МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО НЕВРОХИРУРГИЯ

Д-р Деян Мирославов Попов

Чисто ендоскопска транссфеноидална хирургия при аденоми на хипофизата

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

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

1. ВЪВЕДЕНИЕ 6
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 8
2.1 Исторически преглед на хирургичните достъпи до селарна област 8
2.2 Ендоскопска анатомия на селарна област 14
2.3 Класификация на ендоскопските достъпи към базата на черепа 15
2.4 Образна диагностика на хипофизните аденоми 17
2.5 Предоперативна ендокринологична оценка 24
2.6 Неврофталмологична оценка на пациентите 31
2.7 Ендоскопска ендоназална транссфеноидална хирургия 33
2.7.1 Индикации за ендоскопска транссфеноидална хирургия 33
2.7.2 Контраиндикации и предоперативни съображения при ендоскопската транссфеноидална хирургия 34
2.7.3 Ендоскопска ендоназална транссфеноидална хирургия 35
2.7.4 Транстуберкулум трансланум ендоскопски достъп 39
2.8 Инвазивност на хипофизните аденоми. Ендоскопска транссфеноидална хирургия на кавернозния синус. 44
2.8.1 Медиален ендоназален транссфеноидален ендоскопски достъп 46
2.8.2 Латерален етмоидо-птериго-сфеноидален ендоскопски достъп 47
2.9 Хидроскопия - приложение в ендоскопската трасснфеноидална хирургия 48
2.10 Обобщение на литературния обзор 51
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 53
3.1 Цел 53
3.2. Задачи 53
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 54
4.1 Клиничен материал 54
4.2 Методи на клинично изследване и проследяване 54
4.2.1 Анамнестични данни 54
4.2.2 Клинични, образни, неврофталмологични и биохимични изследвания. Проследяване на пациентите. Критерии за оценка на хирургичния резултат при секретиращите и несекретиращите хипофизни аденоми 55

4.3 Кратка характеристика на използваните хирургични достъпи и интраоперативни техники 61
4.3.1. Директен микроскопски ендоназален транссфеноидален достъп 61
4.3.2 Ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп. 61
4.3.2.1 Инструментариум 61
4.3.2.2 Монопортален ендоскопски ендоназал транссфеноидален достъп. 65
4.3.2.3 Бипортален ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп. 72
4.3.2.4 Транстуберкулум достъп 75
4.3.2.5 Хидроскопия 76
4.5 Статистическа обработка 77
5. РЕЗУЛТАТИ 78
5.1 Резултати при пациентите, оперирани посредством директна микроскопска ендоназална транссфеноидална хирургия 78
5.1.1 Клинико-демографски данни на изследвания клиничен контингент 78
5.1.2 Структура на клиничния материал според видове ХА. 79
5.1.3 Интраоперативна находка 82
5.1.4 Интраоперативни усложнения 83
5.1.5 Времетраене на оперативната интервенция 84
5.1.6 Продължителност на следоперативния престой в микрохирургичната група 84
5.1.7 Крайни резултати при пациентите от микрохирургичната група 85
5.2 Резултати при групата пациенти, оперирани посредством ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп 89
5.2.1 Клинико-демографски данни на изследвания клиничен контингент 89
5.2.2 Структура на клиничния материал според видове ХА. Предоперативна оценка на ХА. 90
5.2.3 Интраоперативна находка 93
5.2.4 Интраоперативни усложнения 94
5.2.5 Времетраене на оперативната интервенция 95
5.2.6 Продължителност на следоперативния престой в микрохирургичната група 96
5.2.7. Крайни резултати при пациентите от ендоскопската група 96

5.3. Сравнителен анализ на резултатите в ендоскопската и микроскопската група пациенти 101
5.3.1 Сравнителен анализ на изходните данни в двете групи 101
5.3.2. Сравнителен статистически анализ на крайните резултати в двете групи 104
5.3.2.1 Сравнителен статистически анализ на резултатите при контингента пациенти с пролактиноми 105
5.3.2.2. Сравнителен статистически анализ на резултатите при контингента болни с акромегалия 106
5.3.2.3. Сравнителен статистически анализ на резултатите на контингента с кортикотропиноми 107
5.3.2.4. Сравнителен статистически анализ на резултатите при групата пациенти с несекретиращи ХА 108
5.3.2.5. Сравнителен статистически анализ на резултатите при пациенти с микроаденоми 109
5.3.2.6. Сравнителен статистически анализ на резултатите при болни с макроаденоми 110
5.3.2.7 Сравнителен статистически анализ на резултатите между монопорталния и бипортален достъп 112
5.3.3 Оценка на диагностичния потенциал на хидроскопията като фактор за постигане на ремисия и хирургически радикализъм 113
5.3.4 Влияние на фактора „размер на ХА“ върху честотата на следоперативна ремисия в микроскопската и ендоскопска групи. 114
5.3.5 Влияние на фактора „извазивност“ на тумора върху честотата на ремисия в микроскопската и ендоскопска група 115
5.3.6 Сравнителен анализ между периоперативните усложненията в двете хирургически групи 116
5.3.7 Сравнителен статистически анализ между времетраенето на оперативната интервенция в двете групи 116
5.3.8 Сравнителен статистически анализ при постоперативния престой 117
5.4 Резюме на резултатите от настоящото проучване 117
6. ДИСКУСИЯ 119

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 138
8. ИЗВОДИ 139
9. ПРИНОСИ 141
Библиография 142
Благодарности 160
Приложения 161

Най често използвани съкращения:

ХА - хипофизен аденом

СТХ - соматотропен хормон

IGF-1 - инсулиноподобен растежен фактор

ОГГТ - орален глюкозотолерантен тест

АКТХ - аденокортикотропен хормон

БК - болест на Cushing

Прл. - пролактин

НСХА - несекретиращ хипофизен аденом

ЛН -лутеинизиращ хормон

Рӧ - рентгенография

МРТ - магнитно резонансна томография

КТ - компютърна томография

ТСА - транссфеноидална аденомектомия

МЕТ – микроскопски ендоназална транссфеноидален достъп

ЕЕТ – ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп

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, невроофталмолози 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 транссфеноидалната 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 транссфеноидалната хирургия и Клиниката по хипоталамо-хипофизарна надбъбречна и гонадна патология към СБАЛЕНГ „Акад. Ив. Пенчев“.

Изграденият Национален туморен регистър на секретиращите ХА съдържа обширна поливалентна база данни относно епидемиологията и демографската характеристика, клинико-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 транссфеноидалната 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. Литературен обзор

2.1 Исторически преглед на хирургичните достъпи до селарна област.

Историята на ендоскопската хирургия на хипофизните аденоми е свързана с еволюционен процес, а не с революционен [122], в който трябва да разгледаме развитието на ендоназалната транссфеноидална хирургия, която се състои от периоди на иновативни скокове в идеологията на тази хирургия, примесени с усилено изпробване на техниката, както и периоди, в които техниката е била напълно отречена, за да може в един момент отново да дойде на дневен ред.

Древните египтяни са първите, които са се опитали да опишат и документират подробно човешката анатомия. Несъмнено с тях се свързват и първите опити да се достигнат мозъчните структури през т.нар трансназален достъп [83]. При процеса на мумификация на починалите са използвали ендоназалния коридор за премахване на мозъчната тъкан с цел да не се допусне обезобразяване на тялото на умрелия. Скорошни изследвания на мумии доказват тази практика на древните египтяни [47, 110].

Трансназалният достъп остава незабелязан до 1894г., когато Davide Giordano главен неврохирург на болницата във Венеция осъществява анатомично изследване, чиято цел е била да изследва достъпа до sella turcica посредством екстракраниален трансфациален, транссфеноидален подход [28]. Използвайки тези данни Hermann Schloffer от Виена осъществява първата успешна транссфеноидална резекция на туморна формация на хипофизата през 1907г. посредством три етапна операция, която започвала с латерална ринотомия, позволяваща разкритието на сфеноидалния синус [148, 152].

До този момент достъпа до селарната област е била осъществявана благодарение на субфронтален или субтемпорален път. Сред пионерите на транскраниалните достъпи са Horsley, Caton и Paul [64, 148]. Fedor Krause от Берлин е докладвал успешно трансфронтално достигане на оптичната хиазма през 1902г.

Kilian се е опитал да осъществи бифронтален, интрадурален достъп на кадаври през 1904г. с цел подобряване на техниката [148]. Всички тези опити са водели до прекалено висока смъртност поради екстремната ретракция на фронталния дял и несъвършенство на антисептиката.

Менторът на H. Cushing Theodor Kocher модифицирал описания от Schloffer достъп, като осъществил субмукозно отстраняване на септума, което осигурило по-добра визуализация. Въпреки това изцяло ендоназална транссептална транссфеноидална операция е била за първи път осъществена от ринолога Oskar Hirsch, който използвал техниката на своя учител Hajek за третиране на сфеноидит [148]. Harvey Cushing по-късно подобрява техниката използвайки субмукозната резекция на носния септум, използвайки модифициран педиатричен вагинален спекулум.

В същото време в САЩ, Albert Halstead Чикаго, модифицирал кривообразния разрез на назолабиалната връзка. Неговият сублабиален гингивален разрез позволявал по-добра визуализация и ретракция на септума в сравнение с ендоназалния достъп [71, 107, 121]. Други опити за развитие на селарни достъпи са свързани с трансетмоидалния достъп на Ottokar Chiari, както и транспалатинния на Preysing [148].

Поради неуспехите на транскраниалните достъпи Harvey Cushing възприел транссфеноидалния достъп, като започнал с описаната от Schoffler техника [71]. Cushing осъществява първата си операция през 1909г. на пациент с акромегалия [70, 148]. През 1912г. обединява сублабиалната инцизия на Halstead и субмукозната дисекция на септума на Kocher, което е често срещана техника и до момента повече от 100 години след реализирането на достъпа. От 1910г. до 1925г. Cushing оперира 231 туморни формации на хипофизата със сублабиалния транссфеноидален достъп със смъртност само от 5.6%. [152]

Нестихващият интерес на Cushing към интракраниалната хирургия довели до развитието на транскраниални достъпи до хипофизата. С усъвършенстване на техниката Cushing е успял да сведе смъртността на оперираните пациенти до 4.6%, като успява да достигне стойности близки до тези при транссфеноидалния достъп [69]. Една от предимствата, които изтъква при използването на този достъп е намаляването на усложнения, които са съпътствали транссфеноидалния достъп и са били основна причина за смъртността, а именно развитието на менингит. Субфронталният достъп му е позволявал да осъществи по-добра диагностична верификация, по-добра резекция и по-добра декомпресия на оптичната хиазма особено при тумори като менингиоми и краниофарингиоми.

След 1929г. известният неврохирург на практика изоставя транссфеноидалната хирургия за сметка на трансфронталния достъп [69, 179]. Както може да се очаква болшинството от неврохирургичната общност го последвала. Сред останалите застъпници на транссфеноидалния достъп били Noman Dott [80], който се научил от самия Cushing и разработил спекулум с светлинно тяло, което дало по-добра илюминация на полето, както и Hirsch и Hamlin, които доразвили трансназалната хирургия и показали добри дългосрочни резултати [64, 148]. Въпреки това трансфронталният достъп до селата останал най-разпространен до 1960г.

Множество иновации в медицината през 50$^{-те}$ на 20 век допринесоха за възраждането на транссфеноидалната хирургия. Внедряването на кортизона и антибиотичната терапия доведе до силно намаляване на смъртността, както и по-добри дългосрочни резултати. Hardy и Guiot са двама от хирурзите, които имат най-голяма заслуга за възраждането на тази хирургия. Guiot посетил Dott през 1956г. и видял невероятно добрите хирургични резултати [152]. Когато се върнал в Париж той представил наново транссфеноидалния достъп. Доусъвършенствал метода, като въвел интраоперативна радиофлуороскопия, което му позволило по-добра ориентация на анатомията на предна черепна ямка [47]. Това спомогнало хирургът да използва техниката при неоплазми, като краниофарингиоми, кливус хордоми и

параселарни туморни формации. Това изиграло важна роля в идните две десетилетия за пълното възраждане на транссфеноидалната хирургия [102, 148].

Hardy от своя страна разпространил наново достъпа в цяла Северна Америка, когато се върнал от стаж при Guiot обратно в Канада. Той също използвал интраоперативна радиофлуороскопия, което му позволило да постигне по-големи резекции на срединни супраселарни тумори. Започнал да използва интраоперативна ангиография, както интраоперативна пневмоенцефалография. Hardy въвежда и оперативния микроскоп, както и въвежда собствен микрохирургичен инструментариум [108, 148], което неимоверно подобрило оперативните резултати, като в първите 50 пациента не е имал нито един смъртен случай. Hardy въвежда концепцията за микроаденома, като въвежда селективното отстраняване на тези формации с цел съхранение на хипофизата. В следствие на това смъртността спада до под 1% [143, 148, 207].

Ендоскопът е известен за неврохирургията още преди повече от 1 век. До скоро приложението на ендоскопа в неврохирургията беше лимитиран до интравентрикулни процедури [69]. До средата на 90-те години ендоскопската хирургия не е била често използвана за третирането различните неоплазми. С навлизането на ендоскопската функционална синусова хирургия за третиране на възпалителни процеси в синусите доведе до желание на повече неврохирурзи да въведат тази методика и за транссфеноидална хирургия [148].

Първи Guiot се е опитал да използва ендоскоп при осъществяване на сублабиален транссфеноидален достъп през 1963г., но поради лошо осветление и слаба визуализация е изоставил това начинание [69, 103]. В късните години на седемдесетте Apuzzo, както Bushe и Halves докладват използването на ендоскоп като допълнение към микроскопската хирургия за резекцията на питуитарни неоплазми с екстраселарно прорастване [25, 36, 173].

Оториноларинголозите Gamea и El-Guindy, заедно с неврохирургът Fathi от Египет докладват за 10 пациента оперирани посредством ендоскоп-асистирана

транссфеноидална хирургия [94]. През 1992г. Jankowski и съавтори публикуват първите три случая на оперирани пациенти с аденоми, използвайки единствено ендоскоп за визуализация, посредством премахване на средната носна конха [118].

Огромна заслуга за популяризирането на чисто ендоскопската транссфеноидална хирургия се свързва с имената на Hae Dong Jho и Ricardo Carrau – съответно неврохирург и оториноларинголог от Медицинския университет в Питсбърг. През 1997г. представят серия от 50 оперирани пациенти посредством чисто ендоскопска ендоназална транссфеноидална хиругия [49, 119, 120].

Не може да не се отбележат имената на Paolo Cappabianca и Enrico de Divitiis от Неапол, които са сред първите европейци, които представят термина „функционална ендоскопска хипофизна хирургия (*functional endoscopic pituitary surgery* (FEPS) [38]. Техните имена се свързват със създаването на изцяло посветен на тази хирургия инструментариум, както и разглеждането на тази проблематика от чисто научен аспект [41, 43, 46].

Хирургическото лечение на аденомите на хипофизата в България датира от 40-те и ранните 50-те години на миналия век, когато са се използвали на изцяло транскраниални достъпи към селарната област. Въвеждането на съвременните транссфеноидални достъпи са свързани с имената А. Къркеселян и Л Карагъозов [6, 7, 8, 9], които въвеждат сублабиалния транссфеноидален подход при хипофизни микро- и макроаденоми.

В развитието на оперативната техника през годините е необходимо да се отбележат и В. Бусарски [1, 2] и К. Романски [15, 16], които модифицират сублабиалния транссфеноидален достъп и започват прилагането на по-малко травматичния чисто ендоназален достъп. С последвалото навлизане на съвременните интраоперативни технологии и развитието на ендоскопската неврохирургия като минимално инвазивна методика през 1999г. два различни колектива прилагат за първи път в България ендоскопски асистираната

транссфеноидална аденомектомия (Ст. Димитров и сътр., 2001, В. Бусарски и сътр., 2003). М. Маринов и сътр., 2003, 2004, 2005, публикуват за първи път резултати от приложението на невронавигацията в хода на транссфеноидалния метод, а след 2008 г. в българската литература се публикуват концептуални и практически разработки, отнасящи се до използването на разширените трансбазални транссфеноидални достъпи към аденоми и други туморни лезии в селарната област и предна черепна ямка (А. Бусарски и сътр., 2008, В. Бусарски и сътр., 2009, М. Маринов и сътр., 2010) [5, 10, 11, 12, 13, 14].

