроскопската група. При 9 пациента се наложи поставянето на спинален дренаж интраоперативно или постоперативно с цел превенция или лечение на вече възникнала назоликворея. В три от случаите се установи силно туморно кървене. При един пациент имаше интраоперативна лацерация на каротидна артерия, при която в последствие се разви ятрогенна аневризма. Последната се стентира ендоваскуларно, което доведе до излечунето на пациента. При нито един от пациентите интраоперативно няма засягане на оптичните нерви или оптичната хиазма и съответно не е наблюдавано постоперативно влошаване в зрителния статус. В 8.1% (n=5) се отчете появата на постоперативна назоликворея в рамките на първата седмица след операцията. При двама пациенти (3.2%) се наложи осъществяването на оперативна ревизия с цел осъществяване на нова пластика поради персистиране на назоликвореята след 5-дневен спинален дренаж. При всички пациенти назоликвореята беше овладяна. При един пациент се отчете наличието на назоликворея на 34 ден след операцията, съпроводено с развитието на менингит. На фона на антибиотично лечение последният беше преодолян, без появата на нов неврологичен дефицит. При двама пациенти наблюдавахме епистаксис в рамките на 2 до 3 седмици след операция. При единия осъществихме предна носна тампонада, а при втория се наложи ревизионна хирургия за постигане на дефинитивна хемостаза.

Постоперативно се установи наличието на преходен инсипиден диабет при 16.1% (n=10), който в рамките на престоя на пациентите беше с тенденция за компенсиране и всички пациенти бяха изписани с нормални стойности на кръвните електролити. Диагностицирането на наличие на истински постоперативен инсипиден диабет е затруднено особено при пациентите с акромегалия, при които постоперативно се наблюдава полиурия на фона на нормален прием на течности. Този феномен, имитиращ безвкусен диабет се отдава на интензивната дехидратация на пациентите постоперативно на фона на бързото нормализиране на стойностите на растежния хормон.

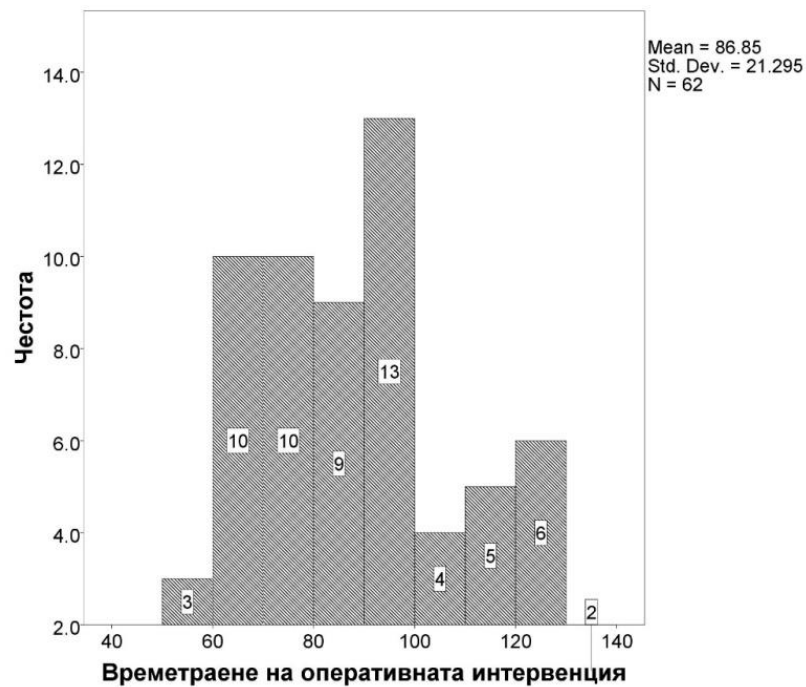
4.1.5 Времетраене на оперативната интервенция

Средната продължителност на оперативните интервенции в микроскопската група беше 86.8 ± 21.3 минути. (фигура 22). Най-голям дял имат операциите с продължителност от 80 до 100 минути (n=22), следвани от оперативните интервенции с продължителност от 60

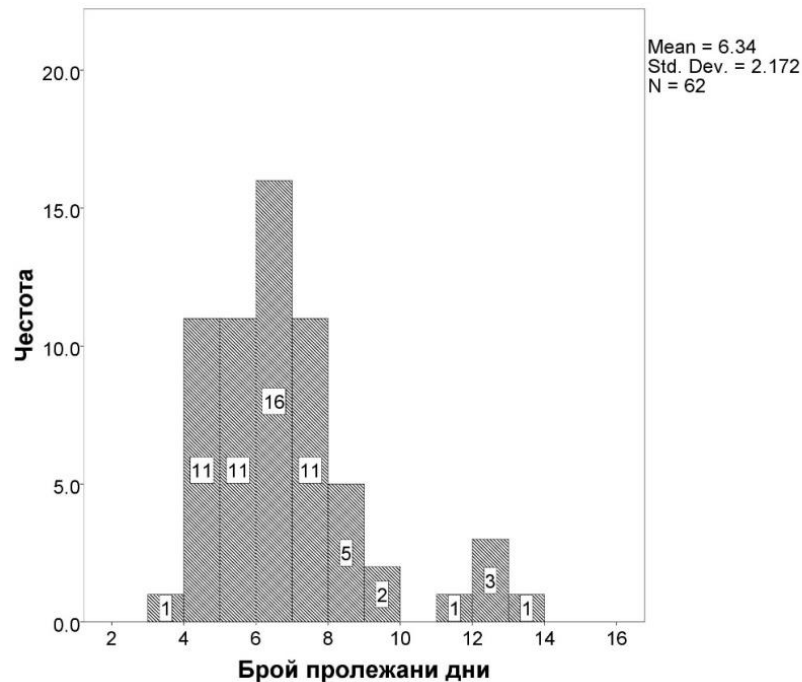
до 80 минути (n=20), като останалите са разпределени равномерно във времеви диапазони от 50 до 60, 100 до 120 и 120 до 140 минути. Най- дългата интервенция е 135 минути, а най-късата 50 минути.

4.1.6 Продължителност на следоперативния престой в микрохирургичната група

Средната продължителност на следоперативния болничен престой възлиза на 6.3 ± 2.2 дни. Най-краткият престой е 3 дена, а най-дългият е 13 дни. Мнозинството от пациентите – 49 (79.03%) са изписани между 4 и 8 ден след операцията, както е показано на фигура 23.



Фигура 22. Времетраене на оперативните интервенции в минути.



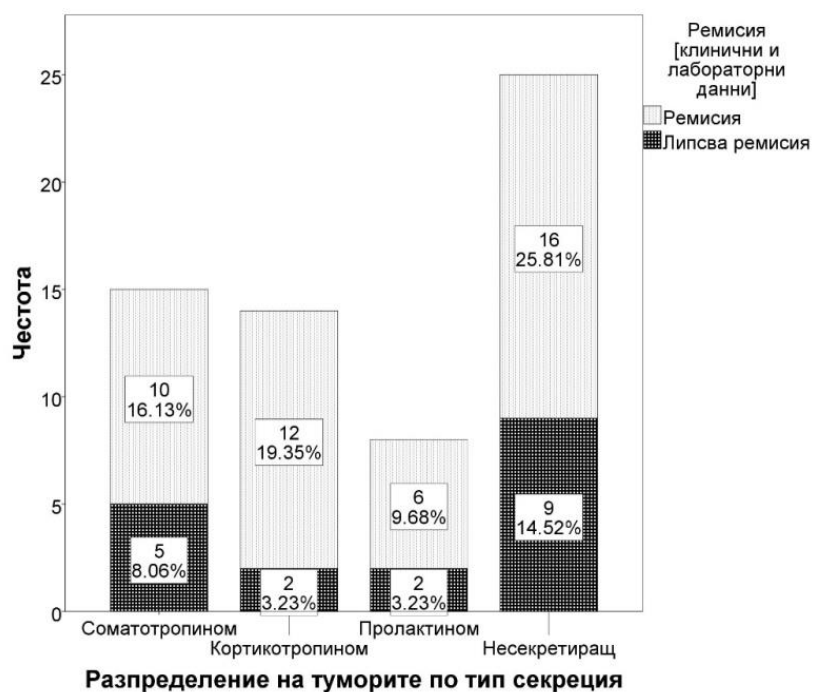
Фигура 23. Постоперативен престой в дни

4.1.7 Крайни резултати при пациентите от микрохирургичната група

За среден период на проследяване от 13.5 ± 5.4 на общата група от 62 пациенти процентът на пациентите с ендокринна ремисия, съответно без наличие на остатъчен несекретиращ аденом възлиза на 71.0%.(n=44); при останалите 29.1% се установи следоперативно персистиране на ендокринопатията, съответно резидуален тумор. Фокусирайки се върху секреторната група ХА процентът на пациентите с постигната ремисия при акромегалия беше 66.7%, при пациентите с болест на Cushing 85.7% и при болните с пролактиноми – 75.0%.

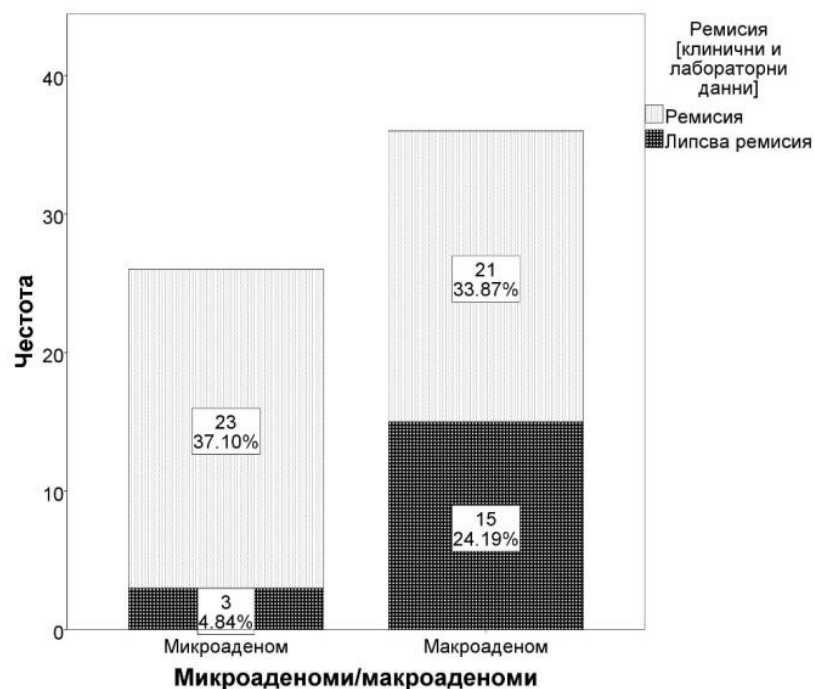
При пациентите с несекреторни ХА МРТ-проследяването установи отсъствие на резидуална аденомна тъкан в 64.0% (фигура 24). При общия контингент пациенти с новооткрит ХА, оперирани за първи път (n=51) постигнахме ремисия в 80.4% (n=41) от случаите,. При подгрупата от пациенти с акромегалия беше постигната ендокринологична ремисия в 77.78% (n=7). При подгрупата с несекретиращи ХА тотална туморна ексцизия установихме в 66.7% (n=10)(фигура 24). При микроаденомите, оперирани за първи път - ремисия от 88% (n=22), а с липса на ремисия бяха 12% (n=3), докато при макроаденомите

съотношението беше 69.23% (n=18) към 30.77% (n=8) (фигура 26). При 11 пациента с реоперация се постигна нива на ремисия 36.36%.

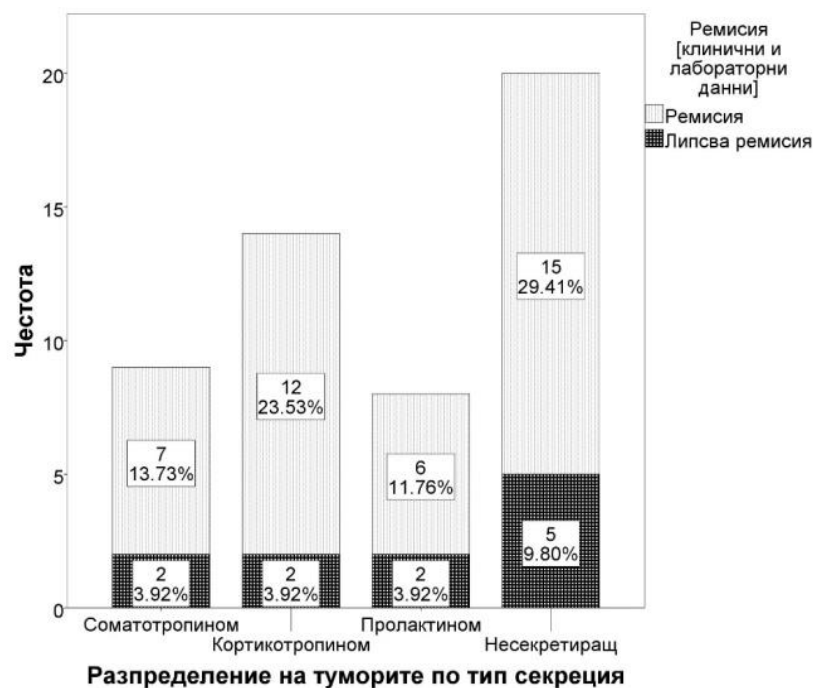


Фигура 24. Разпределение на относителния на ремисия/персистиране според типа секреторин ХА

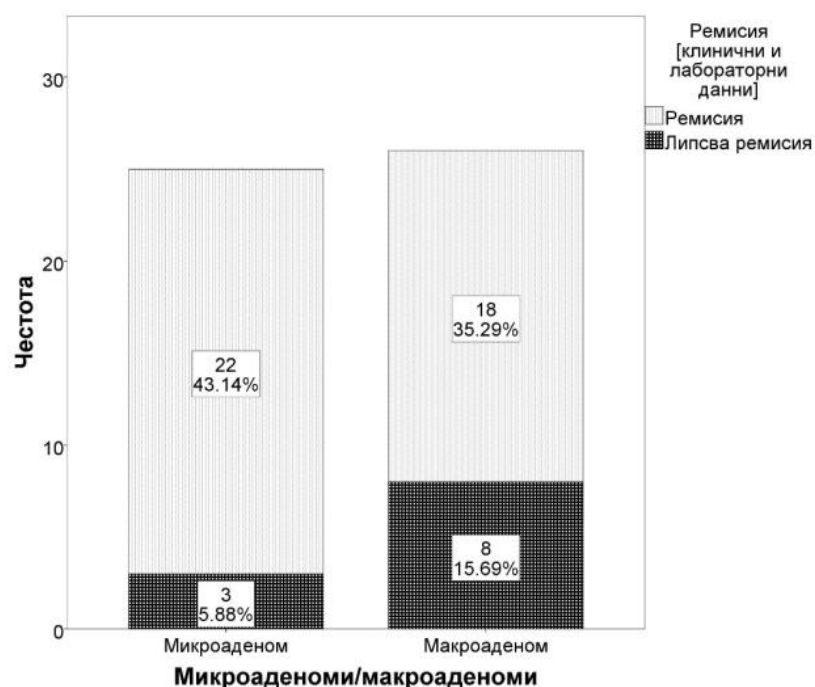
При подгрупата пациенти с микроаденоми отчетохме ремисия от 88.5% (n=23), докато при макроаденомите относителния дял на болните в ремисия беше 58.3% (фигура 25).



Фигура 25. Разпределение на болните с ремисия/ без ремисия при микро- и макроаденоми



Фигура 26. Разпределение на пациентите с ремисия/персистиране според типа секреторен ХА (първа операция)



Фигура 27. Разпределение на пациентите с ремисия/ без ремисия при микро- и макроаденоми (първа операция)

На таблица 3 са изнесени обобщените данни на ендокринологичния и онкологичен резултат в групата пациенти, оперирани с микрохирургия.