В последните години от огромно значение за развитие на транссфеноидалната хирургия в България е публикувания дисертационен труд на М. Маринов на тема „Съвременни възможности на транссфеноидалната хирургия при хипофизните аденоми“. Развити са и усъвършенствани микрохирургическите транссфеноидални достъпи, комбинирани с ендоскопска асистенция, както и задълбочаването и утвърждаването на съвместната лечебната стратегия с изграждане на екипен принцип на работни групи от посветили се на проблема ендокринолози и неврохирурзи [13].

А. Хаджиянев публикува дисертационен труд от 2015г. на тема „Съвременното място на транссфеноидалната хирургия в комплексното лечение на секретиращите хипофизни аденоми“ за пръв път имплементира имунохистохимичния анализ при секретиращите аденоми на хипофизата, автоложното фибриново лепило в практиката, както и въвежда препоръки за поведение при секретиращите ХА [17, 18].

2.2 Ендоскопска анатомия на селарна област.

В своето анатомично изследване Solari и съавтори предлагат разделянето на базата на черепа на три основни части от ендоназална ендоскопска перспектива: предна, средна и задна черепна ямка [189, 190]

Предна черепна ямка се разполага от фронталния синус до задната етмоидална артерия. Гледайки средната линия на предна черепна ямка от ендоназална перспектива кореспондира с покрива на назалната кухина [57, 58, 189, 190]. След премахване на предните и задните етмоидални клетки и задната част на септума (lamina perpendicularis) предната черепна ямка изглежда като квадратно поле, което е ограничено латерално от медиалните стени на орбитите (lamina papyracea), отзад от planum sphenoidale, а отпред от двата фронтални рецесуса. Всеки един от тях се образува медиално от lamina cribrosa и латерално от етмоидалния лабиринт.

Артериалното кръвоснабдяване на дурата на planum ethmoidalis се осъществява от предната етмоидална артерия и от задната етмоидална артерия, които са клонове на офталмичната артерия. Те от своя страна дават малки клонове към lamina cribrosa, като аностомизират с назални клонове от сфенопалатинната артерия. [21, 23, 86, 190, 202]

Средната черепна база по срединна линия представлява задната и латералните стени на сфеноидалния синус, по които могат да се отграничат редица протуберанции и депресии на костната структура. Селарният под се разполага в центъра, като напред се разполага planum sphenoidalis, а под нея кливуса. Латерално от селата се разполагат костните проминенции на интракавернозната част на вътрешните каротидни артерии, както и тези на оптичните нерви. Между двете проминенции се разполага оптико-каротидния рецесус [21, 189]. Той е наличен в около 50% от случаите. Идентифицирането на медиалния оптико-каротиден рецес е важно, тъй като неговото премахване значително увеличава видимостта към супраселарната област [57]. За това е необходимо премахването на tuberculum sellae

и задната част на planum sphenoidale. След резекция на костната структура и отваряне на дурата се визуализира супрахиазмалната област, която се ограничава от предната част на хиазмата и медиалните части на двата оптични нерва, както и от A1 и A2 сегментите на предна комуницираща артерия, разположение в цистерната на lamina terminalis [57, 189]. В субхиазмалната област първата структура, която се среща е хипофизното стебло. Горните хипофизиални артерии, както и клонове за долната повърхност на оптичната хиазма са видими [189].

Срединната част на задната черепна ямка се ограничава от предната повърхност на кливуса от dorsum sellae до кранио-вертебралната връзка. Кливусът се разделя на две части - сфеноидална част, представена от задната стена на сфеноидалния синус, и от рино-фарингингеална част. Латерално от сфеноидалната част на кливуса се визуализират каротидните протуберанции. След премахване на костните структури в горната част на кливуса, периосталния слой на дурата се визуализира.

Отварянето на каротидните протиберанции позволява визуализирането на VI ЧМН, който преминава заедно с дорзалната менингиална артерия медиално на паракливалната порция на каротидната артерия, с което поставя латералните граници на възможна резекция при този достъп [190]. След отваряне на дурата се визуализира базиларната артерия, както и краниалната група ЧМН.

2.3 Класификация на ендоскопските достъпи към базата на черепа

Ендоскопската ендоназална хирургия на базата на черепа е започнала с хирургия на хипофизните аденоми, като с времето започвала да се разширява към близки анатомични структури. Голяма част от ендоскопските достъпи започват от сфеноидалния синус, през който може да се достигне до по-голямата част от черепната база [50, 119], както и мястото, което съдържа голяма част от най-важните невроваскуларни структури, като оптичните нерви, вътрешните каротидни артерии, ЧМН и други.

Черепната база може да бъде разделена на модуларни единици, които могат да бъдат достъпени отделно или в комбинация с други анатомични области с цел хирургично лечение на най-разнообразни патологични процеси [125, 126, 127].

Ретроспективно изследване в университета в Питсбърг от 1998 до 2006 на всички пациенти третирани с ендоскопска хирургия. Те предлагат класификация на ендоскопските достъпи, разделяйки ги на достъпи в сагиталната равнина и такива в коронарната равнина.

1. Сагитална равнина:

1.1 Трансфронтален ендоскопски достъп

1.2 Транскрибриформен ендоскопски достъп

1.3 Транспланум/транстуберкулум ендоскопски достъп

1.4 Трансселарен ендоскопски достъп

1.5 Транскливален ендоскопски достъп

1.5.1 Горен транскливален (дорзум селе)

1.5.2 Среден транскливален

1.5.3 Долен транскливален (форамен магнум)

1.6 Трансодонтоиден ендоскопски достъп

2. Коронарна равнина:

2.1 На предна черепна ямка

2.1.1 Супраорбитален ендоскопски достъп

2.1.2 Трансорбитален ендоскопски достъп

2.2 На средна черепна ямка

2.2.1 Трансптеригоиден ендоскопски достъп

2.2.2 Транскавернозен ендоскопски достъп

2.2.2.1 Медиален транскавернозен ендоскопски достъп

2.2.2.2 Латерален транскавернозен ендоскопски достъп

2.2.3 Към медиалния петрозен връх

2.2.4 Супрапетрозен

2.3 На задна черепна ямка

2.3.1 Транскондиларен ендоскопски достъп

2.3.2 Инфрапетрозен ендоскопски достъп

2.3.3 Парафарингеален ендоскопски остъп

2.3.4 Медиален ендоскопски достъп (югуларен форамен)

2.3.5 Латерален ендоскопски достъп

2.4 Образна диагностика на хипофизните аденоми.

Магнитно-резонансната томография се е утвърди като образното изследване на първи избор през последните три десетилетия в оценката на лезии, разположени в селарна област. Високостепенният контраст и отличната резолюция на МРТ го поставят на първо място по информативност освен в случаите, когато има противопоказания за такова изследване и нуждата от по-добра визуализация на костните структури, както и наличието на интратуморни калцификати. Рентгенографията и конвенционалната ангиография имат сравнително ограничена роля в образната оценка на хипофизната патология.

Ролята на компютърната томография е силно ограничена и се използва, когато има противопоказания за осъществяването на МРТ изследване. Препоръчва се използването на тънко-срезово КТ изследване с болусно интравенозно въвеждане на контрастно вещество, което позволява детайлна реконструкция в трите равнини – сагитална, аксиална, коронарна. Webb и съавтори стигат до извода, че КТ и МРТ имат сравнително близка способност да регистрират макроаденоми [206], но не и микроаденоми. МРТ изследването обаче дава възможността за по-детайлна характеризация на морфологията на лезията, както и отношението и с околните анатомични структури.

Пълноценното МРТ изследване се състои от секвенции с висока резолюция без контрастно усилване, както и серии от секвенции с контрастно усилване. Секвенции с потискане на мастната тъкан са полезни при оценка на постоперативната села, но рядко се прилагат. Raghavan и автори предлагат изследването за селарна патология да включва серии в сагитална и коронарна

проекция в T1-weighted секвенция, а коронарна T2-weighted секвенция, постконтрастна сагитална и коронарна T1-weighted секвенция, както и постконтрастна spoiled gradient секвенция. Въпреки че спецификациите на МРТ протокола варира между различните рентгенолози е необходимо да се достигне образно изследване, което препоръчително да осигури комбинацията от тънкосрезови (най-малко през 3мм) образи с висока резолюция, което се постига благодарение на центриране на образа в селарна област, както и добър размер на използваната матрица, което да постигне качество на образа, характеризиращо се с много малки воксели.

Интравенозната апликация на гадолинум (0.1mmol/kg) е необходимо за по-доброто отграничаване на лезията от околната тъкан. Няколко изследвания доказват, че апликация на гадолинум води до по-добра детекция на лезиите. Проблем остава свързаното с използването на гадолинум базирани контрастни вещества развитие на нефрогенна системна фиброза. При ясно визуализиране на лезията без контрастно вещество е препоръчително отказа от използване на контрастна материя. Друга стратегия за намаляване на риска от развитието на компликации като нефрогенна системна фиброза е апликацията на половината от стандартната доза – 0.05mmol/kg. Изследването трябва да се проведе веднага след поставянето на контрастното вещество, освен когато не се използва динамичната техника за визуализация [72, 82].

Спин-ехо секвенциите представляват основата на селарната образна диагностика. Volumetric spoiled gradient echo спомагат за детекцията на микроаденоми особено при болестта на Cushing. Сериите постигнати при тази секвенция осигуряват по-тънки срезове, по-добра резолюция и позволява по-качествена реконструкция във всички планарни оси поради размера на вокселите, които са почти изотропични [197]. Patronas и автори установяват, че тази техника постига по-добри резултати при откриването на адренокортикотропиноми, но в същото време повече грешно негативни резултати в сравнение със конвенционалната спин-ехо техника [171].

Динамичните контрастни МРТ серии осъществени веднага след администрацията на болус от гадолинум допълва при нужда неубедителните резултати от безконтрастното изследване. Динамичните контрастни серии се базират на разликата в кръвоснабдяването на нормалната хипофизна тъкан и това на лезията, което е видимо в началните стадии на перфузия на тъканите с гадолинум. Част от микроаденомите са видими още в първите моменти на изследването. Понякога най-добър контраст между аденома и лезията се постига между 30 и 50 секунда от въвеждането на контрастната материя, а трети между първата и втората минута на изследването в зависимост от кръвоснабдяването. Използването на динамични контрастни серии води до с 10% по-чувствителност на изследването [95, 197].

Хипофизната жлеза се характеризира с доста висока вариабилност в размерите си. Правилото 6, 8, 10, 12 на Elster определя следните възможни размери: 6мм при малки деца и бебета, 8мм при мъже и жени в менопауза, 10мм при жени в детеродна възраст, 12мм при бременни жени и жени в постродилния период [84]. Около раждането жлезата може дори да се прояви с лек супраселарен конвекситет. Аденохипофизата е обикновено изоинтенсна в сравнение с мозъчната тъкан, но може да се изобрази леко хиперинтенсна при бременни жени. По време на неонаталния период аденохипофизата също е хиперинтенсна поради лактотрофна хиперплазия и увеличена продукция на протеини. За разлика от аденохипофизата неврохипофизата винаги е хиперинтенсна на Т1 секвенциите. Причините за това светло петно на МРТ изследванията не е изяснена, но се предполага, че е свързана с или с протеина неврофизин, който представлява протеин, който транспортира вазопресина, както и самия вазопресин.

Ектопична неврохипофиза се отнася към феномена, при който хиперинтесната неврохипофиза и изместена към стеблото и дори към хипоталамуса. Нормалният инфундибулум е не повече от 4мм широк [136]. На посткотрастните серии хипофизата се контрастира хомогенно. При динамичните серии първо се контрастират стеблото и неврохипофизата, като в последствие се визуализира централната част на аденохипофизата, а най-накрая периферията [136].

Коронарни секвенции в T1 са показани за индетификацията на микроаденоми. Повечето (80-85%) са хипоинтенсни спрямо самата жлеза в T1-секвенция. По-малка част са изоинтенсни и могат да бъдат разпознати на постконтрастните серии. Хиперинтесни могат да бъдат микроаденоми, които са претърпяли интратуморна хеморагия. За жалост T2-секвенция не предоставя адекватна и сигурна информация за наличието на микроаденоми [137]. Няма точни образни характеристики, които да определят вида на аденома, но локализацията им показва определена зависимост. Адренокортикотропиномите, TSH-секретиращите аденоми и гонадотропиномите се разполагат предимно централно спрямо аденохипофизата. Пролактиномите и соматотропиномите се разполагат повече в периферията на жлезата. Характерно за соматотропиномите е, че могат да бъдат изоинтенсни в T1, а да се визуализират като хипоинтенсни зони в T2-секвенциите. От своя страна най-малките аденоми са често адренокортикотропиноми [106].

Понякога в отсъствието на промяна в сигнала, но промяна в контура на жлезата може да покажат наличието на „скрит“ микроаденом, който да се визуализира в последващите постконтрастни серии. Девиацията на инфундибулама обаче не е радиографски показател за наличието на патология, тъй като нормалните анатомични вариации са често срещани [19]. De Rotte и съавтори оценяват ролята на 7 тесла МРТ съобщават за по-високи нива на откриване на микроаденоми особено с болестта на Cushing [75].

Друга техника за визуализирането на аденоми, които не проявяват разлика в интенситета дори при динамичното изследване с контрастна материя е повтарянето на МРТ изследването 30 до 60 минути след апликация на гадолинум [82]. Търсеният ефект се състои в изчистването на контрастното вещество от нормалната хипофизна тъкан, докато е възможно задържането на контраст в микроаденома. Макар и много рядко МРТ изследването не може да докаже наличието на микроаденом. Тогава се налага селективна катетиризация на долния петрозен синус от двете страни, при което се взима проба за изследване. Пробите са особено категорични за доказването

на болест на Cushing, както и дефиренцирането му ектопична форма на синдрома на Cushing [158].

Образната диагноза на макроаденомите е сравнително по-лесна спрямо тази на микроаденомите, но тя има други задачи. Основните цели на изследването е да установи произхода на туморната формация дали е от хипофизата и дали има разширяване на селата [34]. Деструкцията и разширяването на селата в сфеноидалния синус не е характерна за други процеси, които влизат в диференциалната диагноза, като хипофизни метастази и хипофизити. Макроаденомите проявяват доста голяма вариабилност в своя интенситет. Често са хипоинтенсни на Т1 секвенцията и са доста разнообразни в Т2 секвенцията. Хиперинтенситет в Т1 може да се дължи поради интратуморна апоплексия, както и след терапия с бромокриптин.

Ликвификацията на аденомите, както и кистичната дегенерация могат да се изобразят като силно хиперинтенсни формации на Т2. Ролята на МРТ изследването при макроаденомите се състои в предоперативната подготовка, като цели да оцени плътността на туморната формация. Доказано е, че хиперинтенсните макроаденоми в Т2 и тези с нисък коефициент на дифузия в DWI – секвенцията са по-меки и най-вероятно аспирабилни [29, 172]. Супраселарната екстензия на макроаденомите често им придава формата на „снежен човек“ или „пясъчен часовник“ поради рестрикцията на диафрагмата на селата.

Открита е корелация между наличието на хипернинтенситет на Т2-секвенцията на оптикохиазмалния комплекс (наличие на оток) и зрителната увреда, както и е прогностичен белег за възвръщането на зрителната функция [201]. Изключително рядко този хиперинтенситет се дължи на хеморагия в оптикохиазмалния комплекс, асоцииран с апоплексия на тумора [132].

Десцендирането на туморната формация е често срещана в рамките на сфеноидалния синус. Остава неразрешен проблема с степента на инвазия на

кавернозния синус поради невъзможността да се визуализира медиалната стена на кавернозния синус на МРТ изследване. Единственият сигурен белег за инвазия остава наличието на туморна тъкан около интракавернозната порция на вътрешната каротидна артерия. Vieira и автори съобщават за около само 30% корелация между интраоперативната инвазия на кавернозния синус и образната диагностика. Cottier и съавтори публикуваха степен на корелация от 67%. Важно е да се отбележи, че въпреки честата инвазия на кавернозния синус, макроаденомите не водят до външна констрикция на вътрешната каротидна артерия. Въпреки това предложената от Knosp класификация на инвазията на кавернозния синус остава златен стандарт за предоперативна оценка на инвазивността към кавернозния синус. Когато има стеснение на ВСА е необходимо да се мисли за менингиом в диагностично диференциален план [67, 204].