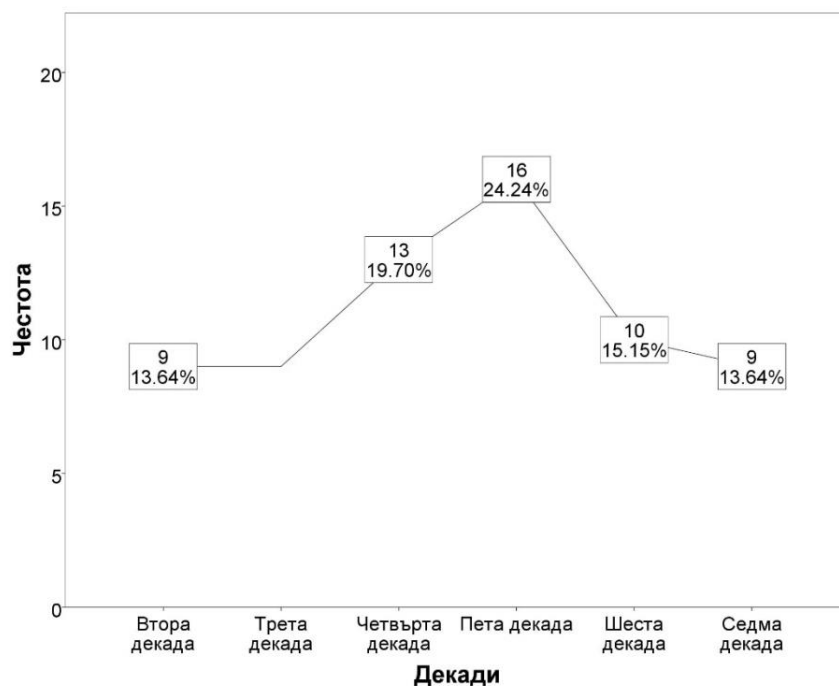
Таблица 3. Нива на ремисия при лечението на ХА посредством микроскопски достъп					
	N	Ремисия (n)	Ремисия (%)	Персистиране (n)	Без ремисия (%)
Общо ХА	62	44	70.97%	18	29.03%
Пролактиноми	8	6	75%	2	25%
Кортикотропиноми	14	12	85.71%	2	14.29%
Соматотрипиноми	15	10	66.67%	5	33.33%
Несекретиращи	25	16	64%	9	36%
Микроаденоми	26	23	88.46%	3	11.54%
Макроаденоми	36	21	58.33%	15	41.67%
Общо ХА ПО	51	41	80.39%	10	19.61%
Пролактиноми ПО	8	6	75%	2	25%
Кортикотропиноми ПО	14	12	85.71%	2	14.29%
Соматотрипиноми ПО	9	7	77.78%	2	22.22%
Несекретиращи ПО	15	10	66.67%	5	33.33%
Микроаденоми ПО	25	22	88%	3	12%
Макроаденоми ПО	26	18	69.23%	8	30.77%
Общо ХА РЕ	11	4	36.36%	7	63.64%

При 11.3% от пациентите се установи наличие на частичен постоперативен хипопитуитаризъм, като само в един от случаите имаше данни за панхипопитуитаризъм; постоянен инсипиден диабет в тази група не сме наблюдавали.

4.2 Резултати при групата пациенти, оперирани посредством ендоскопски ендоназален трансфеноидален достъп

4.2.1 Клинико-демографски данни на изследвания клиничен контингент

Изследваният клиничен контингент в групата, оперирани посредством ендоскопски достъп включва 66 пациента с хистологично доказан аденом на хипофизата. Средната възраст на пациентите в групата е 49.4 ± 15.0 години с вариация от 22 до 77 г. С най-голям относителен бяха болните в декадата от 50 до 59 г (24.2%), като останалите пациенти са разпределени почти еднакво с 13.6% за втора, трета и седма декада, докато четвърта декада са 19.7%, а в шеста декада – 15.15%% (фигура 28).



Фигура 28. Разпределение на пациентите по възрастови групи

Разпределението по пол в групата е 62.12% (n=41) жени срещу 37.88% (n=25) мъже. Най-честият първи симптом на проява на заболяването са зрителните смущения в 30.3% от случаите, следвани от външните промените, причинени от болестта на Cushing и

акромегалията с по 22.7%. Цефалгични оплаквания се съобщават в 7.6%, дисменорея/галакторея и еректилна дисфункция по 19.7% съответно.

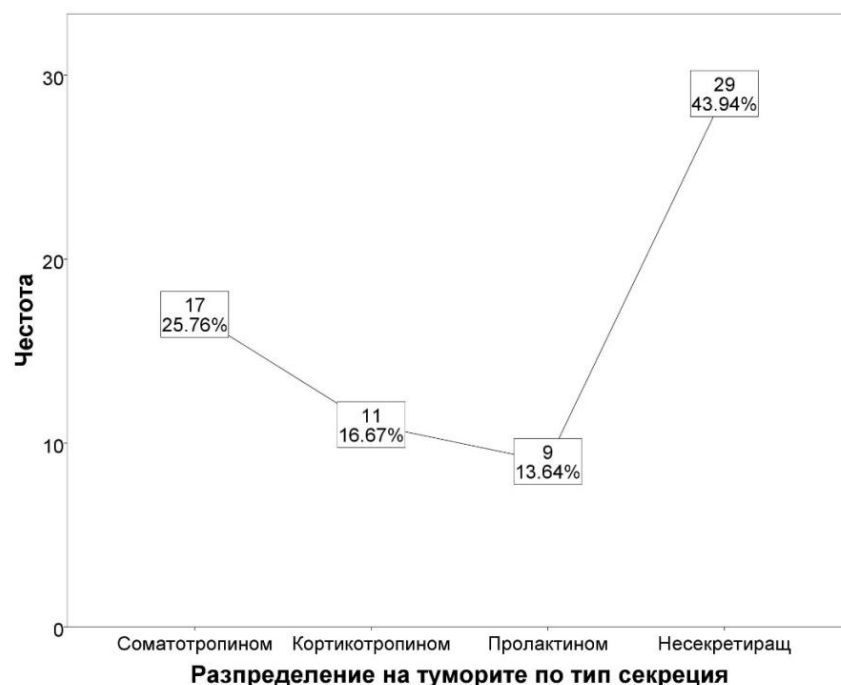
Времетраенето от поява на първите оплаквания и симптоми до поставяне на диагнозата при пациентите с акромегалия възлиза на 48 ± 45.8 месеца. Зрителните нарушения са довели до по-навременна диагноза – 16.1 ± 13.3 месеца. Не всички пациенти са посочили като първи симптоми тези, които са характерни за съответното заболяване (таблица 4).

Таблица 4. Разпределение на първи симптом и време до диагноза (в месеци).

	N	Вариация	Минимум	Максимум	Средна	Стандартна девиация
Зрителни смущения	20	47	1	48	16.15	13.311
Акромегален синдром	15	168	12	180	48	45.757
Покачване на ТМ	13	114	3	120	45.23	36.955
Аменорея/Еректилна дисфункция	13	30	6	36	18.31	10.061
Цефалгия	5	72	0	72	16.15	31.346
Всички	66	180	1	180	29.54	32.498

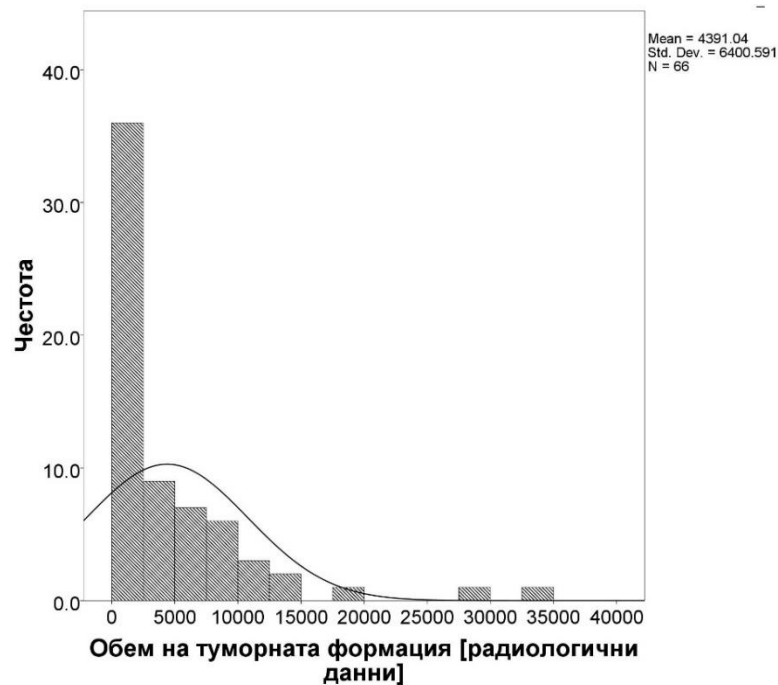
4.2.2 Структура на клиничния материал според видове ХА. Предоперативна оценка на ХА.

В групата пациенти с ендоскопска хирургия най-чести бяха тези с несекретиращи ХА с относителен дял 43.9% (n=29), следвани от тези със соматотропиноми 25.8% (n=17), с кортикотропиноми 16.7% и с резистентни на консервативно лечение пролактиноми - 13.6% (n=9). (Фигура 29).



Фигура 29. Разпределение на пациентите по тип секреция на ХА

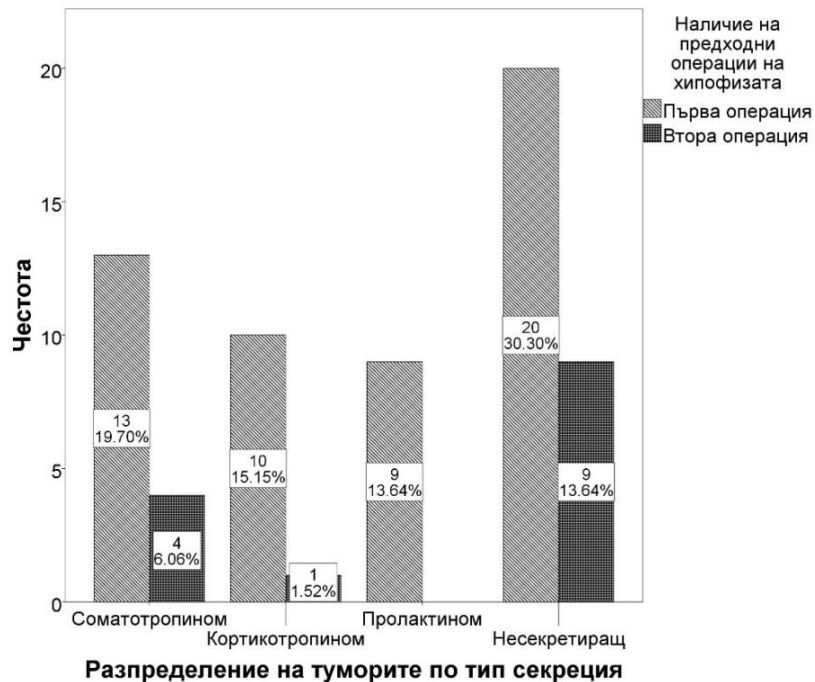
Подразделянето на туморите в тази група според размера установи макроаденоми в 62.1% и макроаденоми в 37.9%. Обемният анализ на ХА показва средни стойности в тази група от $4391.0 \pm 6400.6 \text{ мм}^3$. По-голямата част от аденомите са разпределени в групата до 2500 мм^3 – 54.6% (n=36), като с обем между 2500 и 5000 мм^3 бяха 13.6% (n=9), между 5000 и 7500 мм^3 – 10.6% (n=7), между 7500 и 10000 мм^3 са по 9.1% (n=6). С размери над 10000 мм^3 има 8 ХА (фигура 30).



Фигура 30. Разпределение на пациентите по обем на ХА (в мм³)

На фигура 31 е представено разпределението на пациентите от ендоскопската група според вида на тумора и характера на хирургическата интервенция – първична (78.8%, n=52) или вторична (21.2%, n=14). Докато при групата пациенти с пролактиномми всички ендоскопски интервенции бяха първични, делът на пациентите, претърпяли предхождащо хирургично лечение при тези със соматотропиноми беше 23.5%, със кортикотропиноми 9.1% и със несекретиращи ХА 31.0%.

Предоперативната оценка на преднохипофизната функция показва при 5 пациенти (7.6%) панхипопитуитаризъм, а при 14 пациенти (21.2%) парциален хипопитуитаризъм. Съпоставката на клиничните данни за очедвигателна симптоматика с находката от образната МРТ- диагностика за питуитарна



Фигура 31. Разпределение на пациентите с предходна операция на хипофизата по тип секреция.

апоплексия установи корелация в 5 случая от ендоскопската група. Всички предоперативни МРТ данни бяха оценени по скалата на Knosp, като 10.6% от ХА в тази група бяха от четвърта степен, 4.6% са трета степен, 3.0% от втора степен; преобладаващата част (78.8%) бяха от първа степен или неинвазивни.

4.2.3 Интраоперативна находка

Половината пациенти в групата бяха оперирани посредством монопортален достъп, докато другата половина бяха оперирани посредством бипортален техника. При 77.3% от пациентите (n=51) се осъществи интраоперативна хидроскопия на резекционната кухина с цел оглед и търсене на резидуална туморна тъкан. При 11 хидроскопски процедури, т.е. 21.6% от всички хидроскопии беше визуализиран остатъчен аденом, последвано от отстраняването му. Не процедурата не наблюдавахме усложнения, свързани с прилагането на самата хидроскопска техника.

В 34.8% от случаите оценихме аденомите са описани като меки и аспирабилни, в 28.8% като меки и неаспирабилни, в 22.73% като такива с плътна консистенция, в 6.1% със смесена характеристика, и в 7.6% като кистично дегенерирали. По време на операцията се

стараехме да оценим и инвазивността на ХА към единия или двата КС, които данни после съпоставяхме са МРТ-данните по скалата на Knosp. При 9 от случаите (13.6%) имаше сигурни данни за инвазия на кавернозния синус, докато в 57 от случаите (86.4%) липсваха интраоперативни данни за инвазия. Интраоперативната оценка за обема на ексцизия на туморната формация при 87.9% (n=58) от случаите беше за постигната макроскопски тотална ексцизия, при 10.6% (n=7) за субтотална аденомектомия и при 1 случай за парциална ексцизия.

4.2.4 Интраоперативни усложнения

Интраоперативна лацерация на арахноидеята с изтичане на ликвор наблюдавахме при 13.6% (n=9) от пациентите в ендоскопската група. В 10.1% (n=7) се отчете появата на постоперативна назоликворея в рамките на първата седмица след операцията. При 9 пациента се постави спинален дренаж интраоперативно или постоперативно с цел превенция или лечение на вече възникнала назоликворея. При трима пациента (4.6%) се наложи осъществяването на ревизия на операцията с цел осъществяване на нова пластика поради персистиране на назоликвореята. При всички пациенти назоликвореята беше овладяна.

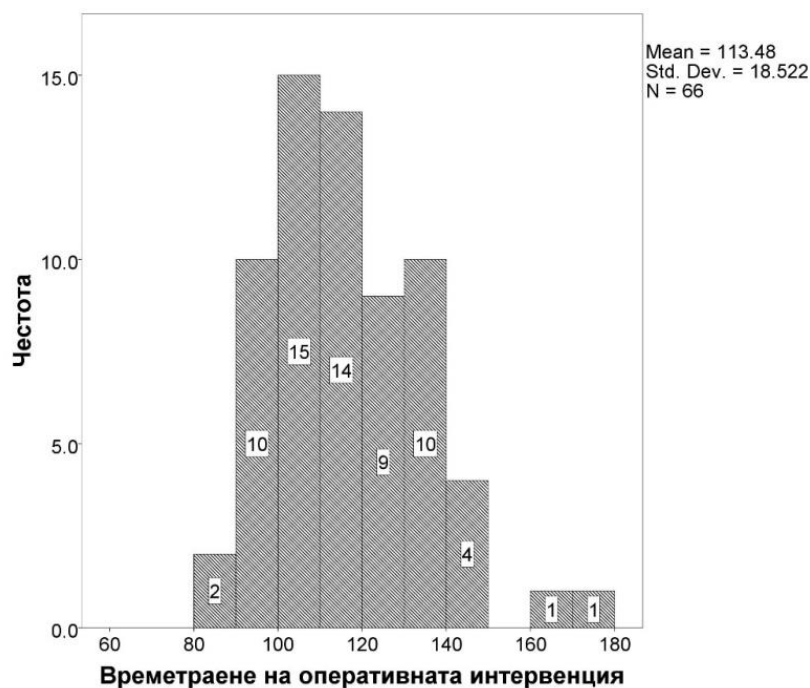
При един пациент наблюдавахме профузна артериална хеморагия от лацерация на интракавернозната част на каротидната артерия, причина за която се оказа ятрогенна псевдоаневризма предизвикана при предходна операция в друго лечебно заведение. След интраоперативно овладяване на кървенето на втори етап беше осъществено ендоваскуларно стентирание на аневризмата. ятрогенна аневризма от предходна операция, при която се осъществи стентирание на аневризмата постоперативно. При нито един от пациентите интраоперативно няма засягане на оптичните нерви или оптичната хиазма и съответно не е наблюдавано постоперативно влошаване в зрителния статус.

При 1 пациент имаше тежък епистаксис в рамките на 2 седмици след операция. Осъществи се предна носна тампонада и ревизия с цел хемостаза. Постоперативно се установи наличието на преходен инсипиден диабет при 18.2% (n=12), който в рамките на

престоя на пациентите беше с тенденция за компенсиране и всички пациенти бяха изписани с нормални стойности на кръвните електролити.

4.2.5 Времетраене на оперативната интервенция

Средната продължителност на оперативните интервенции в ендоскопската група възлезе на 113.5 ± 18.5 минути. (Фигура 32). Най-голям дял имат операциите с продължителност от 100 до 120 минути ($n=29$), следвани от оперативните интервенции с продължителност от 120 до 140 минути ($n=19$), като останалите са разпределени равномерно във времевите диапазони от 80 до 100 ($n=12$) и над 140 минути има 6 случая. Най- дългата интервенция е 170 минути, а най-късата 80 минути.



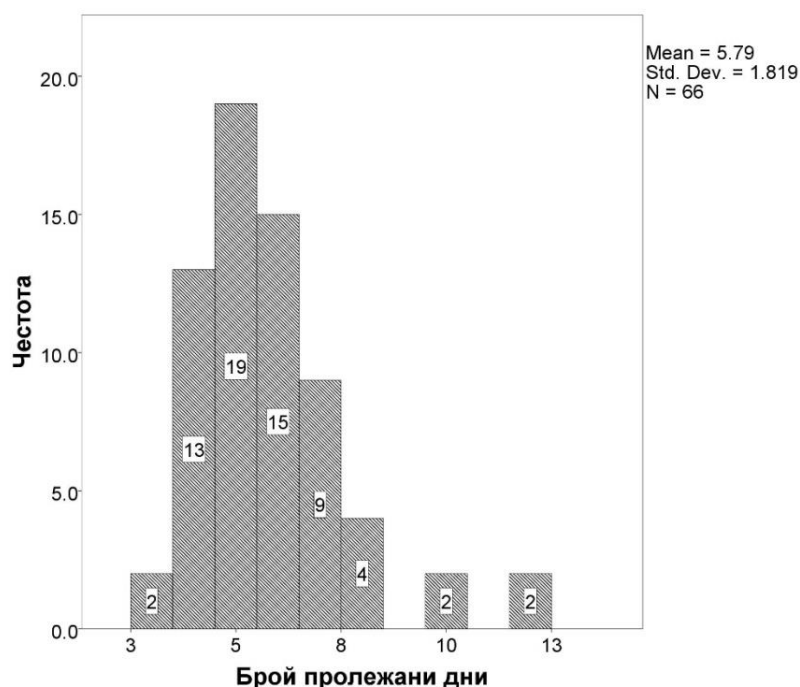
Фигура 32. Времетраене на ендоскопските оперативни интервенции в минути.

4.2.6 Продължителност на следоперативния престой в микрохирургичната група

Средната продължителност на престой в клиниката следоперативно е 5.8 ± 1.8 дни. Най-краткият престой е 3 дена, а най-дългият е 12 дни. Мнозинството от пациентите – 47 (71.2%) са изписани между 4 и 7 ден след операцията, както е показано на фигура 33.

Таблица 5. Брой пролежани дни в болница следоперативно [в дни]

	N	Вариация	Минимум	Максимум	Средна продължителност	Стандартна девиация
Времетраене	66	9	3	12	5.79	1.819



Фигура 33. Брой пролежани дни в ендоскопската група

4.2.7. Крайни резултати при пациентите от ендоскопската група

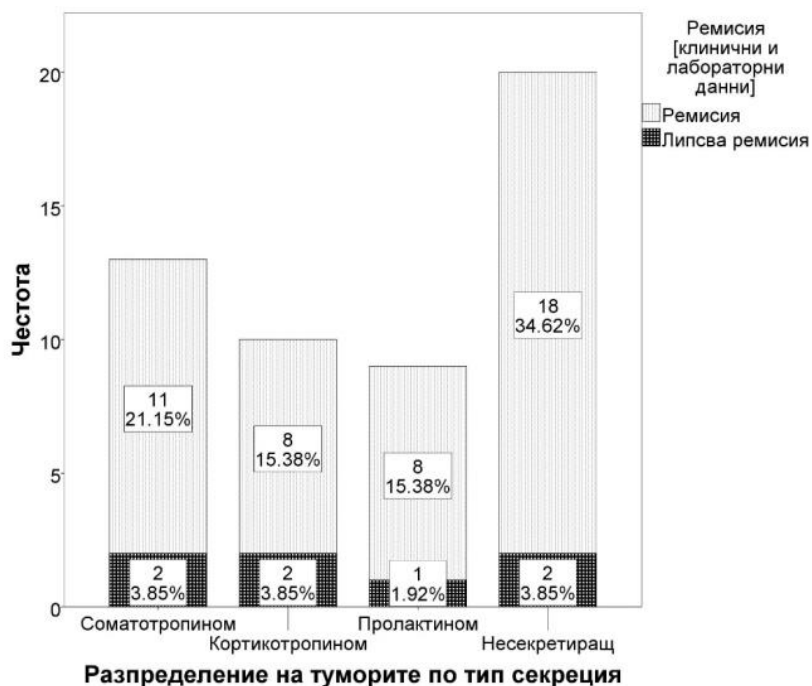
За среден период на проследяване от 12.4 ± 4.3 месецата на общата група от 66 пациенти процентът на пациентите с ендокринна ремисия, съответно без наличие на остатъчен несекретиращ аденом възлиза на 81.8%.(n=54); при останалите 18.2% се установи следоперативно персистиране на ендокринопатията, съответно резидуален тумор. Фокусирайки се върху секреторната група ХА процентът на пациентите с постигната ремисия при акромегалия беше 82.4%, при пациентите с болест на Cushing 81.8% и при болните с пролактиноми – 88.9%. (Фигура 35). При пациентите с несекреторни ХА МРТ-проследяването установи отсъствие на резидуална аденомна тъкан в 79.3%. В нито един от случаите нямаше данни за влошаване на зрението постоперативно.

При подгрупата пациенти с микроаденоми отчетохме ремисия от 88.5% (n=22), докато при макроадените относителния дял на болните в ремисия беше 78.0% (n=32)(фигура 36).

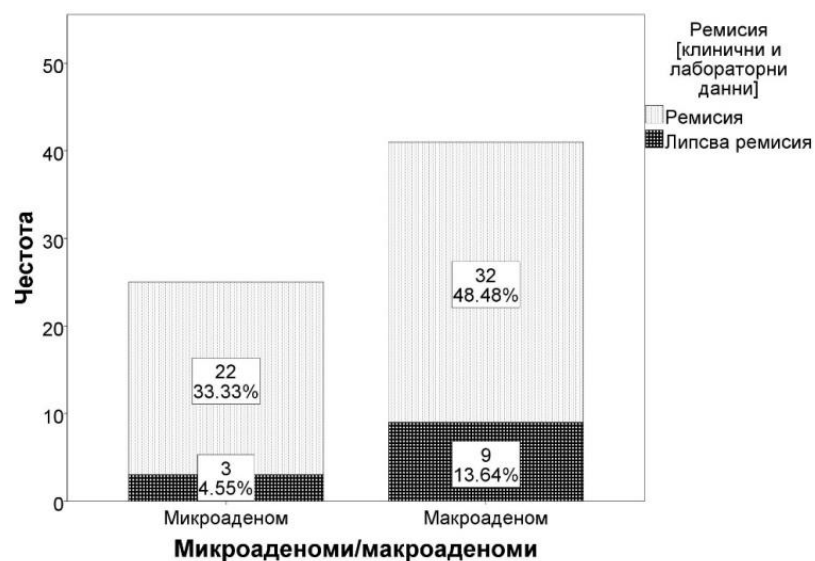
При общия контингент пациенти с новооткрит ХА, оперирани за първи път (n=52) постигнахме ремисия в 86.5% (n=41) от случаите. При подгрупата от пациенти с акромегалия беше постигната ендокринологична ремисия в 84.6% (n=71). При кортикотропиномите се постигна ремисия от 80% (n=8). При групата с несекретиращи ХА тотална туморна ексцизия установихме в 90% (n=18), докато при 10% (n=2) (фигура 37).

При микроадените, оперирани за първи път – с ендокринна ремисия бяха 86.4% (n=19), докато при макроадените съотношението беше 86.67% (n=26) към 13.33% (n=4) (фигура 18). При 9 пациента с реоперация се постигнаха стойности на ремисия от 64.3%. При 12.1% от пациентите се установи наличие на частичен постоперативен хипопитуитаризъм.

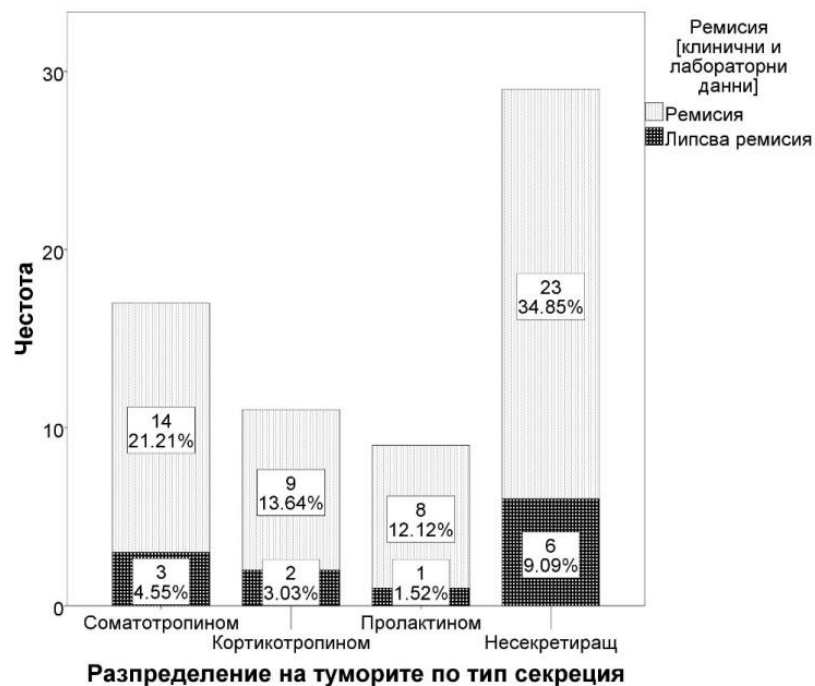
При сравнение на резултатите при групите пациенти, оперирани посредством монопортален или бипортален едноназален трансфеноидален достъп се установиха сходни нива на ремисия, като при монопорталния достъп е 78.79%, а при бипорталния 84.85% (Фигура 38).



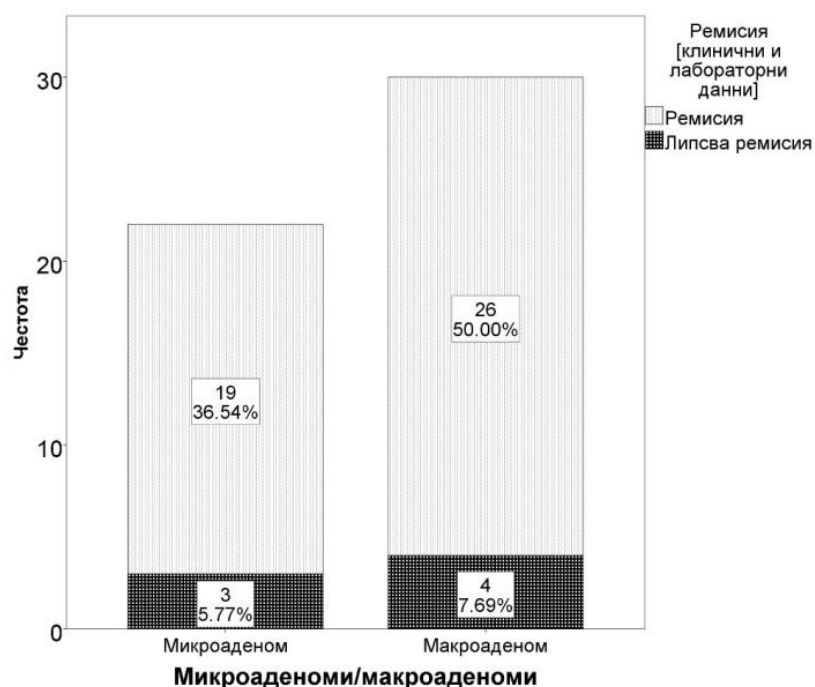
Фигура 34. Разпределение на относителния на ремисия/персистиране според типа секреторин ХА



Фигура 35. Разпределение на болните с ремисия/ без ремисия при микро- и макроаденоми



Фигура 36. Разпределение на пациентите с ремисия/персистиране според типа секреторен ХА (първа операция)

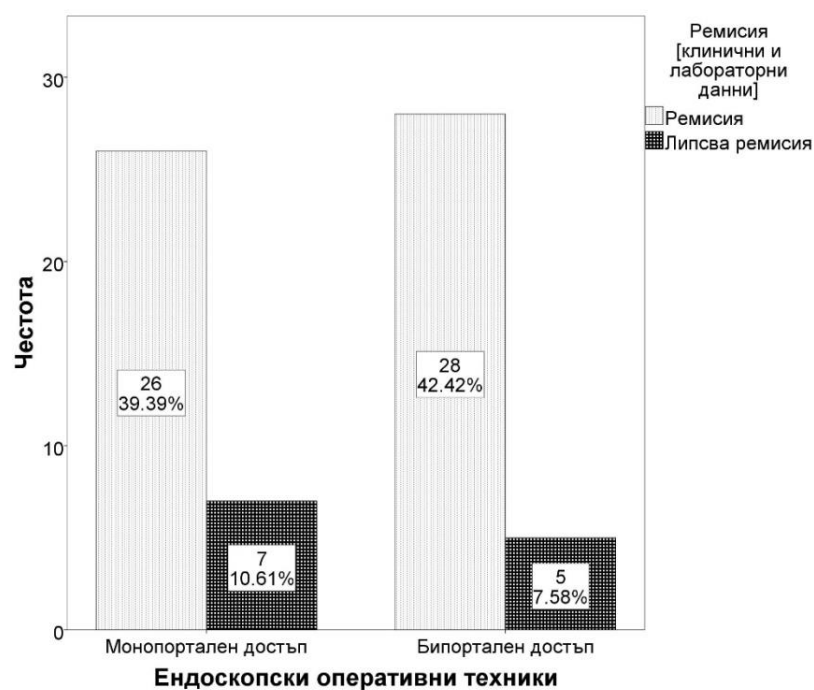


Фигура 37. Разпределение на пациентите с ремисия/ без ремисия при микро- и макроаденоми (първа операция)

На таблица 6 са изнесени обобщените данни на ендокринологичния и онкологичен резултат в групата пациенти, оперирани с микрохирургия.