Менингиомите, хордомите и хондросаркомите на предна черепна ямка често вторично могат да засегнат и да прорастнат в селарна област. Диагностичен проблем са тези менингиоми, които произлизат от дурата на кавернозния синус, дифрагмата, клиноидния израстък. Понякога разграничаването между менингиом и макроаденом е много трудно дори невъзможно. Наличието на дурална опашка спомага за диференцирането на менингиомите [34].

Краниофарингиомите обикновено засягат супраселарната цистерна, но могат да се разраснат и да засегнат селата, като двата основни вида краниофарингиоми се различават съществено не само по клинична изява, но и по своята образна характеристика. Адамантиноматозният краниофарингиом се състои от кистична компонента, която съдържа хиперинтенсна в Т1 течна среда, поради наличието на холестерол, както и от част с хетерогенна плътност, често съдържаща в себе си калцификат. КТ изследване има по-добра диагностична роля в случая. Тези тумори са силно прирастнали към околните тъкани, като въвличат съседните съдове. Папиларният краниофарингиом от своя страна се представя често като супраселарна хиперинтенсна лезия. Рядко се установяват големи кисти или калцификати. Кистите, ако ги има, са хипоинтенсни на Т1-секвенцията [34, 181].

Питуицитомите и гранулозоклетъчните тумори са рядко срещани първични тумори в селарна област. И двата тумора нямат характерни особености освен тенденцията им да обхващат неврохипофизата, тъй като произлизат от питуицитите на неврохипофизата. Възможно е наличието на астроцитоми, произлизащи от неврохипофизата. Тук от основно значение за образната диагноза е задебеляването на инфундибулума [97].

Хипофизата рядко е място, на което се наблюдават метастатични процеси. Вторичните процеси в хипофизата обикновено не разрушават пода на селата, с което могат да бъдат различени от макроаденом. Различни автори показват възможност за метастазиране в хипофизата от 1 до 5% от аутопсирани пациенти с метастатично заболяване - обикновено от злокачествено образование на белия дроб или гърдата. Изключително редки са и метастазите от лимфоми, като те могат да бъдат В- или Т-клетъчни. Обикновено са хипоинтенсни поради високия коефициент между ядро и цитоплазма [98, 167].

20% от интракраниалните герминоми са с локализация в супраселарната цистерна. Възможно е да бъдат вторично дисеминирани по ликворен път от пинеален гермином. Особено трябва да се внимава при млади пациенти с срединни солидни супраселарни лезии. Наличието на гермином например в пинеална жлеза почти със сигурност потвърждават диагнозата [130].

Арахноидни кисти на супраселарната цистерна произлизат от несъстояла се перфорация на мембраната на Лилеквист. Те съдържат изоинтенсна ликвороеквивалентна течна субстанция. Епидермоидните кисти от своя страна имат леко повишен сигнал спрямо ликвора поради наличието на кератин. Те се диагностицират благодарение на липсата на намаление на сигнала при FLAIR-секвенциите и са хиперинтенсни на DWI-секвенцията [169]. Дермоидните кисти от своя страна имат хиперинтесност на Т1 поради наличието на мастна тъкан в тях.

Кистата на Rathke произлизат от епителиума от джоба на Rathke и могат да обхванат супраселарната цистерна, селата дори сфеноидалния синус. [176]

Първичното възпаление на хипофизата е изключително рядко състояние. Рискови фактори са подлежаща лезия на хипофизата, предишна операция, имунокомпроментирани пациенти. Наличието на менингит, ниво на течност и газова колекция, заедно с съпътстваща клинична картина и параклиника поставят диагнозата. В постродилния период жените могат да получат неинфекциозно възпаление на жлезата, което се нарича лимфоцитен аденохипофизит или лимфоцитен инфундибулоневрохипофизит. Това са автоимунни състояния, които протичат със съответната клинична картина [104].

2.5 Предоперативна ендокринологична оценка на пациенти с хипофизни аденоми.

Предоперативната ендокринологична оценка на пациенти със хипофизни туморни лезии или такива със селарни туморни образувания, включва обединените усилия на специалисти по неврохирургия и ендокринология [116]. Високо приоритетна е неврологичната оценка на пациента, постигната от подробна анамнеза, физикален неврологичен преглед, комбинирана с провеждането на тънкосрезово МРТ изследване с въвеждането на контрастно вещество (гадолинум), за да се оцени големината и анатомичните взаимоотношения на туморната формация с останалите структури.

При остро настъпила загуба на зрението поради оптико-хиазмална компресия е необходима незабавна хирургична интервенция поради голямата възможност от драстично подобрение в очния статус. Някои автори споделят мнението, че при пациенти с макропролактиноми може да се започне веднага с терапия с допаминови агонисти, които води до бързо подобрение в зрението. При неврологично стабилни пациенти обаче е необходимо провеждането на ендокринологична оценка.

От ендокринологична гледна точка пациент с известна селарна лезия трябва да бъде оценен в два основни аспекта: от една страна хормоналната активност на тумора, а от друга нормалната функционалност на хипофизната жлеза [162, 203]. Хормонопродуциращи тумори включват аденомите на хипофизата: пролактиноми, адренокортикотропиноми (АКТХ – секретиращи тумори – Болест на Cushing), соматотропиноми (акромегалия), гонадотропиноми (LH или FSH секретиращи тумори), както и TSH-секретиращи аденоми.

Пролактиномите са най-честите хипофизни тумори, които представляват 40% от всички аденоми [51, 92]. Симптоми на пролактиномите варират изключително в зависимост от пол и възраст на пациенти. При мъже болестта често се манифестира с гонадна дисфункция като намалено либидо, импотентност, инфертилност, както и невро-офталмологични прояви от страна на зрителни нарушения поради тяхната склонност да се разрастват до макроаденоми [96,98]. При жени преди настъпването на менопаузата водещи симптоми са свързани с гонадна дисфункция. 90% от жените преди менопауза имат симптоми на олиго или аменорея, а 80% от тях имат галакторея [156, 160]. Около 5% от цените с първична аменорея и 25% от жените с вторична аменорея имат пролактином [160]. При пациентки с аменорея и галакторея се открива пролактином при 80% от пациентките. Нетретирани пролактиноми водят до намаляване на костната плътност и водят до развитието на остеопороза поради ниските нива на естроген и тестостерон [156].

Ендокринологичното интерпретиране на нивата на пролактина е сравнително широко, поради широката диференциална диагноза на хиперпролатинемия. Пролактинът може да бъде завишен от физиологични причини като бременност, в следродилния период при кърмене [156, 160].

Патологично повишаване на пролактина може да настъпи при употребата на лекартвени средства като невролептици, антидепресанти, метоклопрамид, метилдопа, резерпин и верапамил, включително от употребата на наркотични вещества като кокаин и опиати. [156, 160]. Хиперпролактинемията е срещана при

заболявания като цироза, бъбречна недостатъчност, както и хипотиреоидизъм. Идеопатична елевация на нивата на пролактин настъпват при наличието на нехипофизни лезии и аденоми, които засягат хипоталамуса и хипоталамо-хипофизното стебло [156, 160].

При изключване на причини за вторична хиперпролактинемия, както и наличието на образна находка измерването на една стойност с повишен пролактин е достатъчно за поставянето на диагнозата. Вземането на пробата е необходимо да стане сутрин един час след хранене, както и трябва да се избегне максимално стреса от неуспешна венопункция [156]. Според последните клинични препоръки за диагнозата на пролактиноми показват, че нива на пролактина над 150 μg/L са характерни за микропролактином, докато нива на 250 μg/L са показателни за пролактинсекретиращ макроаденом [156]. Нива на пролактина под 150 μg/L могат да бъдат характерни за микропролактиноми, както и за лезии предизвикващи компресия на инфундибулама. Крайната диагноза на пролактиномите се състои в клинична реакция към допаминови агонисти, тъй като това води до регресия на тумора в неговите размери.

Несекретираща туморна формация няма да има прояви на регресия в размерите си. Затова е необходимо честото проследяване на тумора с МРТ образно изследване. Допълнителен проблем за диагностиката представлява т. нар. “hook effect”, при който нивата на пролактин са ниски при голяма концетрация на пролактина обикновено от секретиращ пролактин макроаденом. Ефектът се получава поради насищане от двете страни с пролактин при имунорадиологичното изследване [160].

Всички пациенти с повишен пролактин трябва да се изследват и за акромегалия, защото 20% от всички пациенти с акромегалия имат повишени нива на пролактина. Индикации за хирургично лечение е резистентност към терапия с бромокриптин и каберголин, както и развитието на тежки странични ефекти от терапията. Хирургично индицирани са и пациенти, при които зрителният дефицит

не се повлиява, както и при пациенти с данни за апоплексия с влошаване на зрителната симптоматика.

Акромегалията е клинично описана много отдавна още от Pierre Marie през 1886г. [150]. Тогава се е смятало, че увеличената хипофиза е следствие на генерализирана органомегалия [35, 117]. Massalonfo за пръв път обвързва хипофизната жлеза, като причина за заболяването [154]. Benda постулира, че еозинофилните гранули, които наблюдавал при акромегалици били секреторни [31].

Акромегалията е заболяване с честота 50 до 70 случая на 1 милион население, като годишната заболеваемост е в рамките на 3-4 случая на милион [32, 76, 112]. Пикът на заболяването е между 40 и 50 годишна възраст. Соматотропиномите представляват около 16% от всички операции в селарна област [159].

В българската база данни са включени всички пациенти със запазена медицинска документация от 60-те години на XX век до началото на 2010 година [3, 4]. Пациенти в националната база данни са 742, от тях 465 (62.66%) са жени. Средната възраст на поставяне на диагноза е 43.68+/-11.67 при жените и 43.40+/-12.58 при мъжете. Наблюдава се пик на заболеваемостта през 80-те години – 2.9 случая/милион/година с тенденция за намаляване през последната декада – 1.78 случая/милион/година. Болестността е оценена на 48.38/милион жители.

Нетретираната акромегалия води до 2 до 3 пъти по голяма смъртност в сравнение с нормалната популация. Последствията от хроничната хиперсекреция на сомотропин са много. Костно и меко-тъканно разрастване почти винаги е налично. Скелетните малоформации се изразяват в остеофитоза, развитието на спинална стеноза, деформиране на дългите кости. Допълнително се манифестира с покачване на теглото, както и с тежък остеоартрит. Основен проблем при акромегалията е органомегалията особено развитието на кардиомиопатия, аритмии и коронарна болест, както и нарушена диастолна функция на сърцето [65, 66, 109, 112].

Акромегалията е свързана и с повишена заболеваемост от диабет и артериална хипертония.

Рядко болестта се манифестира с панхипопитуитаризъм, за разлика от пациентите с несекретиращи неоплазми на хипофизата. Въпреки че има определена зависимост на пациенти с акромегалия да развиват хипотиреоидизъм спрямо нормалната популация, развитието на хипотиреоидизъм, смущения в адреналната и гонадната функция при акромегалици е по-ниско от подобни пациенти с несекретиращи тумори. Тази зависимост остава валидна дори при сравнението само на макроаденоми със секреция и без секреция. Това най-вероятно се дължи на вторичния ефект на соматостатина. Доказано е, че IGF-1 стимулира в ин-витро условия ДНК и тиреоглобулиновата синтеза [88]. Много рядко акромегалията може да е следствие от хипоталамична дисфункция, която води до секретирането на growth hormone–releasing hormone (GHRH) [88], както и трябва да се вземе в предвид ектопична секреция на GHRH от панкреатичен тумор [33, 114, 168].

Растежният хормон има много кратък полуживот от 15 до 20 минути, като се секретира не постоянно, а на пулсове, стимулирани от GHRH, който от своя страна е инхибиран от соматостатин. Референтните стойности на GH са между 0.1 до to 0.2 μg/L с възможност за пиково повишаване на стойностите до 20-30 μg/L, което не означава, че пациент с повишени нива на GH е с акромегалия [30, 101]. IGF-1 има значително по-дълъг полуживот. Повишените нива на IGF-1 при пациенти със суспектна за акромегалия симптоматика (акрални и фациални изменения), почти винаги сочат увеличение на GH; фалшиво-положителни резултати може да има по време на бременност или в напреднал пубертет.

Осъществяването на перорален глюкозо-толерантен тест: има за цел да се провери дали приемът на глюкоза води до намалението на концентрацията на GH – спадане на GH <1 mcg/l (<1 ng/ml) на втория час след прием на 75g глюкоза изключва диагнозата акромегалия) [99, 131].

Болестта на Cushing е най-добре повлияващия се хормоно-продуциращ хипофизен аденом от хирургично лечение. Хипофизарни тумори при всички пациенти трябва да бъдат изследвани с оглед наличието на АКТХ секретираща хормонална компонента. Диагнозата за наличието на болест на Cushing започва с подробно снемане на история на заболяването, както и подробно физикално изследване.

Хиперкортизолизмът може да се представи с голямо разнообразие от симптоми включително и неспецифични като артериална хипертония, световъртеж, раздразнителност, депресия, покачване на теглото, както и началото или задълбочаването на диабетна болест. По-специфични белези и симптоми на болестта на Cushing включват натрупване на мастна тъкан супраклавикуларно, дорзоцервикално, както затлъстяване от централен тип и проксимална мускулна слабост, изтъняване на кожата, наличието на стрии [166].

Ако са налични клинични съмнения за синдром на Cushing е необходимо да се проведат лабораторни изследвания за доказване или отхвърляне на диагнозата. Единично повишение нива на плазмен кортизол не са достатъчни да се постави диагноза, защото сам по себе си стреса от венопункцията може да доведе до повишени нива на кортизол. Диагнозата се поставя с един от трите теста – 24 часов свободен кортизол в урината (UFC), дексаметазонова супресия (DST) или нощни нива на кортизол в слюнка [26, 27, 165]. 24 часовото измерване на свободен кортизол в урината дава информация за свободно намиращия се кортизол в кръвта и не се влияе от състояния, влияещи върху кортизол-свързващия глобулин. Не е препоръчително поставянето на диагнозата на базата на едно проследяване.

Необходимо е да се проведат два или повече UFC теста поради наличието на умерени форми на болестта на Cushing, както и поради итермитентния характер на хиперкортизолемията при някои пациенти [163]. Ако и трите теста са нормални то пациента едва ли има синдром или болест на Cushing, имайки предвид че гломерулната филтрация е по голяма от 30мл/мин [128]. Интерпретацията на

резултатите трябва да включва и лабораторния метод за изследване на свободния кортизол. Високо-ефективната течна хроматография (HPLC) в тандем с мас спектометрията имат най-добра специфичност [163].

Доказването на болест на Cushing с експресния дексаметазоновия супресионен тест, който се състои в апликацията на 1мг дексаметазон в 23:00 часа с последващо измерване на кортизола в 08:00 часа. Експресният дексаметазонов супресионен тест може да е фалшиво положителен при хора с наднормено телесно тегло, както и при хора с психични разстройства. За сигурност е необходимо да се проведе малък дексаметазонов супресионен тест, който се състои в апликацията на 0.5мг дексаметазон на всеки 6 часа в рамките на 24 часа, като се измерват серумните нива на кортизол също на всеки 6 часа [26, 27, 165]. Този тест е по-труден за осъществяване, но в същото време е по-специфичен от еднократния блокаж с 1мг дексаметазон. [26, 27, 165].

Кортизолни нива по-ниски от 1.8 μg/dL се приемат за нормални и при двата теста. Проблемът на това изследване е, че може да бъде компрометирано от редица конкоминантни състояния. Невъзможност да се осъществи дексаметазоновата супресия може да се причини от намалена дексаметазонова абсорбция, повишена чернодробна метаболизация от редица лекарства, както и при пациенти на естрогенна терапия. При пациенти с обезитас, хронични заболявания, тежки депресивни състояния или други психиатрични заболявания може да се получи фалшиво-позитивен резултат. [26, 27, 163, 165]

Измерването на нивата на свободен кортизол в слюнка вечерно време представлява адекватен заместител на серумните нива на кортизол в кръвта. Пациенти с истински синдром на Cushing имат повишени нива на свободен кортизол вечерно време. Радиоимунологичното изследване на свободния кортизол в слюнка със стойности по-големи от 350 ng/dL подкрепят диагнозата за наличен синдром на Cushing в голяма степен. Нива под 150 ng/dL отхвърлят диагнозата, докато стойности между 150 и 350 ng/dL изискват допълнително изследване. Вечерните нива кортизол

в слюнка са по скоро скринингов метод за доказване на синдром на Cushing от колкото диагноза, за която е необходимо верифицирането с един от двата описани метода. Освен депресията, алкохолната злоупотреба също води до развитието на псевдосиндром на Cushing.

Ако биохимичните изследвания показват наличието на синдром на Cushing се измерват нивата на АСТН, последвани от допълнително биохимично изследване за поставяне на диагнозата. Наличието на завишение нива АСТН, доказан синдром на Cushing поставят диагнозата болест на Cushing. Наличието на МРТ данни за аденом на хипофизата също потвърждава диагнозата [26, 27, 163, 165].

2.6 Неврофталмологична оценка на пациентите с хипофизни аденоми.

Неврофталмологичната оценка при пациенти с аденоми на хипофизата е огромно значение за обективизиране на оптикохиазмалната компресия от селарната маса. Класическата презентация на тумор в селарната област, който причинява компресия на оптичната хиазма се изявява с наличието на битемпорална хемианопсия. Обикновено първо се засягат горнотемпоралните квадранти, като в последствие се ангажират и долнотемпоралните квадранти, с което се оформя пълния синдром на битемпорална хемианопсия. Това спомага за индетифицирането на произхода на тумора. Дефицит в периметрите, който е по-силно изразен в долнотемпоралните квадранти кореспондира на туморна маса, която се намира над хиазма оптикум. Индивидуалната анатомия на всеки пациент може да доведе до различна симптоматика в зависимост от разположението на хиазмата. При пост-фиксирана хиазма може да се наблюдава феномена „island of vision surrounded by a sea of darkness“ [89]. При пре-фиксирана хиазма се наблюдава хомонимна хемианопсия поради предоминантното засягане на оптичните трактове, които обикновено се намират на пътя на растеж на тумора.

Има два основни метода за оценка на отклоненията в периметрията. Кинетичният тест се състои в придвижването на предмет (източник на светлина) от периферията към центъра, като се отбелязва от пациента, кога обекта става видим.

Тестът може да се осъществи с помощта на периметър на Голдман, който е полусферичен фон с постоянен еднакъв източник на светлина и цвят. Статичната периметрия измести кинетичната, като стандартен метод за осъществяване на изследване на периметрите. Обикновено се използва периметъра на Humphrey. Предимствата на този тест се състои в по-добрата му сетивност към хемианомични дефекти в периметрията. Резултатите са количествени и минимално зависят от провеждащия изследването.

В изследване на Frisen и съавтори, използвайки периметрия с висока резолюция, доказват, че изместване на хиазмата със 6мм води до дефект в периметрията при 50% от пациентите. При изместване на хиазмата с 11мм се наблюдава изменения в периметрите при 90% от пациентите. За да стигне до пълна битемпорална хемианопсия е необходима по-голяма компресия. От значение са и много други фактори, като бързината на нарастване на тумора, както и индивидуалната характеристика на всеки пациент. Компресията и изместването на хиазмата не водят задължително до дефицит в периметрията [93].

Преден хиазмален синдром е друга проява, с която може да се манифестира селарна лезия. Той се изявява в оптична невропатия или централен дефект в ипсилателралното око с наличието на клинообразен дефект в контрлатералното око. В миналото този дефект се е обяснявал с инвагинацията на инфероназални влакна, преминаващи към контралатералния оптичен нерв. Анатомични изследвания обаче доказаха, че тези влакна не правят такова прекръствосване [115]. Независимо от това наличието на клинообразен дефект (често асимптоматичен) трябва да насочва клинициста към преден хиазмален синдром. В някои случаи е възможно установяването на темпорална хемианопсия само в едното око.

Туморна формация, която е разположена зад хиазмата, предизвиква синдром на оптичния тракт. В областта зад хиазмата нервните влакна, произлизащи от медиалната част на ретина се съединяват с тези от латералната част на ретината на

другото око. Затова и дефицита в периметрите има хомонимен хемианопсичен характер.

2.7 Ендоскопски транссфеноидален достъп до селарна област.

Първите чисто ендоскопски операции са започнали в началото на 1990г. и се свързват с имената на Jho, Carrau и Cappabianca, чиито опит поставят ендоскопската транссфеноидална хирургия като нов стандарт за операциите на селарни лезии. Сравнявайки ендоскопа с микроскопа, той предоставя множество предимства сред които са панорамния изглед на оперативното поле. Хипотетично ендоназалният ендоскопски достъп е свързан с по-малък постоперативен оток, избягва усложнения като обструкцията на носа, повишен комфорт на пациента, намален болничен престой, както и по-малко постоперативни усложнения.

Нормалният мукоцилиарен транспорт се съхранява поради факта, че травмирането на мукозата на носната кухина и на сфеноидалния синус остава интактна. Важното предимство обаче, което предоставя ендоскопската визуализация е свързано с значително по-пълния и информативен образ на оперативното поле. Възможността за поглед „зад ъгъла“ особено в латерална посока към медиалната стена на кавернозния синус и супраселарно с ъгловите оптики. Всичко това води до по-висока радикалност и по-малка честото на резидулна туморна формация на постоперативните контролни серии. Основният недостатък на ендоскопа спрямо микроскопа е свързан с липсата на стереоскопичност на образа. С натрупване на опит обаче този недостатък се преодолява от хирурга. Въвеждането на 3D-ендоскопия в последните години ще доведе до премахването на този недостатък напълно [62, 146, 199].

2.7.1 Индикации за ендоскопска транссфеноидална хирургия.

Ендоскопският ендоназален транссфеноидален достъп е подоходящ за микро- и макроаденоми, както и други лезии свързани със селарна област със супраселарна екстензия като краниофарингиомите, кисти на Rahke. Хирургичното лечение остава лечение на избор при хормонопродуциращите микроаденоми без пролактиномите,

при които се осъществява консервативно лечение. Други фактори, които индицират хирургично лечение са значителна загуба на зрение, апоплексия на тумора, както и резистентност или тежки странични ефекти от терапията с допаминови агонисти. Хирургично лечение посредством ендоназален ендоскопски достъп е индицирано при почти всички лезии, разположени в селарна област.

2.7.2 Контраиндикации и съображения в ендоскопската транссфеноидална хирургия.

С посочения достъп може да се осъществи резекция на повечете срединни супраселарни неоплазми, които имат също интраселарно разположение. При особено големи тумори с значителна супраселарна екстензия чисто транссфеноидалния транселарен достъп няма да осигури достачъно оперативно поле за пълноценна резекция. В тези случай е необходимо достъпа да се разшири с трансланум и транстуберкулум достъпи, които да осигурят адекватно отваряне на дурата. Друго съображение е вземането в предвид на латералната екстензия на туморната формация, както и инвазията на кавернозните синуси. Често компресия на медиалната стена на кавернозния синус може да имитира инвазия на синуса. Само когато има пълно обикаляне на вътрешната каротидна артерия от туморната формация, може да се говори за сигурна инвазия на синуса. Наличието на инвазия на тумора в кавернозния синус не е контраиндикация за осъществяване на достъпа, но трябва да ясно да бъдат поставени целите на оперативната интервенция. При поставена цел оптико-хиазмална декомпресия разширение ендоскопски достъпи не са необходими. Често медиалната стена на кавернозния синус е отворена с ъгловите ендоскопи може да бъде осъществена резекция на туморната формация. Когато целта на операция е премахване на туморната формация от кавернозния синус е необходимо осъществяването на трансетмоидален или трансптеригоидален достъп, които осигуряват директна визуализация на параселарната област. Когато интракавернозната част на тумора е поне на 4-5мм от оптичния апарат може да се осъществи радиохирургия.

Освен ендокринологичната, неврологична, невроофталмологична и образна оценка е необходимо да се осъществи внимателна оценка на носните ходове, както и на назалните и параназални синуси – особено на анатомията на сфеноидалния синус. За тази цел от голямо значение е осъществяване на КТ изследване за точна оценка на костните структури, тъй като МРТ изследването не е достатъчно информативно. КТ изследването дава възможност за осъществяване на интраоперативна невронавигация за по добра ориентация в ностната кухина и свързаните с нея синуси. Носната кухина често е със съпътстваща патология, като наличието на полипи, девиация на септума, кривината на средна носна конха.

Девиацията на септума може да определи достъп, като се използва контралатералния носен ход, както и да бъде третирана по време на осъществяване на достъпа. Пневматизирана средна конха също може е причина за затрудняване на достъпа. Най-важна обаче е оценката на пневматизация на сфеноидалния синус. Най-честата анатомична конфигурация на сфеноидалния синус е селарния вариант (75% от пациентите), при който синуса е аериран под и пред селата, с което има достъп до предната стена и пода на селата. Преселарната конфигурация се среща при 24% от пациентите, при който има достъп само до предната стена на селата. В този случай е необходимо дрилиране на кливуса в частта, разположена точно под селата, за да се осигури адекватна визуализация. По-малко от 1% от популацията са конхален тип, при който аерацията на сфеноидалния синус е минимална или липсва. Това налага дрилиране на сфеноидалния синус в голям обем, което трябва да се осъществи в контрола на невронавигация поради липсата на естествени анатомични ориентири [199].

2.7.3 Ендоскопска ендоназална транссфеноидална хирургия.

Редица автори са описвали ендоназалния ендоскопски достъп. Най-голям принос към развитие на техниката има имената на Jho, Cappabianca, de Divitiis, Carrau, Schwartz, Castelnuovo, Kassam, Locatelli, Anand, които през последните 20 години публикуваха редица трудове, свързани с ендоскопската ендоназална

хирургия, както и редица трудове, свързани с развитието на разширени достъпи и други [37, 38, 42, 44, 49, 52, 56, 59, 73, 79, 85, 119, 120, 178, 182, 183].

Операцията започва с въвеждане на ендоскопа (обикновено 18см 0-градусова оптика) и започва с оглед на двете носни хода. Първата структура, която се визуализира е средна носна конха. Подготовката на оперативния коридор изисква подготовка на носната мукоза с цел нейното деконгесция. От една страна подготовката може да започне с въвеждането на няколко котоноида напоени в разтвор от адреналин, лидокаин и физиологичен разтвор. Котоноидите трябва да останат около 5 минути. Възможно е инжектирането на носни структури като средната носна конха с разтвор от 1% лидокаин и андреналин в концентрация (1:100000) за допълнителна деконгесция на мукозата и превенция на кървенето от носната мукоза. Тази процедура осигурява около 3 часа комфортни условия на работа в носната кухина. При нужда по време на операцията може да се повтори процедурата.

Огледът на носната кухина започва от идентифицирането долна носна конха и хоаната. Проксимално и медиално се разполага вомера. След ретракция на средната и горната носна конха латерално обикновено се визуализира сфеноидалния остиум, който обикновено се намира точно зад долната част на горна носна конха. Мукозата около остиума трябва да се каутеризира. След отстраняване на мукозата по апертурата на сфеноидалния синус може да се пристъпи към отваряне на сфеноидалния синус, което може да стане благодарение на сфеноидален керисон или с помощта на високооборотен дрил. Областта на сфенопалатинната артерия, която се намира каудално и латерално от остиума трябва да се избегне. В зависимост от нужната големина на оперативния достъп може да се пристъпи към отваряне на сфеноидалния синус и от контралатералната стена след дислокация и частична субмукозна резекция на назалния септум. Това позволява използването на четири ръце при подхода към селарната патология през двата носни хода. Избора между монопортален или бипортален е важен и зависи преди всичко от характеристиките на селарната лезия. Монопорталният достъп е подходящ за малки туморни

формации, като микроаденомите. Достъпът е се характеризира с значително по-малко постоперативни усложнения и по-голям комфорт за пациента за разлика от бипорталния достъп. Някои автори препоръчват резекция на средната носна кухина с цел осигуряване на по-голям оперативен коридор. Резекцията на средна конха обаче води до нарушаване на естествената аерация и посока на движение на въздуха в носната кухина, което от своя страна води до по-голям дискомфорт постоперативно.

Мукозата на сфеноидалния синус се ретрахира латерално. Интрасфеноидалните септи се отстраняват благодарение високо оборотен дрил или костен цанг. Това е достатъчно за постигане на панорамен образ на селата и параселарните структури, като се верифицират анатомично картодините еминенции, зад които минават двете вътрешни каротидни артерии, оптико-каротидните рецесуси, както и оптичните проминенции. Допълнително може да се използва интраоперативна навигация с цел по-добра ориентация. През дясния носен ход се достига пода и предната стена на селата. Интрасфеноидални септи често произлизат от каротидните проминенции. Отваряне на селата се осъществява благодарение на високо оборотен дрил или керисони, костната резекция най-често е от селарния туберкулум до пода на селата и между двата кавернозни синуса.

Дурата се отваря Х-образно под интракавернозния синус с цел избягването на ненужно дурално кървене. Монополярната каутеризация се избягва, особено при микроаденоми поради големия риск от термална травма на подлежащата хипофиза и оптичните нерви. Дуралното кървене се овладява с помощта на леко притискане на мястото на кървене с хемостатични агенти. Дуралното кървене може да бъде спряно с биполярна каутеризация. Важно е инцизията на дурата да не включва инцизия на подлежащата хипофизна тъкан, за да може да се индентифицира псевдокапсулата на аденома. При съмнение за инвазия на дурата може да се направи интраоперативно хистологично изследване на части от дуралната обвивка. Ен-блок резекция на микроаденоми е от голямо значение особено в случаите, когато са

хормонопродуциращи. При неуспех за цялостна дисекция на тумора се използват рингови кюрети.

След премахване на туморната формация и съответната декомпресия на селата започва дурално кървене. Премахването на тумора трябва да започва от каудалната част на туморната формация последвана от латералните части на тумора. Преждевременното премахване на супраселарната част на тумора може да доведе до херниране на арахноидеята, което да доведе до намаляне на видимостта и невъзможност за изваждане на резидуална туморна формация. Независимо от големината на туморната формация трябва да се осъществи щателен оглед с ъгловите ендоскопи интраселарно. С 30 или 45 градусовата оптика е възможно да се визуализира супраселарната област, както и да се верифицира дали има инвазия към кавернозните синуси. При кървене може да бъде осъществена т.нар Dive-in техника [149]. При нея се въвежда 30 или 45 градусов ендоскоп с възможност за иригация. Ако е налична система за аспирация е необходимо да се спре. Въвеждането на върха на ендоскопа интраселарно с последваща щателна постоянна иригация води до изчистване на образа. С завъртане на ендоскопа във всички посоки дава възможност за щателен оглед на медиалните стени на кавернозния синус, супраселарна област, което да верифицира в голям процент липсата или наличието на интраоперативен резидуален тумор.

При големи тумори, които ангажират голяма супраселарна част е възможно да се осъществи транстуберкулум и транспланум разширение достъпи с цел директна визуализация на туморната формация. В тези случаи се използва 30 – градусова оптика 30 см дълга и с диаметър 4 мм. При инвазия на кавернозния синус и мека туморна формация е възможно пробването на изваждането на туморната формация през медиалната стена на кавернозния синус, използвайки 30 градусовата ъглова оптика. Този достъп позволява работа за вътрешната каротидна артерия, а краниалните нерви остават латерално.

След премахване на туморната формация е необходимо внимателен оглед за наличието на ликворея. За визуализация се използва интратекална апликация на флуоресцин. Ако лиспва ликворея може да се осъществи затваряне на селата с помощта на хемостатичен материал (например Gelfoam), който се поставя в резекционната кухина за хемостаза и за повдигане на хернииралата арахноидея с цел превенция на постоперативна ликворея. Последва възстановяване на пода и предната стена на селата с запазена костна пластинка от осъществяването на достъпа. Латерално ретрахираната мукоза на сфеноидалния синус се репозиционира върху селата.