Таблица 6. Нива на ремисия при лечението на ХА посредством ендоскопски достъп					
	N	Ремисия (n)	Ремисия (%)	Без ремисия (n)	Без ремисия (%)
Общо ХА	66	54	81.82%	12	18.18%
Пролактиноми	9	8	88.89%	1	11.11%
Кортикотропиноми	11	9	81.82%	2	18.18%
Соматотрипиноми	17	14	82.35%	3	17.65%
Несекретиращи	29	23	79.31%	6	20.69%
Микроаденоми	25	22	88%	3	4.55%
Макроаденоми	41	32	78.05%	9	21.95%
Общо ХА ПО	52	45	86.53%	7	13.47%
Пролактиноми ПО	9	8	88.89%	1	11.11%
Кортикотропиноми ПО	10	8	80%	2	20%
Соматотрипиноми ПО	13	11	84.62%	2	15.38%
Несекретиращи ПО	20	18	90%	2	10%
Микроаденоми ПО	22	19	86.36%	3	13.64%
Макроаденоми ПО	30	26	86.67%	4	13.33%
Общо ХА РЕ	14	9	64.29%	4	35.71%

*ПО – първа операция; РЕ - реоперация



Фигура 38. Разпределение на ремисия/ без ремисия при монопортален и бипортален ендоскопски достъп.

4.3. Сравнителен анализ на резултатите в ендоскопската и микроскопската група пациенти

4.3.1 Сравнителен анализ на изходните данни в двете групи

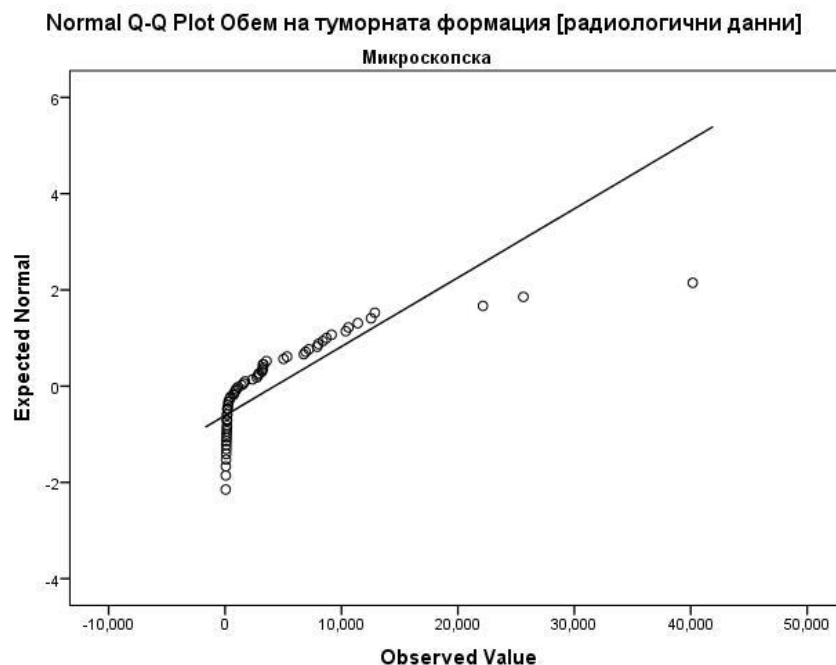
Сравнението между двете основни оперативни техники изисква кохерентност на двете изследвани групи по отношение на основни параметри, които да дадат акуратна база за сравнение. Осъществихме сравнение по следните критерии (таблица 7): обем на ХА в двете групи, разпределение по тип секречия, наличие на инвазия към кавернозните синуси, както разпределението на пациентите постъпващи за реоперативно лечение и др.

Таблица 7. Изходни демографско-клинични данни при ЕЕТ и МЕТ групите.

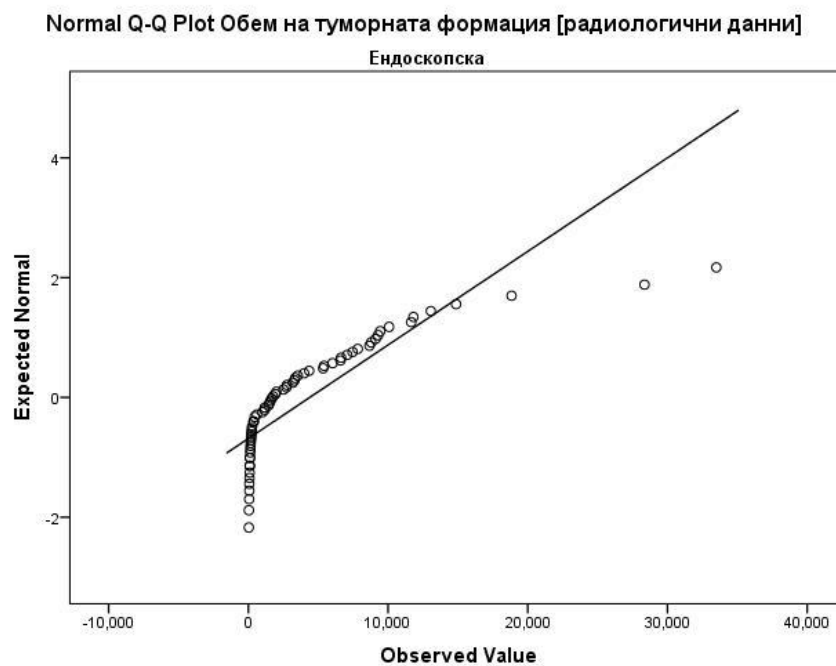
ФАКТОР	Ендоскопска група (66)	Микроскопска група (62)
Пол		
♂	n=25 (37.9%)	n=29 (46.8%)
♀	n=41 (62.1%)	n=33 (53.2%)
Средна възраст при диагностициране	49.4 ± 15.0	47.9 ± 15.7

Средни нива на хормонален екскрес		
Акромегалия		
IGF-1	75.9 nmol/l	93.4 nmol/l
Болест на Cushing		
24h UFC	1068.8 nmol/l	1095.6 nmol/l
ACTH	15.1 pmol/l	16.9 pmol/l
1mg DST	406.2 nmol/l	370.8 nmol/l
Пролактиноми		
Пролактин	3119.1 mU/l	2642.2 mU/l
Ко-морбидност		
Артериална хипертония		
Захарен диабет	n=43 (65.1%)	n=39 (62.9%)
Депресия	n=21 (31.8%)	n=18 (29%)
	n=3 (4.5%)	n=3 (4.5%)
Зрителни разстройства		
Дефект в зрителната острота	n=26 (39.4%)	n=26 (39.4%)
Дефект в зрителните полета	n=35 (53%)	n=35 (53%)
Предоперативна хипофизна недостатъчност		
	n=19 (28.8%)	n=17 (27.4%)
Панхипопитуитаризъм		
	n=5 (21.2%)	n=2 (3.2%)
Парциален хипопитуитаризъм		
	n=14 (7.6%)	n=15 (24.2%)
Размер на аденома		
Микроаденоми	n=25 (37.9%)	n=26 (41.9%)
Макроаденоми	n=41 (62.1%)	n=36 (58.1%)
Обем в мм ³	4391	4248.6
Апоплексия		
	n=5 (7.6%)	n=7 (11.3%)
Инвазивни аденоми		
	n=14 (21.2%)	n=13 (20.9%)
Проследяване		
	12.4±4.3	13.5±5.4

ХА от ендоскопската (n=66) и микроскопската група (n=62) ХА имаха размери със сходни средни обеми съответно $4391.0 \pm 6400.6 \text{ мм}^3$ и $4248.6 \pm 6985.4 \text{ мм}^3$. Осъществи се Independent-samples t-test между двете групи, като беше покрито условието на теста на Levene за еднаквост на вариациите между двете групи ($p=0.883$), който потвърди хипотезата, че няма статистически значима разлика между обемите на туморите в двете групи ($p=0.904$) (фигура 39 и 40).



Фигура 39. Normal Q-Q Plot на обема на ХА в микроскопската група

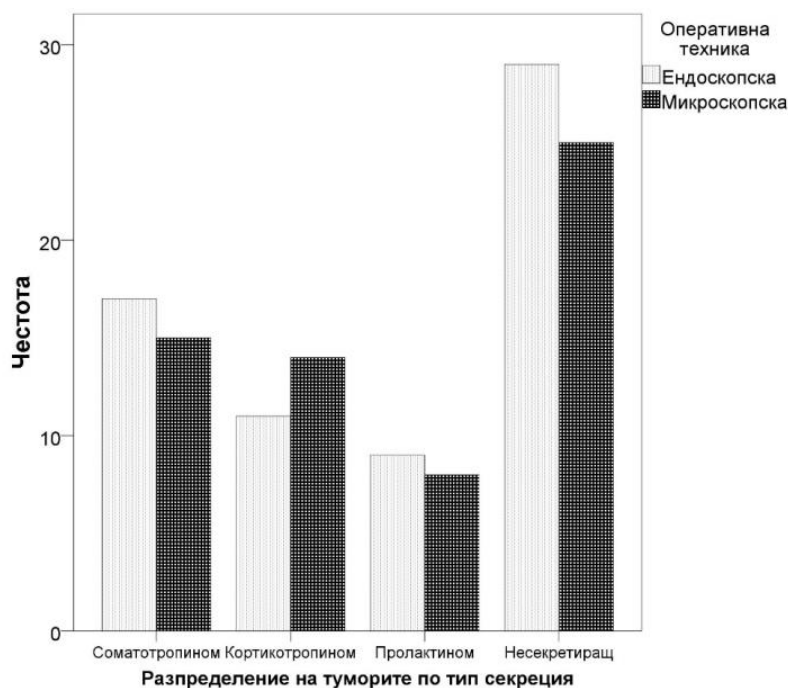


Фигура 40. Normal Q-Q Plot на обема на ХА в ендоскопската група

Средната възраст при ендоскопската група е 49.4 ± 15.0 години, а при микроскопската е 47.9 ± 15.7 години. Осъществи се Independent-samples t-test за сравнение между двете групи, като беше покрито условието на теста на Levene за еднаквост на вариациите между

двете групи ($p=0.385$). В резултат беше потвърдена хипотезата, че няма статистически значима разлика между възрастта на двете групи ($p=0.572$).

Осъществихме кростабулация и метода Chi-квадрат за корелация между вида оперативната интервенция и вида на ХА в зависимост от секрецията. Нямаше статистическа значима разлика между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=0.869$) (фигура 41). Не се установиха статистически значими разлики между двете групи и по отношение на наличието на предходна операция, използвайки отново Chi-квадрат ($p=0.621$). Сравнението по отношение на наличието на инвазивност преценено по скалата на Knosp, също не показва статистическа сигнификантна разлика ($p=0.972$) между двете групи.



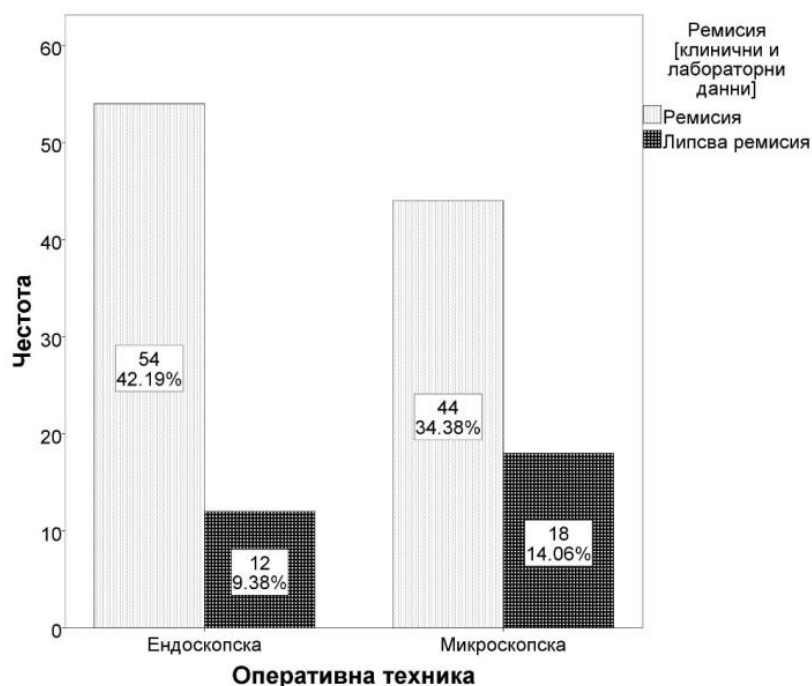
Фигура 41. Разпределение на ХА в зависимост от секреция в ендоскопска спрямо микроскопска група.

4.3.2. Сравнителен статистически анализ на крайните резултати в двете групи

В микроскопската група се постигна ендокринна ремисия в 71.0% от случаите, докато в ендоскопската същата беше 81.8%. Осъществихме кростабулация и метода Chi-Square за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=0.148$, Pearson Chi-Square=2.097) (таблица 8)(фигура 42). След изваждане на пациентите с реоперации, проведеният Chi-

Square не показва статистическа значима разлика ($p=0.279$). При реоперациите също нямаше сигнификантна разлика ($p=0.165$ Chi-Square).

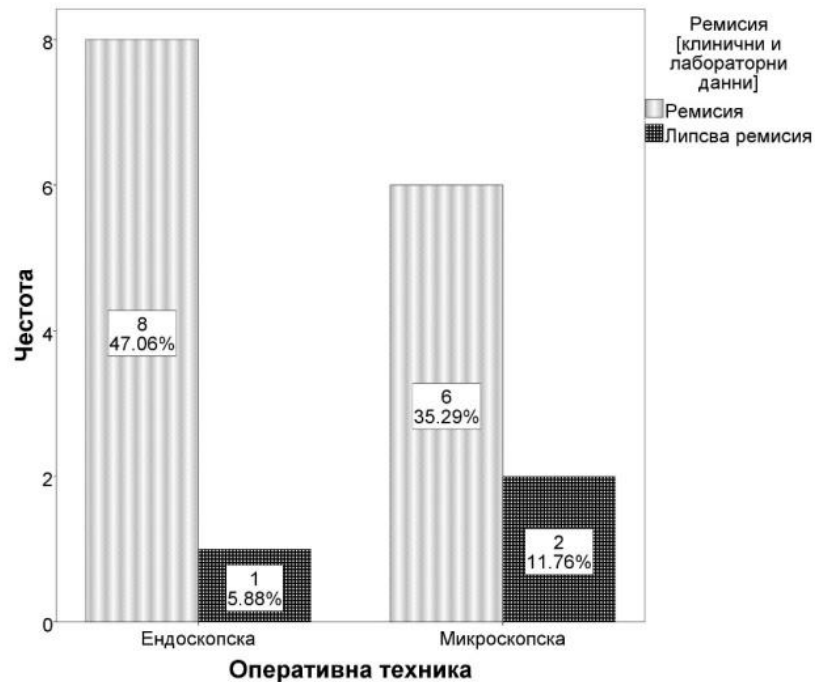
Таблица 8. Chi-квадрат тест за корелация между оперативна методика и наличие на ремисия			
	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.097 ^a	1	.148
Likelihood Ratio	2.105	1	.215
N of Valid Cases	128		



Фигура 42. Сравнителна графика на постигнатата ремисия при ендоскопска и микроскопска група.