Ако е налична постоперативна ликворея се отпрепарира параумбиликална мастна тъкан, с която се тампонира, но не прекалено резекционната кухина. Отново се използва костна ламела, като върху цялата пластика се аплицира фибриново лепило. При разширени транстуберкулум и трансланум достъпи може да се осъществи пластика на дефекта с парче от фасция лата, която се поставя върху дефекта. Последва поставяне на костна ламела с големината на дефекта се поставя и се притиска леко кранилано, с което фиксира цялата пластика. Назосептално ламбо може да бъде поставено върху дефекта, както и тънък слои фибриново лепило. Някои автори тампонират сфеноидалния синус с хемостатичен материал. Поставянето на спинален дренаж с бързина на дренажа 5мл/час може да бъде осъществено при много големи дефекти поради риска от инфекция [45, 105, 128, 153, 177].

2.7.4 Транстуберкулум трансланум ендоскопски достъп

През последните две десетилетия ендоскопската визуализация навлезе силно в ендоназалната транссфеноидална хирургия, като допълнителен инструмент за визуализация при микроскопска хирургия, както и заменяйки изцяло микроскопа. Визуализацията и илюминацията са много по-добри в сравнение с микроскопската визуализация. Особено това се отразява във възможността на хирурга да различи анатомични детайли като демаркацията между туморна тъкан и нормалната хипофизна тъкан. Възможността да се погледне зад ъгъла разширяват

традиционните индикации за транссфеноидална хирургия в контекста на размери и разположение на туморната формация [54, 68, 74, 87].

Особено значение има за тумори, които се разполагат извън пределите на селата. Микроскопската визуализация се нуждае от носен спекулум, който лимитира погледа върху оперативното поле, както и намалява възможността за маневреност на инструментариума. Ендоскопската визуализация премахва спекулума, както и лещата се намира в непосредствена близост до оперативното поле, което несъмнено повишава качеството на визуализация. Въвеждането на ендоскопията в транссфеноидалната хирургия даде възможност за разработването на разширени достъпи, при които сравнително големи части от костна тъкан се премахват с цел по-добър достъп до предната черепна база [50, 125, 126, 127].

При ХА с супраселарна екстензия, транстуберкулум и транспланум достъпите осигуряват директна визуализация на туморната формация [184]. Транскавернозният достъп от своя страна позволява достъпа до кавернозния синус при неговата инвазия, а трансклівалният се използва при тумори, които се разпространяват зад задната стена на сфеноидалния синус в рамките на задна черепна ямка [184]. От голямо значение е разработването на методи за затваряне на постоперативните дефекти на базата, за да се предотврати ликворея и постоперативен менингит. Възможностите на пластиката тип „gasket seal“ [144], както и използването на назосептално мукозно ламбо [45, 105, 128, 153, 177] осигурявайки до 5% постоперативни ликвореи.

Разликите спрямо стандартния ендоскопски достъп до селата се състои в няколко модификации на достъпа. Пациентът се поставя на три точкова фиксация, за да може да се използва невронавигационна система. Освен това е необходимо главата да бъде леко повдигната, тъй като трансланум транстуберкулум достъпа предполага по-косо разположение и маневриране на инструментариум, с което да се избегне конфликт с гръдния кош на пациента. Главата се завърта 10-15 градуса в

хоризонтална посока към оператора. Операцията започва с аплицирането на вазоконстриктор с или без инфилтриране на музозата на средна костна конха.

При пациенти, при които се очаква назоликворея операцията започва с осигуряването на назосептално ламбо за предстоящата пластика. С въвеждането на ендоскопа се индентифицират долната, средната и горната носна конха. Средната и горна конха се латерализират в двата носни хода, като остиумите на сфеноидалния синус се верифицират двустранно. Назосептално мукозно ламбо трябва да бъде добито още в началото на операцията, защото септалната лигавица в края на операцията е прекалено травмирана и частично резицирана в задния и край. Септалното мукозно ламбо се отпрепарира от септума, като се осъществяват инцизии на мукозата 1мм над небцето и 2 до 3мм под крибриформената ламина, като двете изцизии се срещат в предната част на септума. Необходимо е внимателно отпрепариране на ламбото с цел запазване на кръвоснабдяването му от сфенопалатинната артерия. Ламбото се поставя завърта и се оставя към хоаната, където стои през цялата операция.

Има различни подходи при осъществяване на достъпа. De Divitiis започва премахването на средна носна конха и премахване на задната част на септума. Той препоръчва премахване само на главата на средна носна конха без премахването на опашката поради две основни причини – първата се състои в факта, че опашката не пречи на оперативния достъп, а от друга страна се повишава риска от кървене от сфенопалалатинната артерия. Задната част на септума се премахва, за да осигури видимост при използване на двата носни прохода. В контралатералния носен ход се осъществява латерализация на средна носна конха без нейното премахване. Други автори не препоръчват премахването на средна ностна конха поради важната и роля в запазването на физиологичния поток на въздуха в носната кухина. Сфеноидалните остиуми се разполагат точно на сфеноетмоидалния рецес, което е около 15мм над хоаната.

Понякога остиумите са покрити от горна носна конха, която трябва да бъде латерализирана или резектирана, ако е необходимо. Лигавицата около остиумите се каутеризира и се разширява с Керисон. Повишено внимание се отделя на пазенето на инферолатералната област, за да не се засегне сфенопалатинната артерия. Задната 1/3 от септума, която се свързва с вомера и максиларния гребен се резицира, което осигурява панорамен поглед на сфеноидалния рострум. На този етап от операцията може да се запази част от вомера и от хрущяла на септума за използване като графт за реконструкцията в края на операцията.

De Divitiis и съавтори предлагат широка предна сфеноидектомия. За да се осъществи тази резекция е необходима резекцията на горната носна конха заедно с задните етмоидални клетки, които се намират латерално, за да се постигне по-голям оперативен коридор и по-добра визуализация. Резекцията може да бъде едностранна или двустранна в зависимост от пневматизацията на сфеноидалния синус. Ако се използва назосептално ламбо е необходимо да се премахне цялата сфеноидална мукоза, за да се не се допусне постоперативно развитие на мукоцеле по назосептталното ламбо. Внимателно предоперативно изследване е необходимо да бъде проведено с цел проследяване на хода на сфеноидалните септи, които често стигат до каротидните еминенции.

Премахването на костните структури на предна черепна ямка започват с изтъняване на туберкулум селе, използвайки дрил с диамантен борер. Горната половина на селата предната стена на селата се премахва, при което се открива горният интракавернозен синус. Оставянето на костен ръб към пода на селата е нужно, за да може да се постави графта от мастна тъкан. При травмиране на синуса, кървенето се контролира посредством хемостатични материали и лека компресия. Туберкулимът се освобождава от двата медиални оптикокаротидни рецесуса, както и от сфеноидалния планум, като с внимателна дисекция се освобождава от надлежащата дурална обвивка. Големината на костна резекция достига до фалциформения лигамент, който трябва да се дисецира с голямо внимание, за да не се допусне ненужно отваряне на дурата. Фалциформеният лигамент е добър

ориентир, който определя предната граница на достъпа. Неговото отваряне се допуска при туморни формации, които се разпростират напред. Възможната костна резекция се определя от предната стена на сфеноидалния синус, за да се избегне травмиране на крибриформената ламина, а заедно с нея и нервните окончания на олфакторния нерв или руптура на задните етмоидални артерии. Обикновено извършването тази част от операция е необходимо използванетото на ъглов 30-градусов 30см ендоскоп. Латерално костната резекция стига до оптичните протуберанции. Ако туморът се разпростира в кавернозния синус е възможно отстраняването на предната костна стена латерално от каротидните артерии, които могат да се верифицират с интраоперативна невронавигация или интраоперативен доплер.

Инцизията на дурата става в областта на селата с Х-образна инцизия. Чест проблем е кървенето от горния интракавернозен синус, особено в случаите, в които се разполага към предната стена на селата. De Divitiis и съавтори започват с два медианни вертикални разреза 1мм над и под горния интракавернозен синус. След това с биполярна коагулация каутеризират синуса щателно с последващо прекъсване на синуса в областта на коагулацията с микроножица. Двете дурални ламба се коагулират отново с биполярен форцепс – от една страна да се спре евентуално дурално кървене а от друга страна води до ретрахиране на двете дурални ламба латерално.

Важно е да се направи щателна предоперативна МРТ оценка на разположението на интактната хипофиза и инфундибулума. Обикновено хипофизата е изместена в супраселарна посока, както и унилатерално. Рядко хипофизата е дислоцирана към предната стена на селата, което силно затруднява достъпа поради необходимостта за съхранението и. В тези случаи се допуска вертикална инцизия през жлезата, за да може да се стигне то туморната формация.

Друга опция е нейното латерализиране, като се внимава жлезата да не бъде дисконектирана от инфундибулама. Често операцията започва с туморна декомпресия. При меки тумори отстраняването е възможно благодарение на аспирация и ринг-кюрети. При плътни твърди туморни формации е възможно

използването на различни системи за резекция на тумора като ултразвукова аспирация и други комбинирани инструменти.. Ако има кавернозна инвазия са възможни два подхода – внимателната латерализация на каротидната артерия и отстраняване на тумора през дефекта в медиалната стена на кавернозния синус. Вторият подход е по-рисков и трябва да се прецени внимателно дали е оправдано използването му. Латерално от каротидната артерия се достъпва до кавернозния синус.

2.8 Инвазивност на хипофизните аденоми. Ендоскопска транссфеноидална хирургия на кавернозния синус.

Хирургията на кавернозния синус винаги е бил противоречива. В началото се е смятало, че това е анатомична област, която трябва да се избягва от хирурзите. С развитието на транскраниалните достъпи през 60-те години на 19 век започнал 20 годишен ентусиазъм [170]. Разочарованието обаче от повишената смътност довела до отказ от оперативна интервенция в тази област [185]. Развитието на минимално инвазивните техники доведе до промяна в концепцията за лечение на доброкачествените лезии в тази област, а именно да се повлияе на симптоматиката и да се постигне добър туморен контрол без това да доведе до допълнителен неврологичен дефицит. Мултимодалният подход, който включва хирургично лечение, радиохирургия, както и фармацевтично повлияване на лезията е за предпочитане пред желанието за радикално отстраняване на туморната формация, но на цената на постоперативен дефицит.

Използвани са различни подходи за справяне с инвазивните аденоми на хипофизата, като трансфациален достъп, трансмаксиларен, трансмаксилосфеноидален, трансетмоидален, както и транссфеноидоетмоидален достъп при премахването на инвазивни аденоми на хипофизата със засягане на предната част на кавернозния синус. Въпреки това инвазивните хипофизни аденоми остават предизвикателство и пред най-опитните хирурзи. През последните две десетилетия се появиха редица съобщения за резултати от ендоскопска ендоназална транссфеноидална хирургия при хипофизни аденоми с инвазия на кавернозния

синус. Frank съобщава за серия от 35 пациента, като при 21 от тях е постигната тотална резекция при несекретиращи аденоми на хипофизата и хормонална ремисия при 13 от 30 пациента [91].

Ендоскопската хирургия представлява най-новата придобивка на транссфеноидалния достъп, който подобрява значително възможността за достигане на латералната екстензия на тумора, благодарение на ъгловите оптики и панорамния изглед, който предоставят. Jho и съавтори представиха през 2001 година в анатомично изследване предимствата на ендоскопа в ендоназалния достъп до кавернозния синус [20]. Болонската група докладва за първите хирургични серии [91], които представят далечно латералния достъп, етмоидо-птериго-сфеноидалния достъп, който е приложим и при тумори, инвазиращи латералните части на кавернозния синус, както и екстремно латералния достъп, който е индициран за тумори, разпростиращи се през форамен ротундум до птеригомаксиларната ямка.

Kitano и съавтори докладват за серия от 36 оперирани пациента с използването, както на микроскоп, така и на ендоскоп. 70-градусова ъглова оптика е използвана за интервенция в сфеноидалния синус, като достъпа към кавернозния синус е бил медиално от каротидната артерия при малки лезии и латерален при по-голяма инвазия на кавернозния синус, с което постигнали тотална ексцизия при 72% от пациентите. Основни компликации са по-голямата кръвозагуба при латералния достъп заедно с транзиторна диплопия – 42% при латералния достъп и 14% при медиалния достъп [134].

Много автори се съгласяват с твърдението, че кавернозния синус представлява екстрадурална венозна структура [200]. Следвайки правилото екстрадурални туморни формации да се премахват посредством екстрадурални достъпи, ендоскопската хирургия на кавернозния синус представлява средство на избор при терапията на туморни формации с кавернозна инвазия. Още повече при голяма част от туморите в тази област имат естествена пенетрация на медиалната стена на кавернозния синус в селарната или сфеноидалната си част, с което се

избягват черепно мозъчните нерви, тъй като се използват достъпи през медиалната и задно горната част на кавернозния синус, както и такова с нисък риск като предно долните и латералните отдели на кавернозния синус. Ако е наличен интрадурална експанзия на тумора е необходимо обмислянето на транскраниален достъп.

Съществуват два основни достъпа за хирургия на кавернозния синус: етмоидо-птериго-сфеноидалният достъп и медиалният ендоназален транссфеноидален ендоскопски достъп. Достъпът на избор се определя от инвазията на различните отдели на кавернозния синус. Медиалният достъп е подходящ за кавернозна инвазия, която е медиална и/или задно-горна. Когато инвазията е в предно-долния отдел на кавернозния синус, както и в латералните му отдели или инвазира целия синус е необходимо да се осъществи латералния етмоидо-птериго-сфеноидален достъп

2.8.1 Медиален ендоназален транссфеноидален ендоскопски достъп.

Латерализацията на средна и горна конха позволяват локализацията на сфеноетмоидалния рецесус и визуализацията на сфеноидалния остиум. Осъществява се широко отваряне на предната стена на сфеноидалния синус, като се започва с разширяване на остиума. Вертикалните граници на отваряне на сфеноидалния синус са от неговия под до неговия покрив. Латералното отваряне на синуса се осъществява извън границите на остиумите. Премахва се задната 1/3 на назалния септум, за да има достъп от двата носни хода към сфеноидалния синус. Премахват се всичко септи в рамките на синуса. Запазването на мукозата на сфеноидалния синус благоприятства по-бързото възстановяване и превенция на постоперативните възпалителни усложнения на сфеноидалния синус. Посредством високооборотен дрил се отваря пода на селата, а в последствие се разширява с керисон, като границите на отвора са между горния и долния интракавернозен синус. Коста, покриваща инвазирания кавернозен синус, се премахва внимателно от оптикокаротидния рецес до паракливалната каротидна протуберанция във вертикална проекция. Латерално се премахва 1см от латералния ръб на селата, с което се визуализира най-предно разположената част на параселарна част на

каротидната артерия. Премахването на тази част на костта позволява да се латерализира предната стена на кавернозния синус, с което да се постигне по-добра визуализация през медиалната.

Премахването на тумора започва с дурална инцизия в селарна област с последващо премахване на селарната компонента на тумора. Достъпа към кавернозния синус се осъществява през медиалната стена, като в повечето случаи не се налага допълнителното му отваряне. Ако се налага допълнителна инцизия, медиалната стена на кавернозния синус се отваря в задните му 2/3. Премахването на тумора става под директна визуализация обикновено с помощта на 30 ъглова оптика. Често това е възможно да се осъществи и с 0 градусовата оптика. В края на интервенцията е необходимо да се направи оглед по възможност с 45 градусова оптика.

При липса на ликворея се поставя хемостатичен материал в образувалата се пострезекционно туморно ложе. При наличие на ликворея се използват традиционните техники за пластика – с автоложен мастен графт, фибриново лепило, назосептално ламбо и др.

2.8.2 Латерален етмоидо-птериго-сфеноидален ендоскопски достъп.

Латералният етмоидо-птериго-сфеноидален достъп се използва при залягане на предно долните отдели на кавернозния синус, на латералните отдели или целия кавернозен синус. Този достъп дава най-добра видимост и най-добра експозиция на кавернозния синус, като предоставя достъп до всички отдели на кавернозния синус. Стандартният медиален ендоназален достъп дава достатъчно панорамен достъп на всичките нужни анатомични ориентири след широко отваряне на предната стена на сфеноидалния синус, като се визуализират каротидните протуберанции, както и оптичните еминенции. Квадратната област, заградена от оптичния нерв отгоре, медиално от селата и отдолу от линията, която се образува от хода на нерва на Vidian - n. canalis pterygoidei (това е мястото на прехода между петрозната и кавернозната част на каротидната артерия) представлява предната стена на кавернозния синус

[129]. Въпреки добрата визуализация на анатомичната област този подход не е подходящ за хирургична работа поради големия работен ъгъл.