4.3.2.1 Сравнителен статистически анализ на резултатите при контингента пациенти с пролактиноми

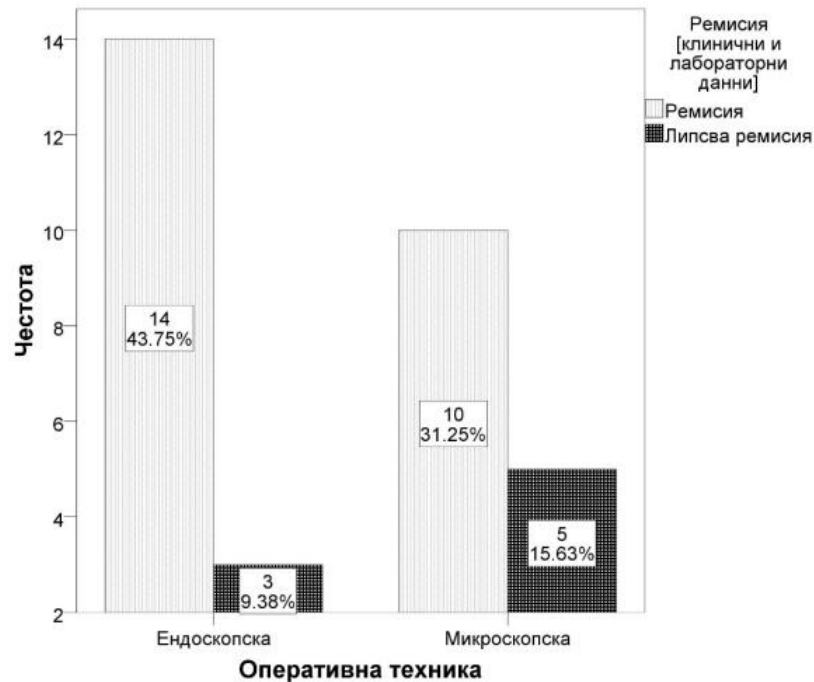
В микроскопската група се постигна ремисия при пролактиномите в 75% от случаите, докато в ендоскопската се постигнаха нива на ремисия от 88.9%. Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Не приложихме теста Chi-Square, защото част от подгрупите са с под пет случая. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=0.576$) (фигура 43).



Фигура 43. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска техника при пациентите с пролактиноми

4.3.2.2. Сравнителен статистически анализ на резултатите при контингента болни с акромегалия

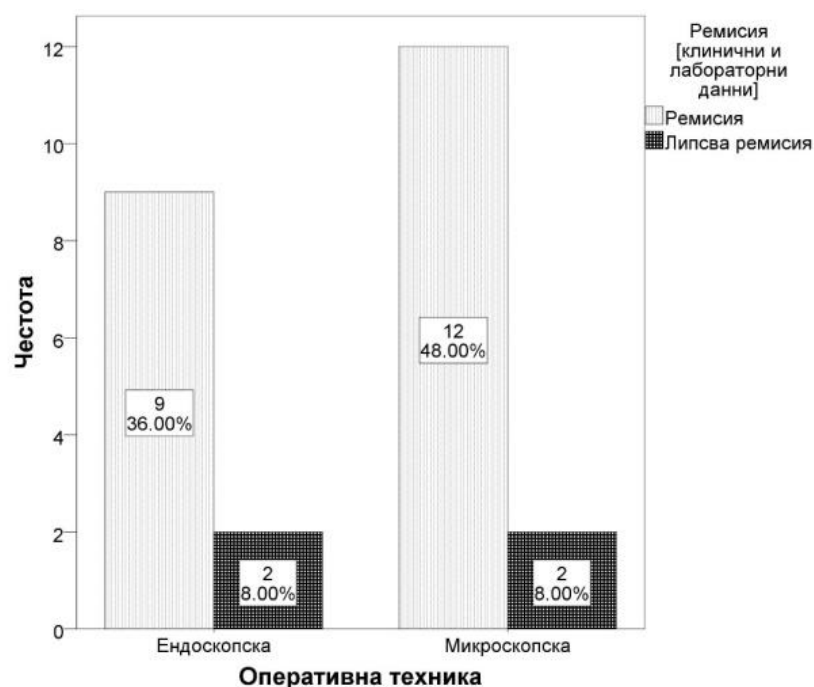
В микроскопската група се постигна ремисия при в 66.7% от случаите, докато в ендоскопската се постигнаха нива на ремисия от 82.4%. Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=0.423$) (фигура 44). След изключване на пациентите с предишна операция, повторихме теста на Fisher ($p=1.000$) – без данни за статистическа зависимост.



Фигура 44. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска техника при пациентите със соматотропиноми

4.3.2.3. Сравнителен статистически анализ на резултатите на контингента с кортикотропиноми

В микроскопската група се постигна ремисия в 85.7% от случаите, докато в ендоскопската нивата на ремисия достигнаха 81.8% (фигура 45). Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=1.000$). След изключване на пациентите с предишна операция, повторихме теста на Fisher ($p=1.000$) – без данни за статистическа сигнификантност.



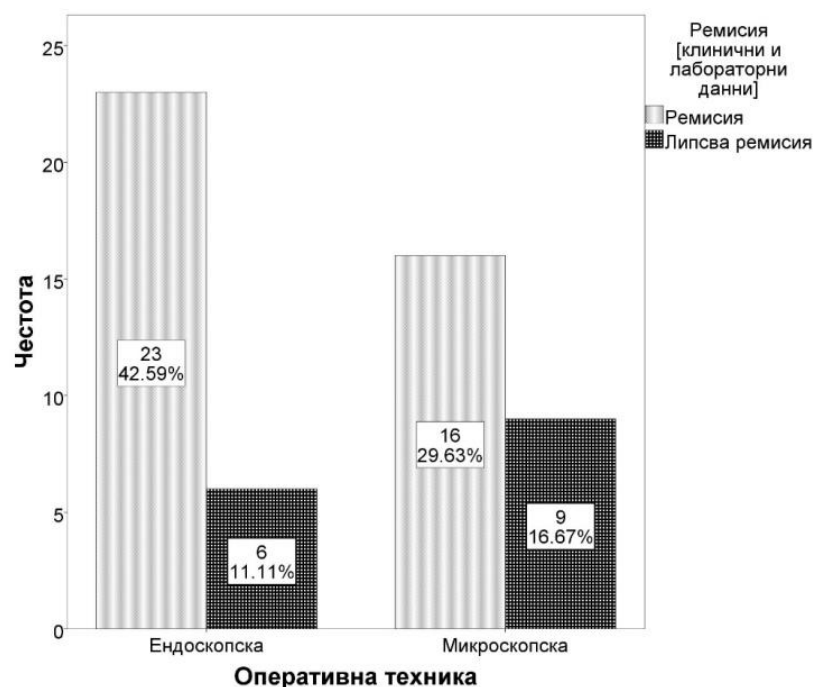
Фигура 45. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска група при пациентите с болест на Cushing

4.3.2.4. Сравнителен статистически анализ на резултатите при групата пациенти с несекретиращи ХА

В микроскопската група се постигна ремисия в 64.0% от случаите, докато в ендоскопската този процент беше 79.3%. Осъществихме кростабулация и метода Chi-Square за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=0.210$, Pearson Chi-Square = 1.569) (таблица 9) (фигура 46). След изваждане на пациентите с реоперации, проведеният Fisher тест не показва статистическа значима разлика ($p=0.407$)

Таблица 9. Chi-квадрат тест за корелация между оперативна методика и наличие на ремисия при несекретиращи аденоми

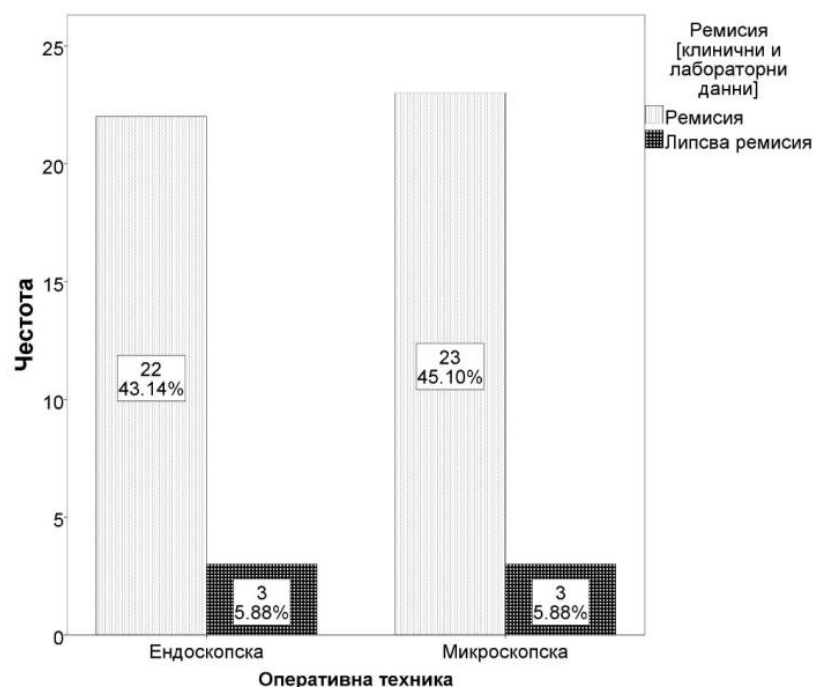
	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.569 ^a	1	.210
Likelihood Ratio	1.571	1	.210
N of Valid Cases	54		



Фигура 46. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска методика при пациенти с несекретиращи ХА

4.3.2.5. Сравнителен статистически анализ на резултатите при пациенти с микроаденоми

В микроскопската група се постигна ремисия в 88.5% от случаите, а в ендоскопската – 88.0%. Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=1.000$) (фигура 47). След изключване на пациентите с предишна операция, повторихме теста на Fisher ($p=1.000$) – без данни за статистическа зависимост.



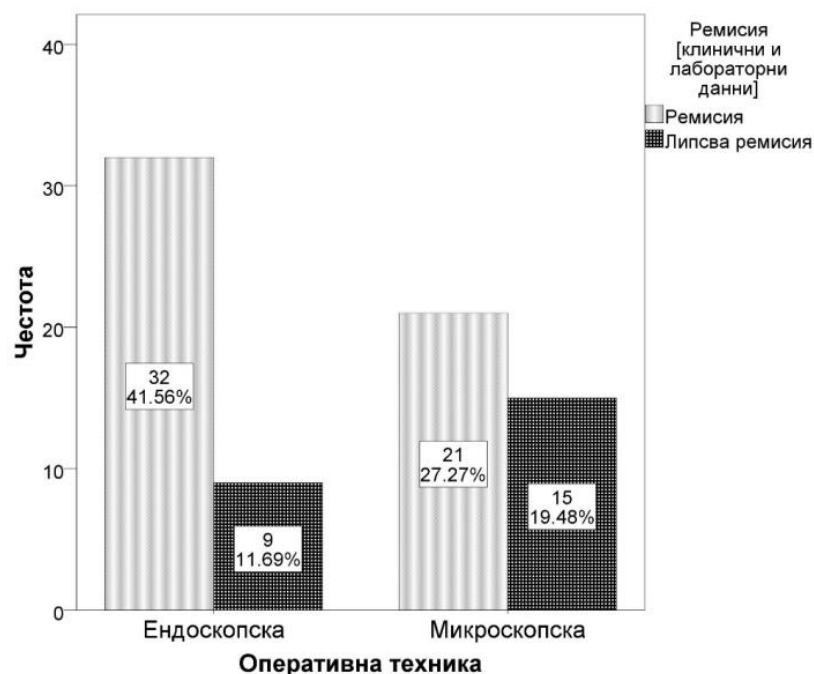
Фигура 47. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска група при макроаденомите

4.3.2.6. Сравнителен статистически анализ на резултатите при болни с макроаденоми

В микроскопската група се постигна ремисия в 58.3% от случаите, а в ендоскопската – 78.1%. Осъществихме кростабулация и метода Chi-Square за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Получената стойност е много близка до прага на статистическа сигнификантност от 0.05 със статистическа сигнификантност от $p=0.062$, Pearson Chi-Square = 3.473. (таблица 10) (фигура 48). След изваждане на пациентите с реоперации, проведеният Chi-Square не показва статистическа значима разлика ($p=0.113$, Pearson Chi-Square = 2.515)

Таблица 10. Chi-квадрат тест за корелация между оперативна методика и наличие на ремисия при макроаденомите

	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.474 ^a	1	.062
Likelihood Ratio	3.491	1	.062
N of Valid Cases	77		



Фигура 48. Сравнителна графика на постигнатата ремисия при ендоскопска и микроскопска група при макроаденомите

Отделно взехме за сравнение и пациентите с макроаденоми със сагитален или коронарен диаметър ≤ 40 мм. Осъществихме отново кростабулация и Chi-Square за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Получената стойност е със статистическа сигнификантност от $p=0.043$ и Pearson Chi-Square = 4.094. (таблица 11)

Таблица 11. Chi-квадрат тест за корелация между оперативна методика и наличие на ремисия при макроаденомите без гигантските аденоми с диаметър над 40мм.

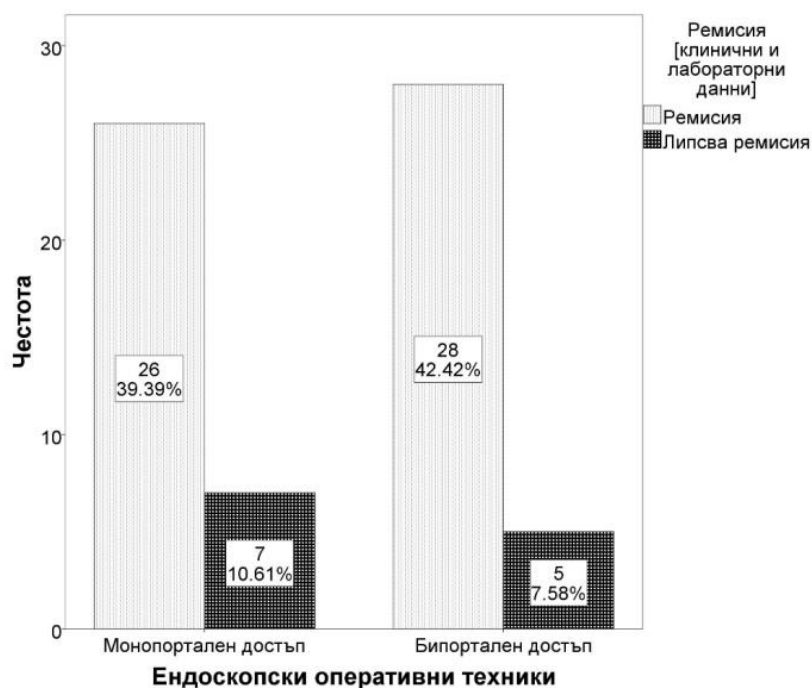
	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.094 ^a	1	.043
Likelihood Ratio	4.136	1	.042
N of Valid Cases	71		

Допълнително проучихме фактора „сагитална височина на макроаденома“, която определихме, като най-големия диаметър на аденома в сагиталната равнина при образното изследване за сигнификантност по отношение на изхода с ремисия или персистиране. След измерване на сагиталните размери установихме, че при аденомите с височина от 10 до 40 мм има статистическа значима разлика между двете хирургически групи от $p=0.048$ в полза

на ендоскопската. Същата статистическа зависимост намерихме и в подгрупата от 30 до 40 мм ($p=0.048$). Тази зависимост се потвърждава и в групата от 20 до 40мм, ($p=0.047$), но не и в подгрупата със сагитална височина от 20 до 30мм ($p=0.103$). В групата с гигантски ХА над 40 мм също не се откри статистическа значима разлика.

4.3.2.7 Сравнителен статистически анализ на резултатите между монопорталния и бипортален достъп

Сравняването на двете техники в рамките на настоящото проучване има своите слабости, касаещи основно критериите за селекция на пациенти в едната или друга оперативна група. В много от случаите решението кой метод да се използва на един от двата метода е взето експ-темпо по време на операцията в зависимост от необходимостта да се премине към „техника на четири ръце“ с оглед особеностите на тумора. Осъществихме кростабулация и метода Chi-Square за корелация между вида оперативна техника и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между двете техники ($p=0.523$, Pearson Chi-Square = 0.407) (фигура 49).

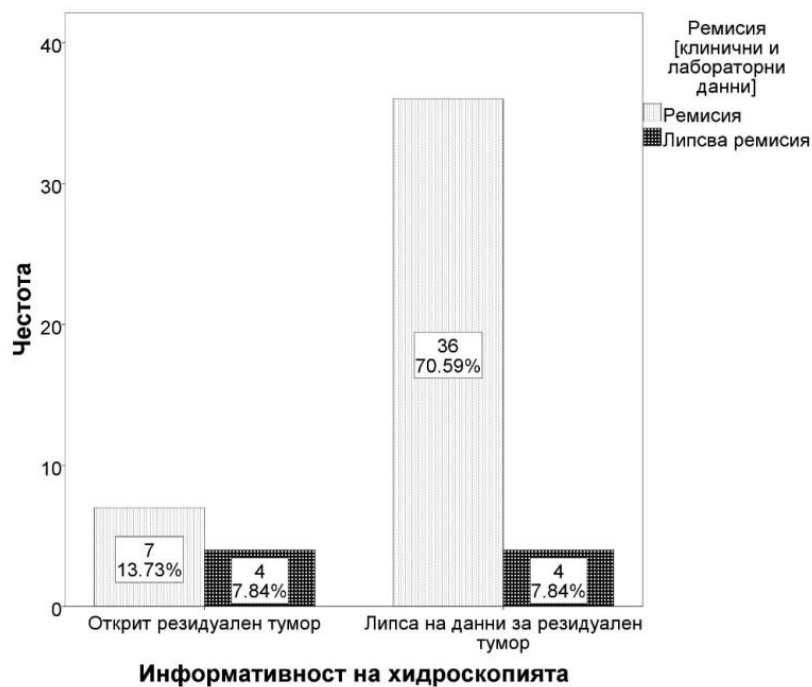


Фигура 49. Сравнителна графика на постигнатата ремисия при монопортален и бипортален ендоскопски достъп.

4.3.3 Оценка на диагностичния потенциал на хидроскопията като фактор за постигане на ремисия и хирургически радикализъм

Методиката използвахме при 51 ендоскопски оперативни интервенции. Установихме разлика в изхода с постигане на ремисия, а именно при 84.3% от групата с хидроскопия срещу 73.3% при операциите без хидроскопия (фигура 50), чиято статистическа сигнификантност обаче не беше потвърдена ($p=0.332$, Pearson Chi-Square = 0.939).

За да оценим по-детайлно диагностичната стойност на този метод по време на операцията съпоставихме информацията, която сме получили от хидроскопията (наличие или липса на резидуален тумор) с постигнатия краен резултат (наличие или отсъствие на ремисия). Установихме статистическа значима разлика между двете двойки категории има ($p=0.033$, Pearson Chi-Square = 4.534). При откриване на резидуален тумор по време на хидроскопията ремисията при тези случаи беше 63.4%, а при случаите, когато не е открит резидуален тумор по време на хидроскопията – 90.0% (фигура 50).

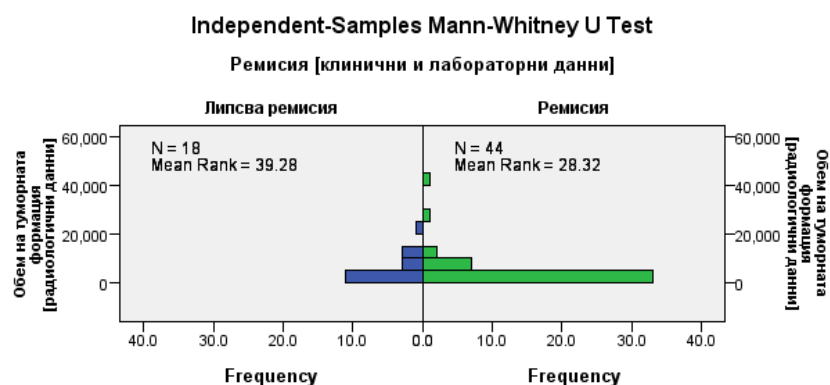


Фигура 50. Информацията от хидроскопията интраоперативно и наличието на ремисия.

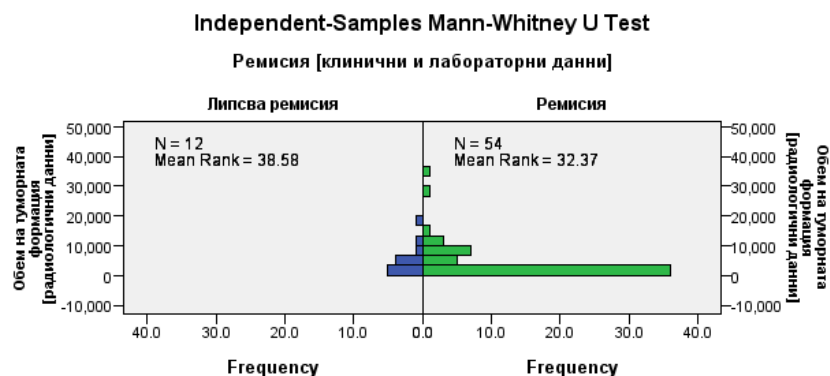
4.3.4 Влияние на фактора „размер на ХА“ върху честотата на следоперативна ремисия в микроскопската и ендоскопска групи.

При анализа на корелацията между обем на туморната формация и наличието на ремисия (непараметричен тест Mann-Whitney U) търсихме да докажем, дали има разлики в дистрибуцията на фактора „размер на ХА“ сред категориите ХА с ремисия и ХА без ремисия. В микроскопската група имаше статистически значима разлика между разпределението на ремисиите спрямо обема на ХА ($p=0.030$) (фигура 51), докато в ендоскопската група дистрибуцията на обема на ХА сред двете категории беше еднаква ($p=0.310$) (фигура 52).

Допълнително осъществихме кростабулация и метода Chi-Square за корелация между категориите „микроаденоми/макроаденоми“ и постигането на ремисия. В микроскопската група имаше статистически значима разлика със сигнификантност $p=0.010$ и Pearson Chi-Square = 6.651, докато при ендоскопската група нямаше статистически сигнификантна зависимост ($p=0.309$ и Pearson Chi-Square = 1.034).



Фигура 51. Наличие на корелация между дистрибуцията на обема на ХА и разпределението сред ремисиите



Фигура 52. Липса статистически значима корелация между дистрибуцията на обема на ХА и разпределението сред ремисиите

4.3.5 Влияние на фактора „извазивност“ на тумора върху честотата на ремисия в микроскопската и ендоскопска група.

Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между инвазивността, оценена по скалата на Knosp и постигането на ремисия като краен изход от оперативното лечение. При инвазивни тумори с Knosp по-голямо от 0 имаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното лечение между ендоскопската и микроскопската оперативна техника ($p=0.025$) в полза на ендоскопската техника.

4.3.6 Сравнителен анализ между периоперативните усложнения в двете хирургически групи

Сравнихме всички периоперативни усложнения при двете групи. Прави впечатление по-високия процент на назоликворея и постоперативен преходен инсипиден диабет в ендоскопската група без тази разлика да достигне ниво на статистическа статистическа значимост (таблица 12) ($p>0.05$, Chi-квадрат и Fisher exact тест).

Таблица 12. Сравнителна таблица между периоперативните усложнения в двете групи

	MET (n)	MET (%)	EET (n)	EET (%)
Назоликворея	5	8.06	7	10.6
Тежък епистаксис	1	1.6	1	1.5
Преходен инсипиден диабет	10	16.12	12	18.18
Постоянен инсипиден диабет	-	-	1	1.5

Менингит (овладян)	1	1.6	-	-
Смърт	0	0	0	0
Постоперативен хипопитуитаризъм	7	11.29	8	12.12
Лацерация на каротис интерна	1	1.6	1	1.5

4.3.7 Сравнителен статистически анализ между времетраенето на оперативната интервенция в двете групи

Осъществи се Independent-samples t-test между двете групи, като беше покрито условието на теста на Levene за еднаквост на вариациите между двете групи ($p=0.200$). Тестът потвърди хипотезата, че има статистически значима разлика между времената, необходими за извършване на микроскопска (86.8 ± 21.3 мин.) и ендоскопска (113 ± 18.5 мин.) интервенции, ($p < 0.0001$).

4.3.8 Сравнителен статистически анализ при постоперативния престой

Средният постоперативен престой в микроскопската група възлиза на 6.3 ± 2.2 денонощия срещу 5.8 ± 1.8 денонощия при ендоскопската група. При еднаквост на вариациите между двете групи по Levene ($p=0.278$) статистическият анализ не доказва сигнификантност на разликата ($p=0.122$, Independent-samples t-test).

4.4 Резюме на резултатите от настоящото проучване

1. Ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия при хипофизни аденоми е хирургически метод, който предоставя сходни нива на ремисия и ексцизия на хипофизните аденоми. Разглеждайки всички аденоми се постигна средна ремисия от 81.82% при ЕЕТ групата и 70.97% ($p > 0.05$).

2. В групата на секреториращите ХА не се забеляза статистическа сигнификантна разлика между двата оперативни метода по отношение на ремисията. В субгрупите соматотропиноми, пролактиноми и кортикотропиноми, също нямаше статистически значима разлика между двата метода ($p > 0.05$).

3. В групата на несекретиращите ХА се отчете по-висок процент ремисии в ендоскопската група, но липсваше статистически значима разлика между двете групи ($p>0.05$).

4. Сравнителният анализ при хирургичния резултат при секретиращи и несекретиращи микроаденоми не показва разлика в двете групи ($p>0.05$).

5. Сравнителният анализ на хирургичните резултати в групата на макроаденомите показва разлика в относителния дял на ремисии в полза на ендоскопската група с 19.72%, но без статистическа значима разлика ($p=0.062$). В групата на макроаденоми без гигантските макроаденоми се установи статистически сигнификантна разлика по отношение на ремисиите в двете групи в полза на ендоскопския достъп ($p<0.05$).

6. В групата на инвазивните аденоми се отчетеха статистически значими по-високи нива на ремисия и нива на ексцизия при ендоскопската група ($p<0.05$).

7. Обемният анализ в микроскопската група показва, че има статистически сигнификантна разлика в ремисиите между микроаденомите и макроаденомите ($p<0.05$), както и че с нарастване на обема на туморната формация нивата на ремисия намаляват ($p<0.05$).

8. Обемният анализ в ендоскопската група показва, че няма статистически сигнификантна разлика в ремисиите между микроаденомите и макроаденомите ($p>0.05$), както и че с нарастване на обема на туморната формация нивата на ремисия не се променят ($p>0.05$).

9. По отношение на интраоперативните и постоперативни усложнения не се откри статистически сигнификантна разлика между двете групи ($p>0.05$). Въпреки това може да се отбележи по-високия процент на назоликвореи при ендоскопската група.

10. Ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия има статистически значима по-дълга продължителност спрямо микроскопската група ($p < 0.05$).

11. По отношение на постоперативния престой в болницата не се установи статистически значима разлика между двете групи ($p > 0.05$).

12. Хидроскопията е безопасен метод, който не се свързва с допълнителен оперативен риск, който има доказана статистически значима интраоперативна диагностична стойност ($p < 0.05$).

5. Дискусия

В резултат на нашето проучване установихме достоверни данни за предимствата и недостатъците на ендоскопската трансфеноидална хирургия. Прилагайки чиста ендоскопската техника постигнахме сравними ендокринологични и онкологични резултати при лечението на хипофизните аденоми. В рамките на някои от субгрупите забелязахме определение тенденции и статистически значими разлики в полза на ендоскопската хирургия.

В настоящия момент златният хирургичен стандарт за лечение на хипофизни аденоми се състои в микроскопския трансфеноидален достъп и в ендоскопския трансфеноидален достъп. Въпреки това въпросът, кой от двата метода е по-добър, остава спорен, тъй като в световната литература липсва независимо проспективно рандомизирано мултицентрично контролирано изследване, което да направи ясна сравнителна оценка за изхода от двата оперативни подхода [155].

През последните две десетилетия много изследователи са се опитали да отговорят еднозначно на този въпрос. За целите на тази дискусия и за целите да сравним резултатите от настоящия дисертационен труд с тези описани в световната литература, се осъществи систематично търсене в електронната база данни PubMed, като събрахме публикации, които включваха резултати от серии пациенти оперирани посредством микроскопски или ендоскопски метод от една институция, мета-анализи и други. От тази база данни събрахме информация относно нивата на резекция на хипофизните аденоми, ендокринологична ремисия, интраоперативни и постоперативни компликации.

Обсъждане на изхода при хирургично лечение на ХА посредством микроскопски и ендоскопски метод.

Един от големите метаанализи е на Ammirati, включва в себе си 5643 пациента от 38 студии. Осем от тези студии са директно сравняване на микроскопската с ендоскопската хирургия, като само една от тези студии е проспективна и рандомизирана, но съдържа само

20 пациента, като други две студии нямат проследяване и резекцията на ХА е оценена интраоперативно. В 8 от изследваните студии липсват данни за големината на хипофизните аденоми. В анализа не се установяват статистически сигнификантни разлики между микроскопската и ендоскопската група освен в лацерациите на вътрешната каротидна артерия [24]. Ammirati коментира и излезлите до този момент метаанализи на Goudakos, Rottenberg и Strychowsky, които съдържат 812, 549 и 687 пациента съответно [100, 180, 196].

Друго голямо изследване от 2017 е публикуваният в *Acta Neurochirurgica* от Almutairi и колеги метаанализ, обхващащ 8257 пациента с питуитарни аденоми, като разглежда постигната тотална ексцизия на туморната формация и разделя ХА на секретирани и несекретирани. Студията съобщава за статистическа сигнификантна разлика между микроскопската и ендоскопската хирургия, като при ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия съобщава средна тотална ексцизия от 74% срещу 66.6% при микроскопската хирургия. Разлика от около 10% се наблюдава и в настоящето проучване, като предимството се изразява 10.85%. В нашата серия обаче не се наблюдава статистически значима разлика в резултатите, феномен, който е описан и от Ammirati. В друг метаанализ Gao също съобщава за по-висок процент на тотална ексцизия с разлика от 17% в полза на ендоскопската група [22].

Последното голямо ревю и метаанализ, публикувано в *World Neurosurgery* е от 2017. Li и съавтори поставя въпроса за начина, по който са провеждани по-старите метанализи, като включва в своето изследване само студии, които сравняват директно микроскопската срещу ендоскопската. Li изразява мнението, че студията, проведена от Ammirati, включва само 8 студии, които сравняват микроскопската с ендоскопската хирургия. В метаанализа се отбелязва, че ендоскопската техника води до средно с 52% повече тотална ексцизия на ХА [96, 147].

Li доказва, че студиите преди 2010 има статистически по-ниски нива на тотална резекция спрямо тези след 2010. Отбелязването на повишаване на резултатите спрямо тези преди 2010 несъмнено е свързано с натрупването на опит в ендоскопската хирургия, усъвършенстване на техниката и инструментариума (таблица 13).