Необходимо е частично премахване на медиалната птеригоидна ламина. За да се осъществи тази техника е необходимо да се осъществи трансетмоидален достъп. При въвеждане на ендоскопа се визуализира средна носна конха, която се измества медиално. В аксилата и се визуализира унцинатния процесус, както и етмоидалната була. Първата стъпка е премахване на унцинатния процесус, а в последствие етмоидалната була. Това позволява верифицирането и намирането на максиларния остиум. Той е важен анатомичен ориентир, тъй като над медиалната стена на максиларния синус се разполага медиалната стена на орбитата, чието анатомично съхранение е от голямо значение поради риска от пролабиране на очното съдържимо в носната кухина. Опашката на средна носна конха позволява идентифицирането на сфенопалатинния форамен, който обикновено се маркира отпред от костен праг – етомоидалната криста. В задната част на медиалната стена на максиларния синус се намира вертикалния палатинен процесус. След неговото премахване се визуализират медиалната и латералната птеригоидна ламина. Достъпът завършва с резекция на медиалните и горните части на тези ламини заедно с тотална задна етмоидектомия. Това осигурява по-добър ъгъл за работа към латералните отдели на кавернозния синус латерално от каротидната артерия.

2.9 Хидроскопия - приложение в ендоскопската трасснфеноидална хирургия.

Хидроскопията е нова техника, която е пример за развитието на медицината и постоянното възприемане на техники, които се използват включително и от други специалности. Парадигмите в една специалност често се променят от заемане, внедряване и адаптиране на техники от други специалности. Въпреки че неврохирургията сравнително късно възприема концепцията за ендоскопска хирургия е въвела традиционни ендоскопски техники от специалности, като урологията, ортопедията и най-вече отоларингологията. Това най-отчетливо се вижда от въвеждането на хидроскопията в неврохирургията, при която при

постоянна иригация на физиологичен разтвор се постига меко раздуване в рамките на села турцика [176, 177].

Историята на хидроскопията започва с развитието на цистоскопията. Bozzini разработва първия цистоскоп “Lichtleiter” в ранните години на 19 век. Nitze поставя началото на модерната цистоскопия през 1878г. [161], който е първият ендоскоп, който се състоя от леща и електрически светлинен източник на върха на инструмент. В началото се е използвало въвеждането на въздух в пикочния мехур, което водело до висока степен на неразположение особено при мъжете. Couriard и Evermann въвеждат допълнителна извод за иригация на течност, което осигурило възможност за по-лесна диагноза, по-добро охлаждане на температурата от светлинния източник [161, 164]. Ранната невроендоскопия е свързана с ликвор съдържащите пространства. Първата невроендоскопска процедура е осъществена от уролога Victor L’Espinasse през 1910г. Той използвал цистоскоп за аблация на хороидалния плексус при две деца с хидроцефалия. Опитите на Dandy и други неврохирурзи са свързани с процедури за аблация на плексуса и вентрикулостомия, но са имали прекалено висок морталитет. С развитието на ендоскопската транссфеноидална ендоназална хирургия през 2005г. Senior и съавтори описват първата хидроскопия на села турцика по време на ендоскопска ендоназална транссфеноидална аденомектомия.

Селата не е ригидно пространство. Въпреки костните граници на селата, тя има възможността да се раздува супраселарно, както и сравнително по-малко латерално към кавернозните синуси. След аденомектомията селарната диафрагма се спада към вече празното туморно ложе. Това резултира в невъзможност да се оценят задните и латералните части на хипофизата, както и в предния супраселарен рецесус. Някои автори предлагат механична ретракция на диафрагмата в супраселарна посока с инструмент и оглед с ъглови ендоскопи. Тази техника обаче доставя субоптимална визуализация и е сравнително трудна за реализиране.

Почти всички пациенти със селарна туморна формация са показани за извършването на хидроскопия. При пациенти с секретиращи аденоми е от огромно

значение премахването на тумора тотално. Обикновено при други образувания като киста на Rathke не е необходимо извършването на хидроскопия. При съмнения за дефект в арахноидеята или наличие на ликворея, този метод може да позволи верифицирането и локализацията на дефекта.

Ендоскопската хидроскопия е метод, който е изолиран в рамките на селата. Независимо от достъпа хидроскопията на селата се осъществява след значително премахване на туморната формация. За това е необходима система за иригация и аспирация към ендоскопа, която да осигурява постоянен приток на физиологичен разтвор към образуваната кухина. Иригационният канал се отваря с постоянна иригация на стерилен физиологичен разтвор със стайна температура. Аспирационният канал се затваря, тъй като неговото използване води до създаването на турболентно движение, което от своя страна намалява визуализацията. В началото кръвта замъглява визуализацията, но с постоянната иригация на физиологичен разтвор кървенето намалява и образа се изчиства напълно, като резидуалното кървене от жлезата веднага се изчиства от иригацията. Изчистването на остатъчната кръв от резидуалната тъкан допълнително увеличава качеството на визуализацията. По време на инспекцията може да се въведе например рингова кюрета, с която да се премахне резидуална туморна формация.

Locatelli и Castelnuovo [149] започват да използват динамични лещи за течна среда, с което се подобрява значително визуализацията. Отбелязват голямото значение на хидродисекцията, която допълнително допринася за по-добрата визуализация и премахване на резидуален тумор. В тяхната серия от 350 хидроскопии на селата отбелязват значителния принос на хидроскопията за тоталната резекция и визулизация на туморната маса, както и възможността за премахване на интракавернозен резидуален тумор през медиалната стена на кавернозния синус в условията на хидроскопия.

2.10 Обобщение на литературния обзор.

В обобщение, в литературата са натрупани много данни, сочещи тенденция към повишаване на сигурността и ефективността на съвременната хипофизна хирургия в резултат на непрекъснатото технологично усъвършенстване и иновации. В този ред на мисли няма да е пресилено да се каже, че ендоназалната ендоскопска техника представлява революционно хирургическо нововъведение, а основна сфера на неговото приложение са пациентите с хипофизни аденоми.

Въпреки че микроскопската транссфеноидална хирургия се е утвърдила през годините като стандарт в хирургическото лечение на хипофизните аденоми, през последните 10-15 години редица специализирани хирургически центрове бързо въведоха в своята практика алтернативната чисто ендоскопска техника основно заради превъзходната панорамна визуализация на оперативното поле, по-голямата маневреност на ендоскопския инструментариум и избягването на рисковата туморна дисекция на сляпо.

При това обаче, преходът от традиционната микроскопска към изцяло ендоскопска хирургия на хипофизните аденоми се случва въпреки липсващите или ограничени обективни сравнителни проучвания в световната литература относно хирургическия изход.

Анализирайки данните от извършения от нас обзор на съвременната литература по проблема и основавайки се на собствения си хирургически опит имаме нагласата за по-предпазлива и непредубедена оценка на предимствата на ендоскопската техника. Обобщените литературни данни относно резултатите и компликациите при двете оперативни методики изглеждат сравнително еднакви при групите със секретиращи микроаденоми и някои макроаденоми, най-често от подгрупата на секреторните лезии.

Все пак не могат да бъдат отречени някои очертаващи се предимства на ендоскопската техника в сравнение с микрохирургичната в групата при пациенти с макроаденоми и такива с параселарна инвазия.

3. Цел и задачи

3.1 Цел

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

3.2 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 секретиращи 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 транссфеноидална хирургия в съвременния мултидисциплинарен подход при лечението на хипофизните аденоми.

4. Материал и метод

4.1 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) транссфеноидална оперативна техника се извършваше на случаен принцип. Пациентите в настоящото проучване бяха на възраст между 20 и 77 години, средно 48,7г. ± 15,29 (n=128), с пик на заболеваемостта 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.

4.2 Методи на клинично изследване и проследяване

Проучването е проспективно, рандомизирано.

4.2.1 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.

4.2.2 Клинични, образни, невроофталмологични и биохимични изследвания. Проследяване на пациентите. Критерии за оценка на хирургичния резултат при секретиращите 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 гадолиниум. 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 хиперкортизолемчията може да се прибегне и до голяма дексаметазова супресия с 8мг Дексаметазон.
- При Пролактиноми изледвахме 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 mg/L (<2mU/L), нормализиран отговор спрямо перорално глюкозно натоварване (ОГТТ) - стойност < 1 mg/L (<2 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 mg/dl (<138 nmol/l), недоловимите концентрации <1-2 mg/dl (<28-56 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 mg); нормализирани или едва доловими плазмени концентрации на АКТХ< 10-20 pg/ml (<2.2-4.5 pmol/L), функционално възстановяване на хипоталамо-хипофизарно-адреналната 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/кг 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. получаваха 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 **(n=54)**	29(43.9%)	25(40.3%)
Общо (n=128)	Общо (n=66)(100%)	Общо (n=62)(100%)

Първата група от 62 пациенти беше оперирана посредством стандартната техника на микроскоспкия ендоназален транссфеноидален достъп. Втората група от 66 пациенти се оперира чрез ендоскопски ендоназален транссфеноидален 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.

4.3 Кратка характеристика на използваните хирургични достъпи и интраоперативни техники.

4.3.1. Директен микроскопски ендоназален транссфеноидален достъп.

Griffit и Veerapen описват през 1987г. тази техника за първи път. В българската неврохирургия е въведана 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]

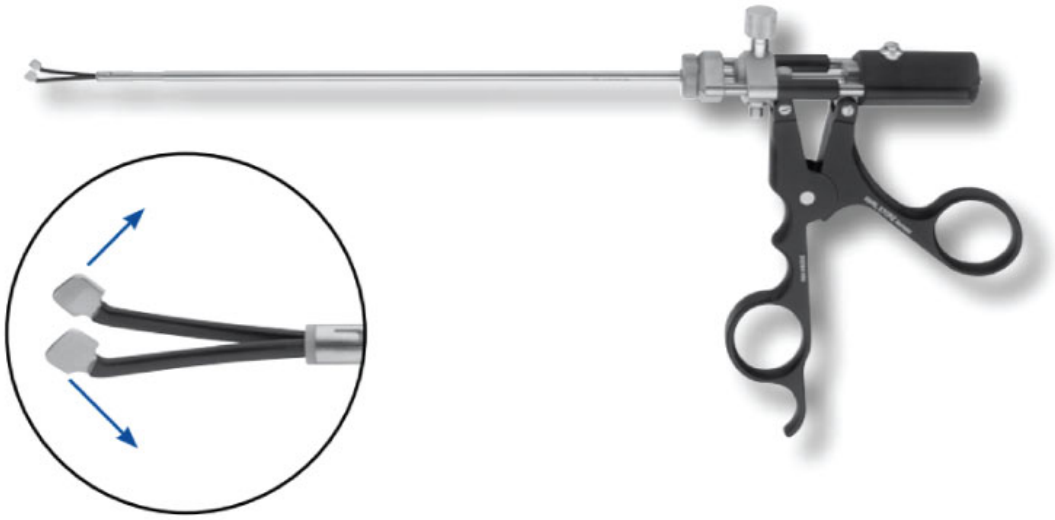
4.3.2 Ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп.

4.3.2.1 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, вариращa 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 подържа 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.

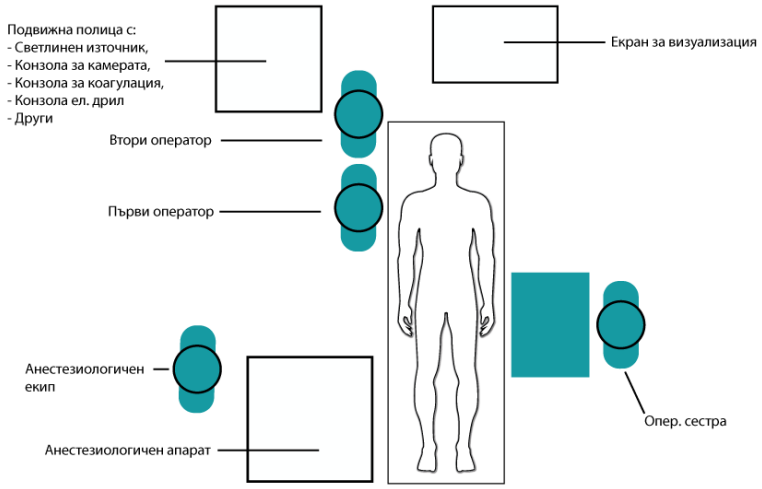
Тук може да се припомни и друга важна отлика в използваната инструментация при двата метода, а именно отсъствието на ендоназален спекулум при ендоскопската техника. В нашия специализиран сет ендоназален ендоскопски инструментариум със специфичен дизайн, използвахме кюрети, щипки на Керисон, микроножици, моно-и бипорлярни 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 високоборотни ниско-профилни дрилове, както и система за система за ултразвукова аспирация на костна тъкан.

4.3.2.2 Монопортален ендоскопски ендоназален транссфеноидален 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.

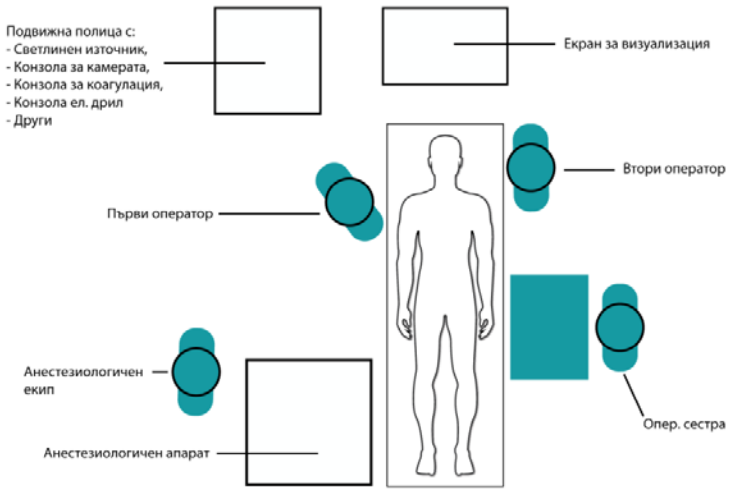


Фигура 4. Схематично представяне на разположението на оптиката и работните инструменти при моно- (вляво) и би-портален подход (вдясно).



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 инструментиране. В повечето случай 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

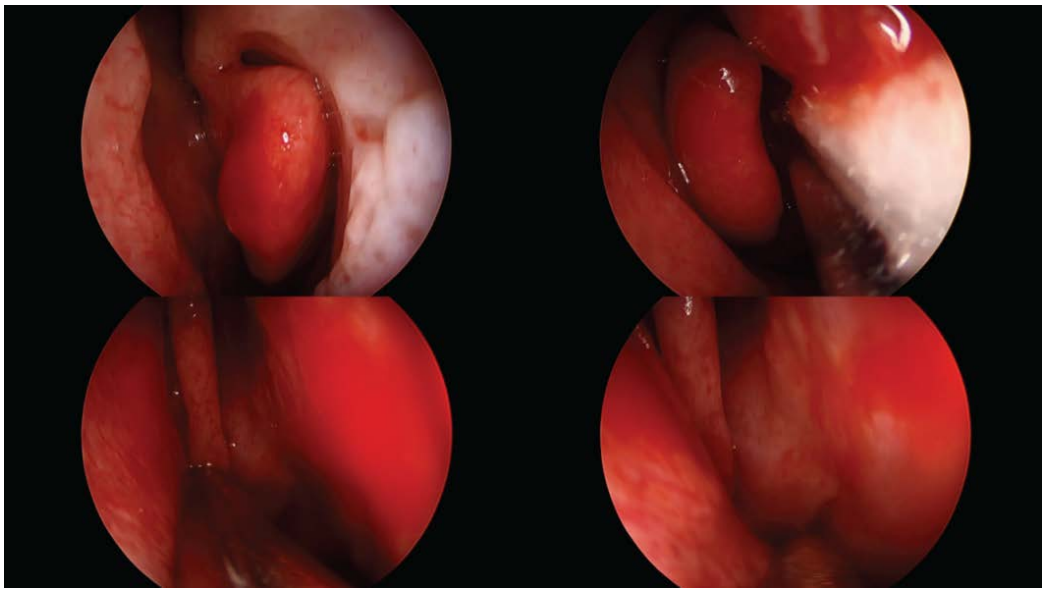
оператор да помага или чрез иригация на физиологичен разтвор, аспирация или да държи ендоскопа без това да е съпроводено със съществен конфликт между инструментите и ръцете на двамата хирурзи.

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.

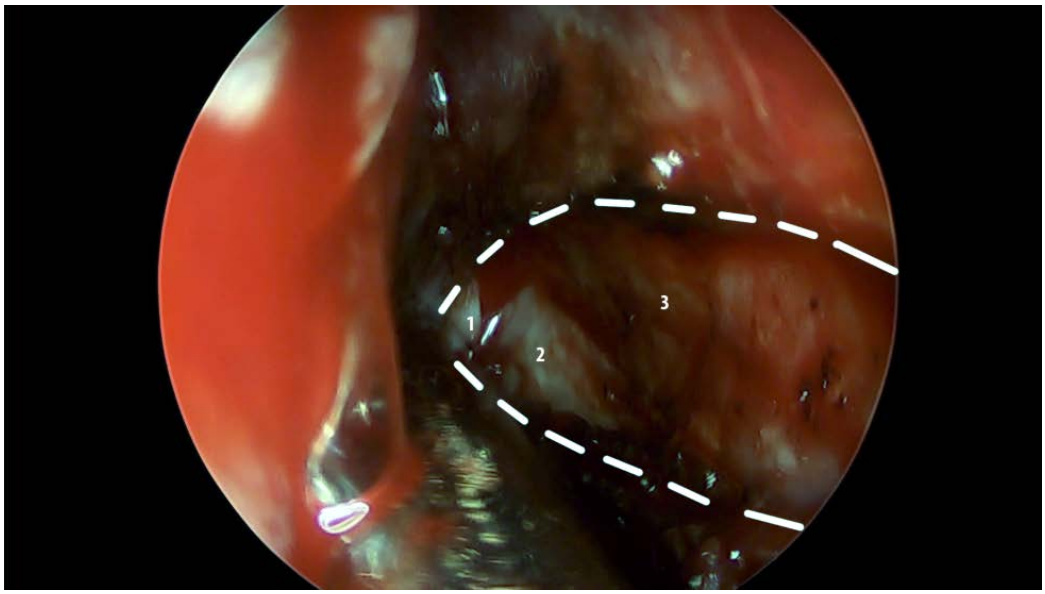
Операцията започва с тампониране на носната лигавица с котоноиди, напоени с разтвор от лидокаин и адреналин. Обикновено това става на два етапа, тъй като много често в началото на операцията липсва достъп до задните отдели на носната кухина. Не препоръчваме локална инжекционна инфилтрация на лигавицата 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 прибягва 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 инзиция 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 инцизия прави възможно съхраняването на лигавицата при дисецирането, като ламбото се отмята проксимално и дистално.

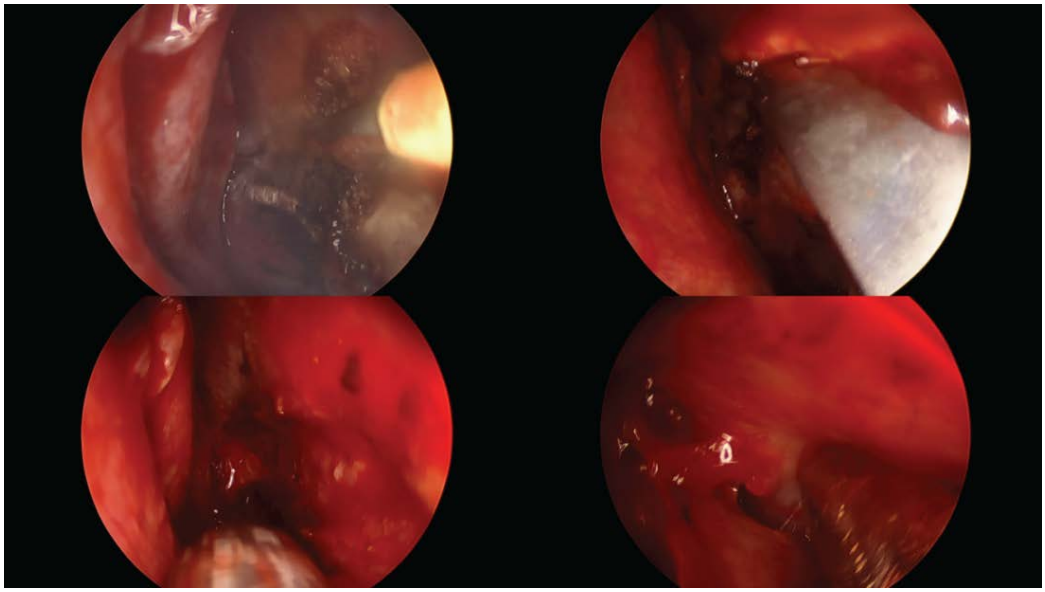


Фигура 7. Оглед на носната кухина

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.

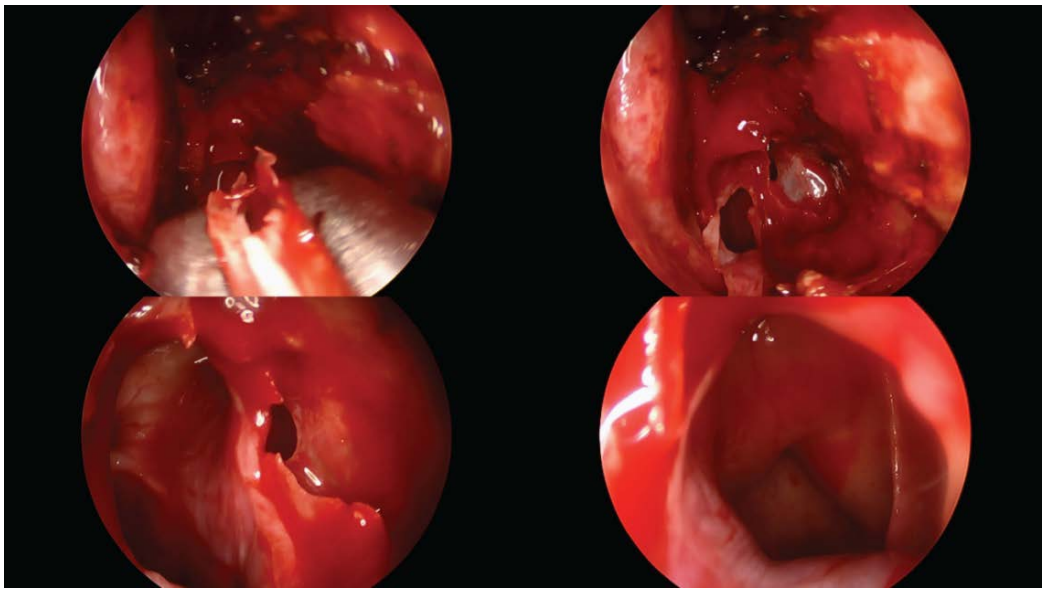


Фигура 8. Миниламбо по Brinner



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

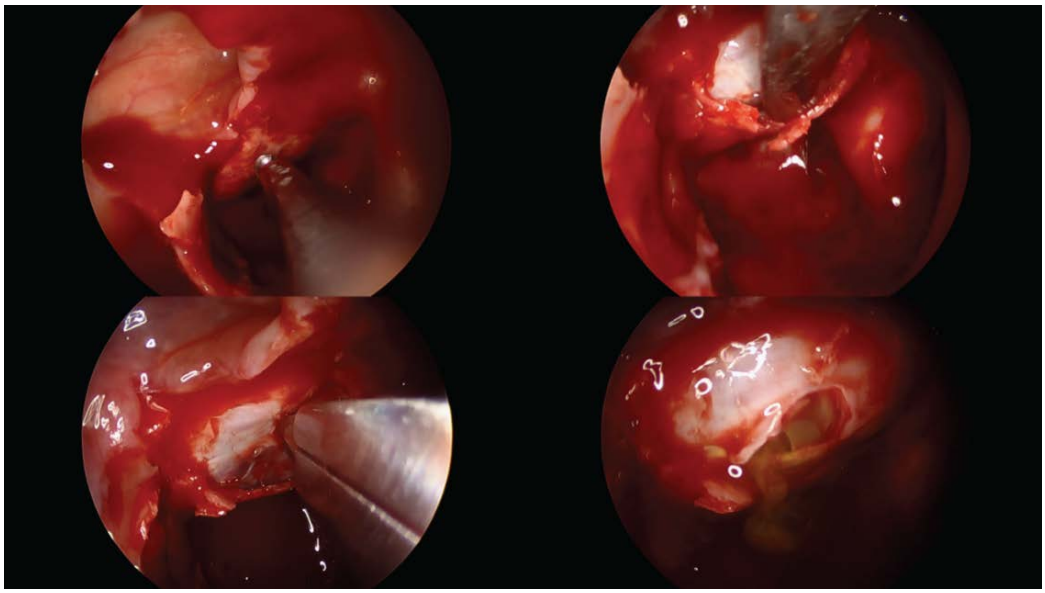
След визуализирането на предната стена на сфеноидалния синус с помощта на керисон, дрил или длето последния се отваря, като предната сфеноидектомия трябва да е достатъчно голяма, за да осигури достъп до селарна област (фигура 10).



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.

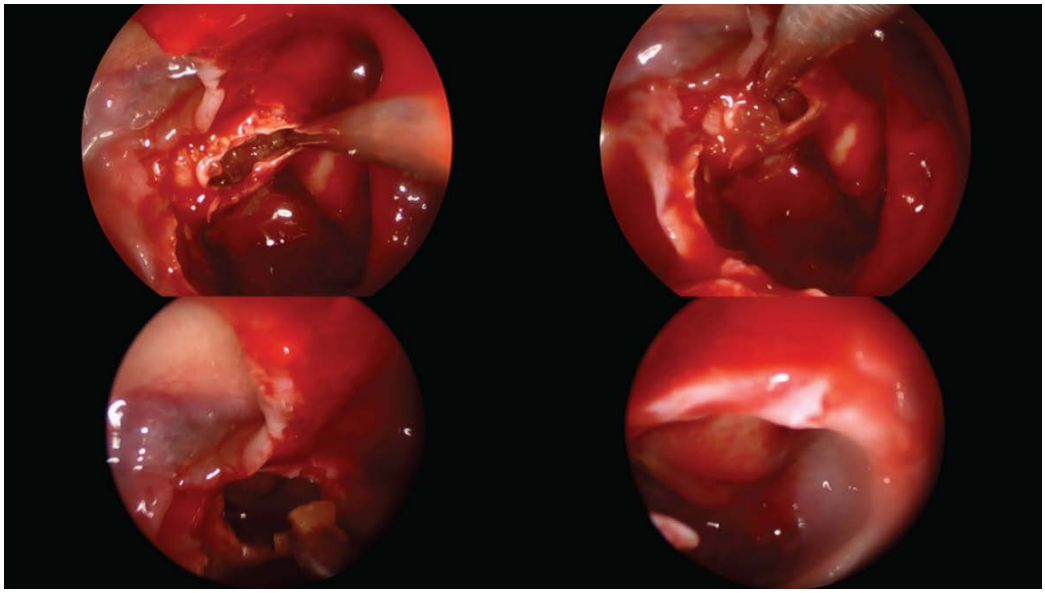


Фигура 11. Отваряне на предната стена сфеноидалния синус.

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 й.

Последната фаза от ендоскопски подход, подобно на микроскопския е извършването реконструкция и херметизиране на duралния 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.

4.3.2.3 Бипортален ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп.

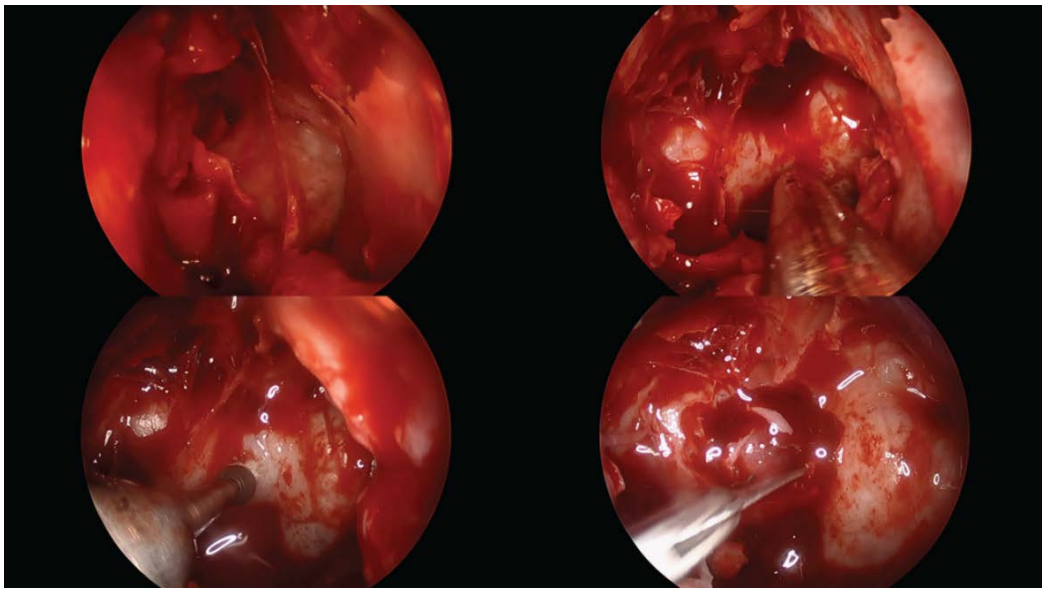
Бипорталният достъп беше използван при 33 случая. Позиционирането на пациента е подобно на това при монопорталния достъп. Единствена разлика прави липсата на ангулация на глава контралатерално на първия хирург, поради необходимостта за адекватен достъп на втория хирург към другия носен проход. При бипорталния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

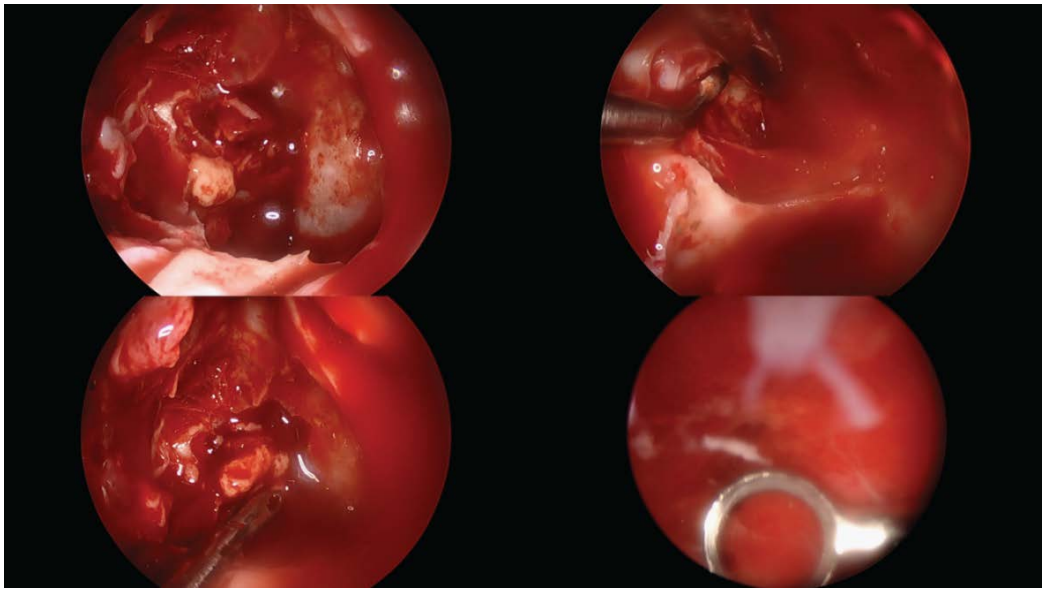
втория хирург минава над главата на пациента, Така, двете ръце на първия хирург могат спокойно да маневрират с два инструмента под камерата и тялото на ендоскопа, избягвайки конфликт между ръцете на двамата оператори.