Таблица 13. Проучвания на сравнения на ендоскопска с микроскопска хирургия.						
Проучване	N	Вид на исследването	Година	Вид ХА	ЕЕТСА % тотална резекция	МЕТСА % тотална резекция
Almatuiri	8257	Метанализ	2017	ХА	74 (средно)	66.4 (средно)
				Секретиращи ХА	75.8 (средно)	75.6 (средно)
				Несекретиращи ХА	71 (средно)	60.7 (средно)
Ammirati	5643	Метаанализ	2012	ХА	64.37-83%	57.62-70.98
Li	2272	Метаанализ	2017	ХА	+52% по-голяма ексцизия спрямо МЕТСА	
Gao	1014	Метаанализ	2014	ХА	71.8	58
Zaidi	135	Ретроспективно	2015	ХА	78.2	81.3
Messerer	164	Ретроспективно	2011	Несекретиращи ХА	74	50
D'Haens	120	Ретроспективно	2009	ХА	78	54
Gao	105	Ретроспективно	2016	Секретиращи ХА	81.7	62.2
Guodong	247	Ретроспективно	2016	Секретиращи ХА	77.9	76.7
Cappabianca	30	Ретроспективно	1999	ХА	90	70
Atkinson	42	Ретроспективно	2008	ХА	100	100
Higgins	41	Ретроспективно		ХА	87.5	80
Настоящо проучване	128	Проспективно	2018	ХА	81.82	70.97

Секретиращи хипофизни аденоми

Almutairi в своя метаанализ не намира статистически значима разлика при секретериращите аденоми в рамките на тоталната ексцизия на ХА. Това се потвърждава и от другите метанализи, които изследват този показател. Изследванията от настоящия труд потвърждават тази зависимост, като не се отчита статистическа значима разлика в ремисиите между ендоскопската и микроскопската група ($p=0.386$). Тази зависимост се вижда още по-силно при кортикотропиномите, при които няма статистическа значимост между наличието на ремисия спрямо избрания хирургичен метод. $p=1.000$. Hofstetter съобщава за 75.6% ремисия при всички секретериращи, лекувани с ендоскопски ендоназален достъп, като постигната ремисия при пролактиномите е 74.3%, при кортикотроминомите 72.3% и 78.8% при соматотропиномите [111]. Авторът съобщава за висок процент на инвазивност в групата над 20%. Интересен факт е сравнително ниското ниво на ендокринологична ремисия при болните с Cushing, които са били с микроаденоми 54.5%, като процентът на ремисии при микроадените по-малки от 5мм е 50%, а при тези които са оперирани по ендокринологична диагноза без данни за аденом на МРТ – 40%. При адените над 5мм се съобщава 100% ремисия.

В метаанализ от 2017г. Qiao прави сравнение между резултатите от ендоскопска и микроскопска хирургия, като в него са включени 1670 възрастни пациента от 24 кохорти. Една от слабостите на изследването, както при всеки метанализ е наличието на вариациите в критериите за болест и ремисия. В цялата група се отчитат близки нива на ремисия – 79.7% срещу 76.9% в микроскопската. Прави впечатление големият процент на макроаденоми в двете групи (37.2% и 46.9%), както и високият процент на инвазия към кавернозния синус (17% и 11.9%). В групата на микроадените с болест на Cushing се отчита статистически значима разлика в двете групи в полза на ендоскопското лечение кортикотропиномите (87.3% към 79.3% $p=0.043$) [174].

Една от възможните причини за това е наличието на по-близкото разположение на ендоскопа и по добрата магнификация на псевдокапсулата [174]. Тези наблюдения не се потвърждават в нашето изследване, като микроскопската и ендоскопската хирургия при

микроаденоми, каквито са кортикотропиномите не дават статистически значими разлики в ремисиите. Няма и набелязана тенденция са по-добри нива на резекция при двата метода. Sebulu съобщава за група от 230 кортикотропиноми, оперирани посредством ендоскопска ендоназална трансфеноидална хирургия с ендокринологична ремисия от 79.1% [60]. При ендоскопска трансфеноидална хирургия Кюо в студия от 2017 показва серия от микроаденоми с успеваемост в ендокринологичната ремисия от 81.8% [138].

При соматотропиномите също не се отчита разлика в постигането на ремисиите. В метанализ, публикуван в *Acta Neurochirurgica* се проследяват 4375 пациента, оперирани по двата метода. Средната дългосрочна ремисия в микроскопската група е 69.2% ремисия, докато в ендоскопската е 70.2%. Отново не се наблюдават статистически значими отклонения в двата вида хирургия, което се потвърждава и от нашия анализ. Авторът Chen определя и двата метода като сравними с оглед хирургичното лечение на соматотропиноми [61]. В групата на Hofstetter се съобщава за тотална резекция в 78.8% от случаите [111].

При резистентните на лечение пролактиноми също няма разлика в нивата на ремисиите между двата вида оперативни техники, което се потвърждава и от нашия анализ. Hofstetter съобщава за 74.3% ремисия при пролактиномите [111].

Несекретиращи хипофизни аденоми

В най-големият метанализ на Almutairi се открива статистически значима разлика при несекретиращите аденоми в рамките на тоталната ексцизия на ХА [198]. В ендоскопската група средната тотална ексцизия на хипофизните аденоми е 71%, докато при микроскопската е 60.7%. Изследванията от настоящия труд потвърждават отчитат по-висок процент на ремисия (79.31% срещу 64%) при ендоскопската група несекретиращи аденоми спрямо микроскопската, но не се отчита статистическа значима разлика в ремисиите между ендоскопската и микроскопската група ($p=0.210$).

Messerer сравнява в своята студия 164 несекретиращи аденоми на хипофизата, като намира статистическа значима разлика между двете групи в полза на ендоскопската трансфеноидална хирургия спрямо микроскопската с разлика от 24% (74% спрямо 50%

тотална резекция) [157]. Метаанализите на Li, Gao и Ammirati не разглежда субгрупите ХА и няма информация относно разликите при секретирани и несекретирани ХА [24, 96, 147]. Kärpinen от своя страна не открива статистическа значима разлика между двете групи, но докладва за по-висок процент на тотална резекция в ендоскопската група [123].

Обемен анализ на ендоскопската спрямо микроскопската хирургия.

Липсват много проучвания, които разглеждат само обема на тумора, независимо от секрецията му. В метаанализа на Chen, сравняващ микроскопския с ендоскопския достъп при лечение на акромегалия отбелязва ремисия при микроаденомите соматотропиноми от 77.6% срещу 82.2% съответно за микроскопски и ендоскопски за в ранното проследяване, като не открива статистическа значимост между двата метода, като повечето проучвания са с критериите за ремисия от 2010г [61].

Трудно е сравняването на ремисия при ендоскопската и микроскопската хирургия поради променящите се критерии. Голяма част от проучванията за ремисия при акромегалия са преди 2010, дори 2000г, когато критериите за ремисия са били различни, докато повечето ендоскопски са след 2005 и дори след 2010 година. Цитираните изследвания потвърждават и нашите наблюдения, че при микроаденомите разликата в нивата на резекция и ремисии са идентични с микроскопския метод. Не открихме статистически значима разлика между двата метода. Още повече процентите на ремисия са идентични.

В групата на макроаденомите открихме някои зависимости. Сравнявайки всички макроаденоми независимо от секреция видяхме тенденция за по-високи нива на ремисия при ендоскопската група с 19.72%, както и $p=0.062$, но въпреки това без статистическа значимост. След повторно оглеждане на двете групи, решихме да изключим гигантски аденоми с размери на 40мм и да видим каква е статистическата значимост между ремисиите при макроаденомите с диаметър до 40мм. Lenzi и Messerer също отчитат по-добри тотални ексзии с нарастване на големината на тумора. При повторното сравняване открихме, че има статистическа значимост между ремисиите $p=0.043$ [145, 157].

Гигантските макроаденоми все още представляват предизвикателство пред неврохирурга, поради биологичната си характеристика. Десцендусът при тях е рядко наличен по време на операцията, с което се намалява и успеваемостта при хирургията им. Осъществихме анализ на резултатите в двете групи поотделно и не намерихме статистическа значима разлика [145].

Намерихме следните зависимости, които корелират помежду си. В микроскопската група имаше статистически значима разлика между ремисиите в зависимост от това дали туморът е микроаденом или макроаденом, докато при ендоскопската не забелязахме този феномен. Допълнително непараметричен анализ между нивата на ремисия и обема на тумора изчислен в mm^3 им значение в микроскопската и ендоскопската група. Анализът показва, че при микроскопската група с нарастване на обема на ХА нивата на ремисия не са еднакви и намаляват, докато при ендоскопската група такава зависимост нямаше и разпределенията на ремисиите беше без статистическа значима разлика. Може да изведем извода, че фактора нарастване на туморния обем не е от значение за ремисиите при ендоскопската хирургия. Това може да се обясни с по-добрите нива на визуализация в супраселарна посока.

Допълнително направихме сравнителен анализ между ремисиите на аденоми по групи разделени в зависимост височината на ХА. В групата от 10 до 40 открихме зависимост, която показва, че има статистическа значима разлика в ремисиите между двете групи ($p < 0.05$). При инвазивните аденоми също открихме значима разлика между двете групи. Тези данни се потвърждават и от метанализа на Dhandapani, който представлява сравнителен анализ между ендоскопска и микроскопска хирургия при инвазивни аденоми на хипофизата [78]. Въпреки това бройката на пациентите в двете групи е сравнително малка в настоящото проучване и е използван теста на Fisher exact, който има своите слабости, и трябва да се подходи с известен скептицизъм. Натрупването на повече случаи с инвазия на кавернозния синус би дал по-ясен и по-категоричен отговор за резултатите при двата вида оперативна техника.

Оценка на хидроскопията

Описан за първи път в през 2005г. и модифициран през 2009г. от Locatelli, този метод не е изследван в световната литература [149]. Нашият опит показва, че този метод е безопасен и не е свързан с по-високи нива на усложнения, както интраоперативно и постоперативно. Locatelli изтъква предимствата на този метод, които се потвърждават и в този дисертационен труд. Един от основните проблеми при трансфеноидалната хирургия особено при макроаденоми е бързия десцендус на супраселарната арахноидея, която „затваря“ рецесусите и е много вероятно да остане резидуален тумор в от двете страни поради образуването на „джобове“ двустранно поради десцендуса на арахноидеята. Правилната хирургична практика изисква атакуване на супраселарната част на ХА последно, като първо се отстрани аденома максимално странично. В някои случаи обаче остава тумор, чието махане става трудно и е свързано с повишен риск от лацерации на арахноидеята и интраоперативна назоликворея [149].

Поради наличието на постоянно налягане от иригацията диафрагмата се повдига в супраселарна посока, което от своя страна открива възможност да се визуализират скритите отдели на пострезекционната кухня. Поради близкото приближаване на ендоскопа до остатъчната тъкан може да се направи много по-добра преценка относно къде е разположена остатъчната жлеза, наличието резидуален тумор и др. Методът позволява оглед на медиалната стена на кавернозния синус, с което да се оцени с по-висока степен на сигурност наличието на инвазия на синуса. Постоянната иригация води до намаляване на дифузното кървене от селарните структури, с което се осъществява по-добра хемостаза и по-качествена визуализация.

Постоянната иригация може да доведе до допълнителна хидродисекция на резидуална капсула на ХА и дори резидуален тумор. В настоящето изследване доказахме диагностичната стойност на хидроскопията, като в групата с открито наличие на резидуален тумор по време на хидроскопията спрямо групата без открит резидуален тумор е статистически значимо спрямо персистирането на туморна формация в случаите с резидуален тумор ($p=0.03$).

Методът има своите лимитации. При малка села и при макроаденоми, интродукцията на ендоскопа е затруднено и малката образувана кухина. В няколко случая осъществихме хидроскопията екстраселарно, като доближихме максимално ендоскопа с иригация до входа на селата. Визуализацията се подобри, но не в степен, каквато има при макроаденоми. Хидроскопията е лесен за извършване метод, който не е свързан с повишен риск от усложнения и носи диагностична стойност относно наличието на резидуален тумор.

Интраоперативни и постоперативни усложнения при ендоскопската трансфеноидална хирургия

Различният подход при микроскопската и ендоскопската хирургия при хипофизни аденоми делят в повечето случаи обща група усложнения. Една от задачите на това проучване е да оцени дали чисто ендоскопската хирургия потенциално е по-опасна или по-безопасна спрямо микроскопската в зависимост от интраоперативните и постоперативните усложнения. Въпреки че и двата метода сравнително добре се понасят от пациентите поради минимално инвазивния характер на двете оперативни техники, те носят значителен оперативен риск от гледна точка на това, че около манипулираната анатомична зона се намират много важни структури. За щастие по-голямата част от усложненията с преходен характер и взимането на своевременни мерки води до тяхното овладяване без последствия за пациента.

Едно от най-честите усложнения при трансфеноидалната хирургия безспорно е постоперативната назоликворея. Не се откри статистическа значима разлика между двете оперативни техники ($p > 0.05$), но забелязахме по-голям процент на постоперативни назоликвореи в ендоскопската група от 10.6% спрямо 8.06%. В метанализа на Ammirati не се намира статистическа значима разлика в честота на постоперативните назоликвореи. Една от причините за по-високи нива на назоликвореи постоперативно при ендоскопската хирургия е свързана с по-широка костна експозиция на тумора, както и по-високите нива на тотална ексцизия на туморната формация би обяснила това.

В метанализа на Gao също не се открива статистически значима разлика в двете групи. Трябва да отбележим и развитието на техники, които водят до по-малки нива на постоперативна назоликворея. Навлизането на назосепталното ламбо през последното десетилетие доведе до силно намаляване на честота на назоликвореи. В настоящето проучване опита с пластика с назосептално ламбо е лимитиран, като мнозинството от пластиките са осъществени с фибриново лепило и дурален заместител. В случаите на тежка интраоперативна назоликворея се поставяше и мастна тъкан интраселарно. В последните години се избягва поставянето на мастна тъкан особено в сфеноидалния синус.

Друга тенденция е избягването на поставянето на спинален дренаж, като показателен са два случая в ендоскопската група, при които след тежка интраоперативна ликворея се постави спинален дренаж, който доведе до засилване на оплакванията от пневмоцефалията. В тези случаи се налага осъществяване на нова пластика на дефекта, като през последните години има тенденция при откриване на тежка постоперативна назоликворея пациентът директно да бъде реопериран с цел осъществяването на нова пластика без да се поставя спинален дренаж и да се чака спирането на назоликвореята след първата операция.

От опита може да предложим следния модел на поведение за превенция и лечение на постоперативна назоликворея. При очакван голям дефект е необходимо да се подготви назосептално ламбо преди започването на премахване на тумора, както и да се вземе автоложна мастна тъкан, която да се постави интраселарно.

Мастната тъкан предпазва пациента от ранна назоликворея, докато назосепталното ламбо срастне. Прилагането на фибриново или автоложно фибриново лепило е препоръчително за превенция на назоликвореята в първите дни. При тежка постоперативна назоликворея е необходимо нова пластика вместо да се поставя спинален дренаж. След осъществяването на нова пластика е уместно поставянето на спинален дренаж.

Тежък епистаксис има по един случай в двете групи. Обикновено това се случва на 2-3 седмица след операцията, когато пациента вече е изписан от отделението. Кръвоизливите най-често са свързано с отпадането на некрози от носната лигавица и

отваряне на артериални съдове. Не свързваме наличието на епистаксис с нито един от двата подхода. Като превенция може да отбележим запазването на септалния клон на сфенопалатинната артерия, а в случаи на нейното засягане – щателна хемостаза.

Преходен инсипиден диабет се установи в 16.12% и 18.18% в микроскопската и ендоскопската група съответно. Във почти всички случаи беше преходен и премина. В един от случаите в ендоскопската група има персистиране на инсипидния диабет на първата година след операцията, който е медикаментозно компенсиран. В метанализа на Ammiriati се също не се намира разлика в честота между двата метода.

Едно от най-големите усложнения в транссфеноидалната хирургия е лацерацията на вътрешната каротидна артерия. В настоящата кохорта пациенти има два такива случая по един във всяка група. Единият от случаите беше в при пациентка, която беше постъпила в клиниката с предходна операция в друга клиника. На предоперативния МРТ нямаше данни за аневризма на каротидната артерия. При отварянето на сфеноидалния синус направи впечатление, че е изпълнен със сраствания и голямо количество хемостатичен материал. При премахването на този материал започна обилно кървене. След СТ ангиография пациентката беше с данни за аневризма на дясната вътрешна каротидна артерия. При другия случаи в микроскопската група при отваряне на сфеноидалния синус имаше силно кървене, което беше спряно сравнително бързо.

След 2 месеца пациента постъпи отново с обилно кървене от носа. При осъществяване контролна ангиография, пациентът беше с данни за аневризма на вътрешната каротидна артерия. И при двамата пациента се осъществи ендоваскуларно стентирание на аневризмите. Особено голямо внимание трябва да се обърне на факта, че след стентирането, трябва да се започне двойна антикоагулантна терапия. При втория случаи имаме повторно изкървяване от аневризмата 2 седмици след поставянето на стента. Трябва да се обърне особено голямо внимание и да се проследяват динамично особено в първия месец след стентирането поради възможността от рехеморагии. И двамата пациента са без постоперативен дефицит.

Продължителност на оперативната интервенция. Постоперативен болничен престои.

В своя метанализ Gao разглежда продължителността на оперативните интервенции, като констатира по-дълга оперативна интервенция при микроскопската група спрямо ендоскопския [96]. В нашия анализ това не се потвърди, като имаме статистически значима по-дълга продължителност на оперативната интервенция в ендоскопската група. При от разглеждане на постоперативния престои не намерихме значима разлика. Няколко студии на O'Malley, Goudakos, Dallapiazza, Zhu и Zaidi съобщават за статистически по-кратък престои при ендоскопската група. В настоящето изследване се отчете средно по-кратък престои при ендоскопската група [100, 208].

Към тези данни трябва да се подходи с известен скептицизъм, тъй като постоперативния престои при пациентите с ХА, рядко е обусловен от хирургическата травма, а по-скоро свързан с възможните ендокринологични усложнения и постоперативната назоликворея. В предвид, че повечето големи проучвания не намират сгинификантна разлика в постоперативни усложнения, а част от тях намират сгинификантна разлика в постоперативния престои не може да възприемем тезата, че по-малкото усложнения и по-малко инвазивност на ендоскопския достъп е свързан с по-кратък престои. Тези фактори не влияят толкова, колкото необходимостта от проследяване в първите дни след операцията дори без наличието на постоперативни усложнения.

Предимства и лимитации на чисто ендоскопската хирургия.

Ендоскопската хирургия при ХА позволи през последните две години се развива с огромни темпове, като позволи да разшири нейните индикации извън рамките на хипофизните аденоми и да се правят разширени достъпи към базата на черепа, което е голяма лимитация в рамките микроскопската хирургия.

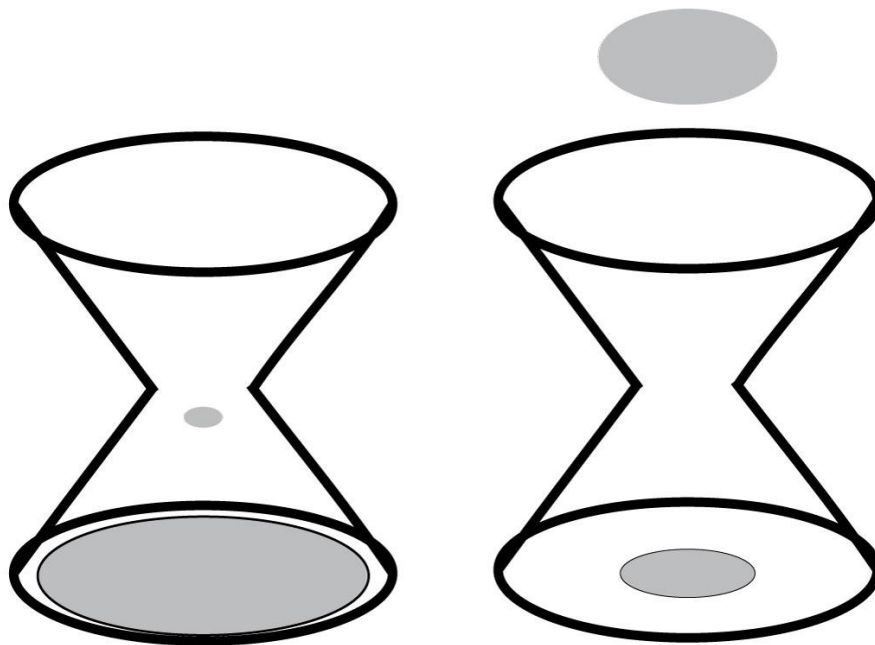
Предимства на ендоскопската хирургия пред микроскопската.

Kasemsiri препоръчва осъществяването на техника на „четири ръце“, което от своя страна дава възможност за да се повиши ефикасността и безопасността на операцията поради въвеждането на „второ мнение“ и по-голяма ангажираност от страна на втория хирург в сравнение при микроскопската хирургия [124, 188, 192]. Технологическото развитие също е от голямо значение за развитието на ендоскопската хирургия. Въвеждането на камери и монитори с по-висока резолюция определено водят до по-добра визуализация в сравнение с микроскопската, което се дължи най-вече на повечето светлина, която достига до оперативното поле, по-голямата магнификация на оперативното в сравнение с микроскопската. Липсва феномена на закриване на образа от въвеждания инструментариум при микроскопската [192].

Друго предимството е наличието на ъглови оптики, с което може да се погледне „зад ъгъла“. Постигането на панорамен поглед в сравнение с микроскопската хирургия определено е положителна черта на ендоскопската хирургия. От една страна достъпа е по-лесен в отношение на идентифициране на нормалните структури на носната кухина. Използването на нормалните анатомични маркери водят до все по-малко намаляване на нуждата от рентгенов контрол за верифициране на сфеноидалния синус и селата.

Липсата на спекулум води от една страна до по-ниска степен на травмиране на носните структури и мукоза, но от своя страна води до по-тясно пространство за манипулация на инструментариума използвайки едната или двете ноздри за въвеждане на инструменти. Липсата на назален спекулум обаче е предимство, тъй като позволява по-голяма маневреност на инструментите поради възможността за въвеждане им под по-широк ъгъл.

Dursick споделя, че ендоскопският панорамен изглед намалява риска от кюретаж на тумора „на сляпо“, което теоретично би трябвало да намали риска от лацерация на вътрешната сънна артерия [81]. Допълнително по-добрата визуализация води до по-добра визуализация на арахноидните лацерации и интраоперативна назоликворея, с което може да се осъществи по-адекватна и насочена пластика на дефекта. Ендоскопската хирургия изключва инцизия в областта на носния атриум с цел поставяне на носния спекулум.



Фигура 53. Схематично представяне на видимото оперативно поле при ендоскопска (в ляво) и микроскопска хирургия (в дясно)

Лимитации на чисто ендоскопската хирургия

Оперирането на четири ръце има огромен потенциал за предимство. Основен проблем при този подход е нуждата от сработване между двамата хирурзи, което изисква инвестиция във време, което не е проблем при микроскопската хирургия. Парадоксално това може да е най-голямото предимство и най-голямата лимитация на този вид хирургия.

С времето качеството на колаборацията се засилва значително. Един от основните проблеми се оказва физическото разположение на ръцете на инструментариума извън носната кухина, където може да се получи конфликт между двамата хирурзи. Решаването на този проблем е свързан с правилно ергономично позициониране и познаване между двамата хирурзи.

Ендоскопският инструментариум е много по-разнообразен и не винаги наличен. Все по-голяма става нуждата от разработването на специални ендоскопски инструменти, които

да включват в себе си няколко функции (напр. коагулация, аспирация, иригация), за да се намали броя на инструменти, които се въвеждат в носната кухина. Микроскопските байонетни инструменти не винаги са подходящи за ендоскопска хирургия. Необходимо е наличието на ендоскопска зала специално за ендоскопска хирургия.

За разлика от монопортална ендоскопска трансфеноидална хирургия, където въвеждането на ендоскопа става симултантно с въвеждането на инструментариум и има много добър контрол при въвеждането, при бипорталния достъп много често въвеждането на инструментариума през контралатералния на ендоскопа носен проход става без контрол в началните отдели на носната кухина. Избягването на неволни лацерации на мукозата на носа изисква внимателно въвеждане, което се подобрява с опита.

Микроскопската техника има съществено предимство пред ендоскопската, което се свързва с образа, който се получава при двата метода. Микроскопският метод има триизмерен образ, докато ендоскопският е двуизмерен. По-голямата част от неврохирургичната работа е свързана с микроскопска хирургия и повечето хирурзи са свикнали с изгледа и манипулацията по този начин.

Описани са техники, с които това се преодолява. Сарраbianса предлага два метода, с които да се преодолее това несъвършенство. При бимануалната дисекция единият инструмент се остава неподвижен за да може да служи за отправна точка. Друга техника е динамичното преместване на ендоскопа от втория оператор, което довежда до по-добра перцепция за дълбочината. Освен това се излага теорията, че с опита преценката за дълбочината се изравнява с тази на микроскопа. Въвеждането на 3D ендоскопите масово в практиката ще доведат до изключването на това несъвършенство на техниката.

Чисто ендоскопската хирургия предполага малко по-различна техника на хирургично поведение, тъй като е необходимо честото едновременно въвеждане на ендоскопа и на инструментите в носната кухина, като в този случай ендоскопа следва върха на въвеждания инструмент. Постоянното позициониране на ендоскопа на дъното на оперативното поле налага въвеждането на инструментариума „на сяпо“, което може да доведе до нежелано травмиране на мукозата и други носни структури.

В сравнение с микроскопската хирургия, при ендоскопската често се замърсява при манипулирането в носната кухина, което налага често изваждане на ендоскопа с цел изчистване на лещата.

6. Заключение

Настоящото проучване е пилотно за страната и е първото, което цели да оцени предимствата и недостатъците между двата метода. През последните три години интензивно се разви тази хирургия, като в много отношения стана рутинна в рамките на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ-София при лечението на ХА. Непрекъснато развитие на тази хирургия в световен мащаб ни задължава да продължим нейното развитие и осъвършенстване. Ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия при ХА е една добра основа за разширяването на индикациите за нейното използване, като през последните години се осъществиха и първите за страната разширени ендоскопски достъпи при лечението на други нозологични единици, като кливални хордоми, краниофарингиоми, менингиоми на планум сфеноидале, метастатични лезии в селарна и параселарна област, които показаха обнадеждаващи резултати.

7. Изводи

1. Ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия при хипофизни аденоми е хирургически метод, който предоставя сходни нива на ендокринологична ремисия при секретиралите ХА и нива на хирургична ексцизия при секретиралите и несекретиралци аденоми на хипофизата в сравнение с микроскопската група.

2. В общата група на секретиралите ХА не се забелязва статистическа сигнификантна разлика между двата оперативни метода по отношение на ендокринологичната ремисия. В субгрупите соматотропиноми, пролактиноми и кортикотропиноми също нямаше статистически значима разлика между двата метода.

3. В групата на несекретиралите ХА се отчете по-висок процент на тотална ексцизия в ендоскопската група на база постоперативната образна диагностика, която обаче не достигна статистически значима разлика между двете групи.

4. При сравнение на ендокринологичната ремисия и нивата на хирургична радикалност (оценена с ЯМР) при микроаденомите не се установи разлика между микроскопската и ендоскопската група.

5. В групата макроаденоми (без гигантските макроаденоми) е налице статистически значимо предимство на ендоскопската методика спрямо микроскопската.

6. Ендоскопският метод според нашите изследвания е по-ефективен в сравнение с микроскопския за постигане на хирургическа радикалност при инвазивните хипофизни аденоми.

7. Факторът обем няма статистическо значимо влияние върху хирургичния резултат при ендоскопския метод.

8. По отношение на интраоперативните и постоперативни усложнения не се откри статистически сигнификантна разлика между двете групи. Въпреки това може да се отбележи по-високия процент на постоперативни назоликовреи при ендоскопската група.

9. Анализът на т.н “cost-effectiveness” на двата хирургични метода не показва предимство на ендоскопския метод спрямо микроскопския по отношение на постоперативния болничен престой. Ендоскопският хирургичен метод е свързан статистически значимо с по-дълго времетраене на оперативната интервенция спрямо микроскопската хирургична техника.

10. Интраоперативната ендоскопска хидроскопия допринася за своевременното установяване на резидуален тумор по време на операцията. Методът не е свързан с допълнителен хирургичен риск.

8. Приноси

Приноси с научно-теоретичен характер

1. За първи път в страната се извърши многофакторен сравнителен анализ на следоперативните хирургични резултати по отношение на ендокринологична ремисия и степен на радикалност на ексцизията при хипофизни аденоми при ендоскопската и микроскопската ТС хирургия.
2. За първи път в страната е осъществено сравнение на постоперативните усложнения при микроскопската и ендоскопската трансфеноидална хирургия.
3. За първи път в страната и сред първите в света е доказана диагностичната стойност на хидроскопията при ендоскопската ТС хирургия.

Приноси с методичен характер

1. Въведена е в българската клинична практика рутинното използване на чисто ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия при хипофизни аденоми.
2. За първи път в страната е въведен метода хидроскопия при чисто ендоскопската ендоназална трансфеноидална хирургия на хипофизни аденоми.

Приноси с научно-приложен

1. Настоящият труд е един от малкото студии в научната литература, които осъществяват директно сравнение между резултатите при ендоскопската и микроскопската ендоназална трансфеноидална хирургия на база МРТ обемен анализ.
2. Дефинира се днешната роля и място на ендоскопската трансфеноидалната хирургия.

Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Popov D, Hadzhiyanev A, Bussarsky A, Ferdinandov D, Marinov M. Comparison of endoscopic and microscopic transsphenoidal pituitary surgery: early results in a single centre. Compt. rend. Acad. bulg. Sci 2018 [Приета за печат]
2. Хаджиянев А, Попов Д, Маринов М. Минимално инвазивна ендоскопска ендоназална трансфеноидална хирургия при секретирещи питуитарни аденоми: ранни резултати. Българска неврохирургия 2016; 21(1-2) 12-18.
3. Маринов М, Хаджиянев А, Колев Д, Попов Д. Ендоскопски ендоназален достъп към неаденоматозни супраселарни лезии: кратък обзор. Българска неврохирургия 2016; 21(1-2) 27-35

Участия в конгреси

1. Popov D, Hadjianeve A, Marinov M. Comparison between microscopic and endoscopic surgical results in patients with secreting pituitary adenomas. The 17th European congress of Neurosurgery. EANS Venice, Italy 2017
2. Попов Д. Хаджиянев А, Маринов М. Оценка на ефективността от ендоскопска ендоназална трансфеноидална хирургия при лечението на хипофизни аденоми. Национална конференция по неврохирургия Несебър 2017г.
3. Хаджиянев А, Попов Д., Маринов М. Минимално инвазивна ендоскопска ендоназална трансфеноидална хирургия при секретирещи питуитарни аденоми. Национална конференция по неврохирургия Велинград 2016г.
4. Popov D, Hadjianeve A, Marinov M. Endoscopic surgical treatment in patients with acromegaly: short-term results and outcomes. Second scientific pituitary expert meeting. 09.05.2017, Sofia, Bulgaria