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 резицира. Предната сфеноидектомия може да се разшири в този момент. С помощта на инструмент back-biter се премахва задната 1/3 от септума. Преминаването 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



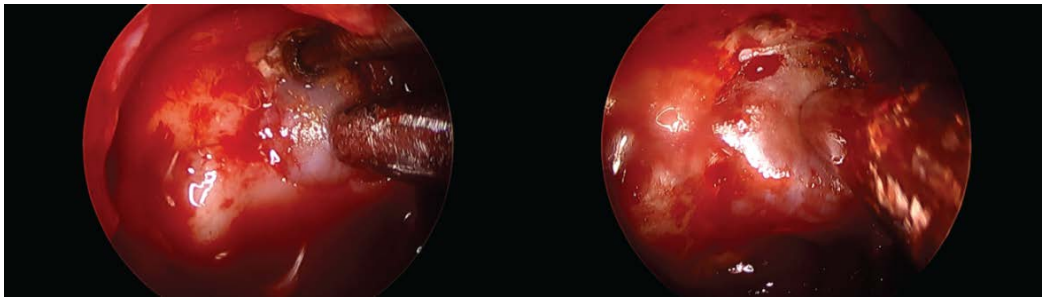
Фигура 13. Етапи на осъществяване на бипортален достъп.



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

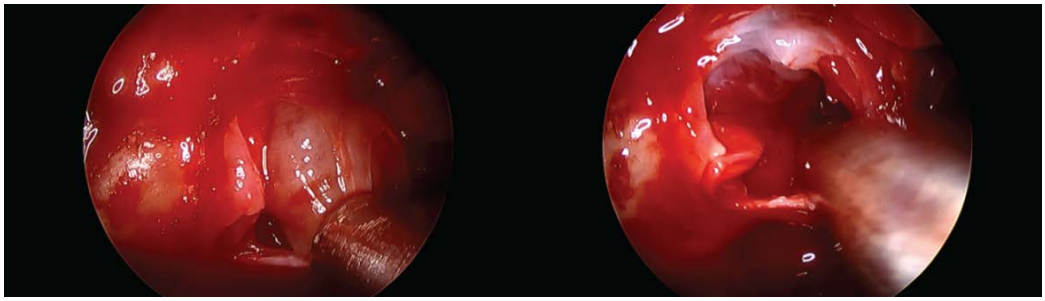
4.3.2.4 Транстуберкулум достъп

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

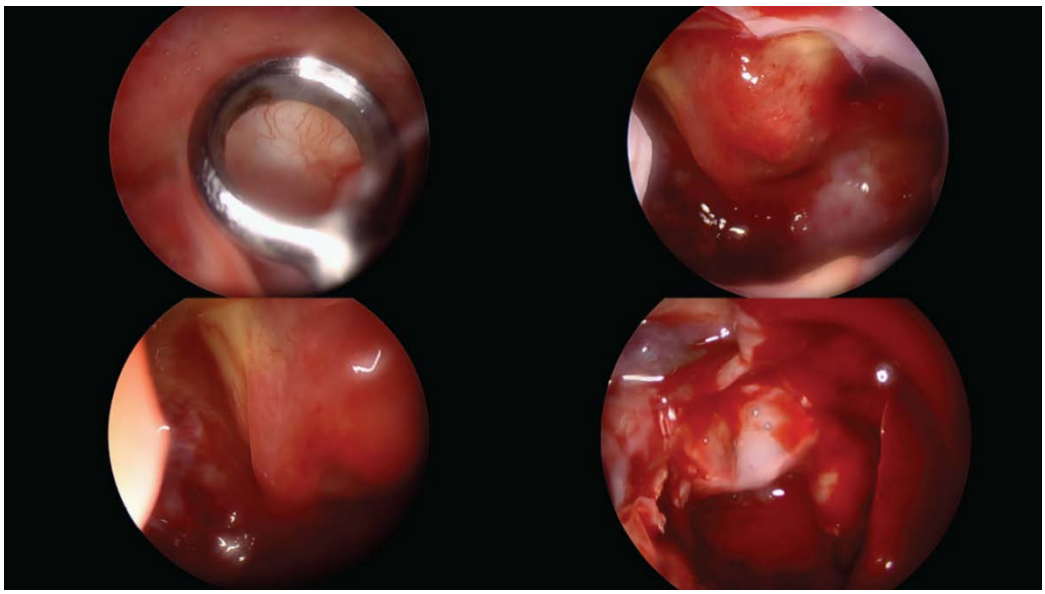
След частичното премахване на туберкулум селе, се постига сравнително лесно ен-блок премахване на супраселарната част на макроаденома с ясно визулизиране на десцендиралата арахноидея (фигури 16).



Фигура 16. Аденомектомия при транстуберкулум достъп.

4.3.2.5 Хидроскопия

Техниката е описана през 2010 г.от Locatelli и сътр. при ендоскопски интервенции върху черепната база и в частност при хипофизни аденоми [149]. Хидроскопския 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 турболентност на течността, изпълваща мястото на огледа. Едно от преимуществата при използване й е че дозираната по налягане хидроскопската струя на темперирaн 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

4.4 Статистическа обработка

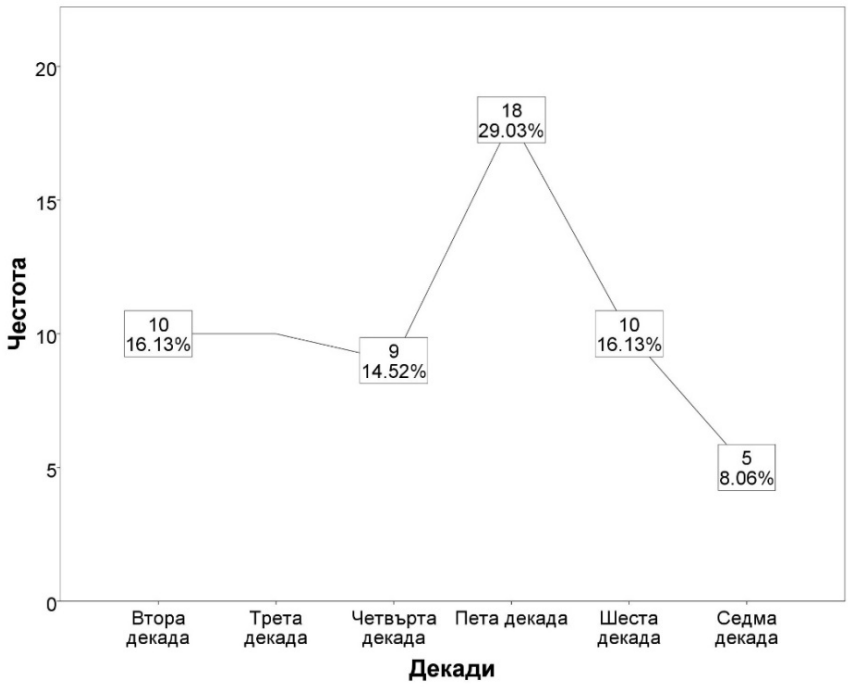
Получените резултати бяха нанесени в електронни таблици и статистически анализ, както и графиките към него бяха получени чрез използване на статистически пакет SPSS 23.0. Използвани бяха параметричните методи: Independent Samples T-Test; непараметрични: тест на Kolmogorov-Smirnov и тест на Shapiro-Wilk,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

5. Резултати

5.1 Резултати при пациентите, оперирани посредством директна микроскопска ендоназална транссфеноидална хирургия

5.1.1 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
Акромегален 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

5.1.2 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 показа 41.9% (n=26) микроаденоми спрямо 58.1% (n=36) макроаденоми.

Средният обем на ХА беше 4248.6± 6985.5мм^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).



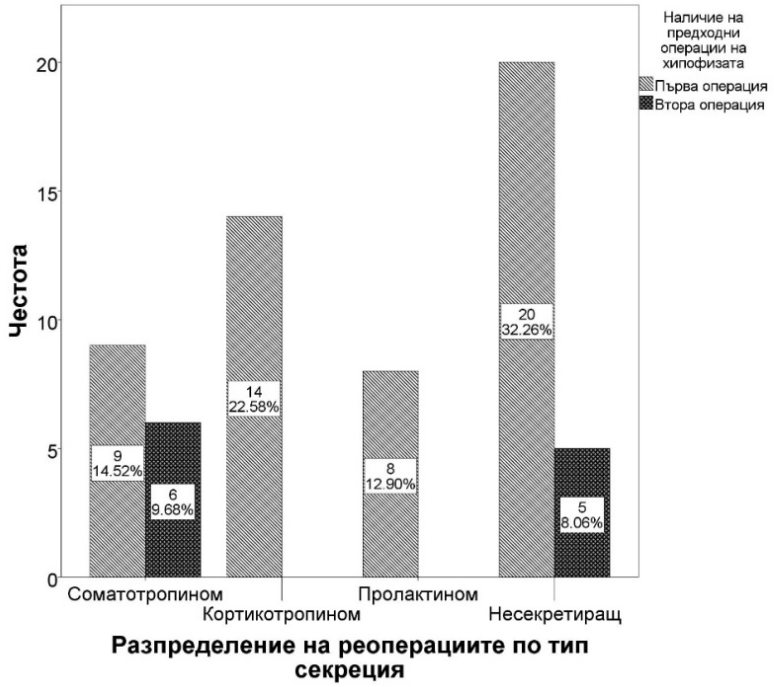
Фигура 19. Разпределение на пациентите по обем на ХА (в мм^3)

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).

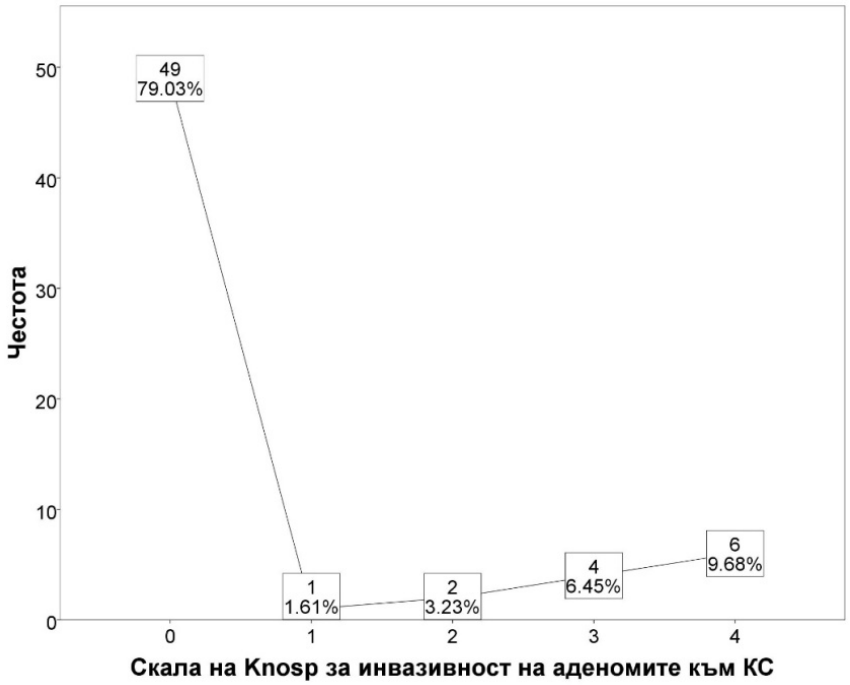
Предоперативният ендокринологичен статус показа, че при 2 пациенти (3.2%) е наличен панхипопитуитаризъм, 15 пациенти (24.2%) бяха с парциален

хипопитуитаризъм; останалите 45 пациенти (72.6%) имаха нвормална 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.

5.1.3 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 са МРТ-данните по скалата на Knosp. При 9 от случаите (14.5%) установихме сигурни данни за инвазия на кавернозния синус, докато в 53 от случите (85.5%) такива интраоперативни данни отсъстваха. Интраоперативната оценка за обема на ексцизия на туморната формация показа, че при 82.3% (n=51) от случите постигнахме тотална ексцизия, а при 17.7% (n=11) – субтотална аденомектомия. Интраоперативно не беше установена парциална ексцизия при нито един от пациентите.

5.1.4 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 излекунето 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.

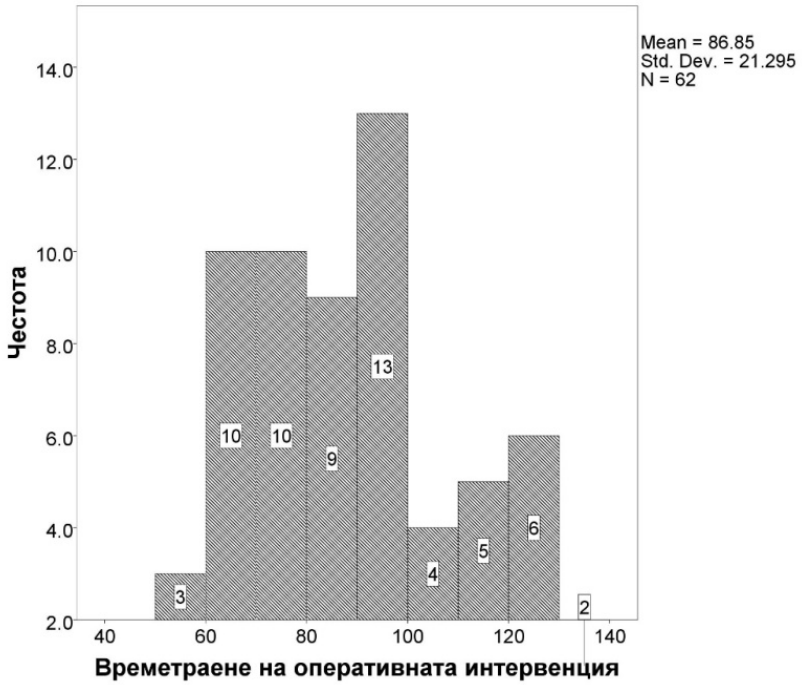
Постоперативно се установи наличието на преходен инсипиден диабет при 16.1% (n=10), който в рамките на престоя на пациентите беше с тенденция за компенсиране и всички пациенти бяха изписани с нормални стойности на кръвнитке електролити. Диагностицирането на наличие на истински постоперативен инсипиден 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 напациентитепостоперативно на фона на бързото нормализиране на стойностите на растежния хормон.

5.1.5 Времетраене на оперативната интервенция

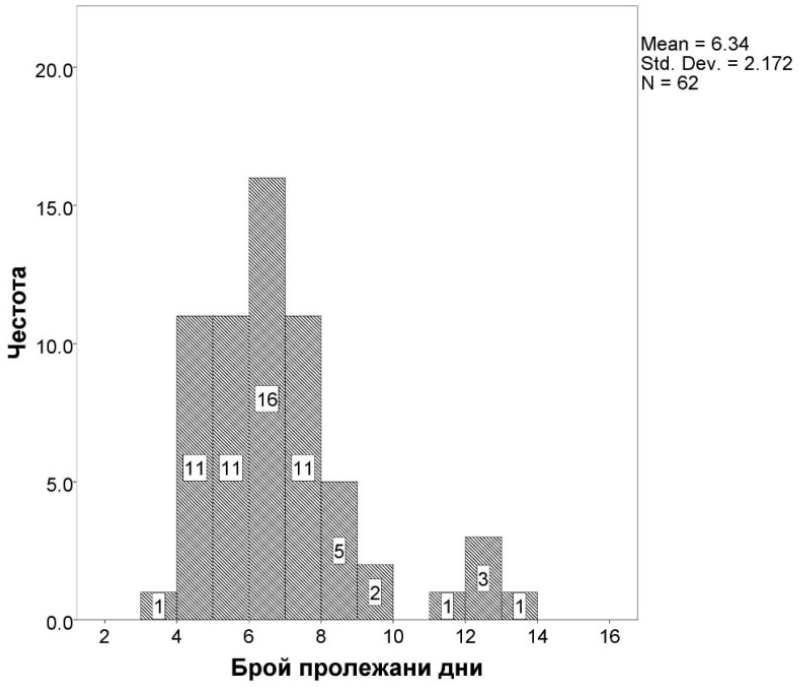
Средната продължителност на оперативните интервенции в микроскопската група беше 86.8±21.3 минути. (фигура 22). Най-голям дял имат операциите с продължителност от 80 до 100 минути (n=22), следвани от оперативните интервенции с продължителност от 60 до 80 минути (n=20), като останалите са разпределени равномерно във времевите диапазони от 50 до 60, 100 до 120 и 120 до 140 минути. Най- дългата интервенция е 135 минути, а най-късата 50 минути.

5.1.6 Продължителност на следоперативния престой в микрохирургичната група

Средната продължителност на следоперативния болничен престои 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

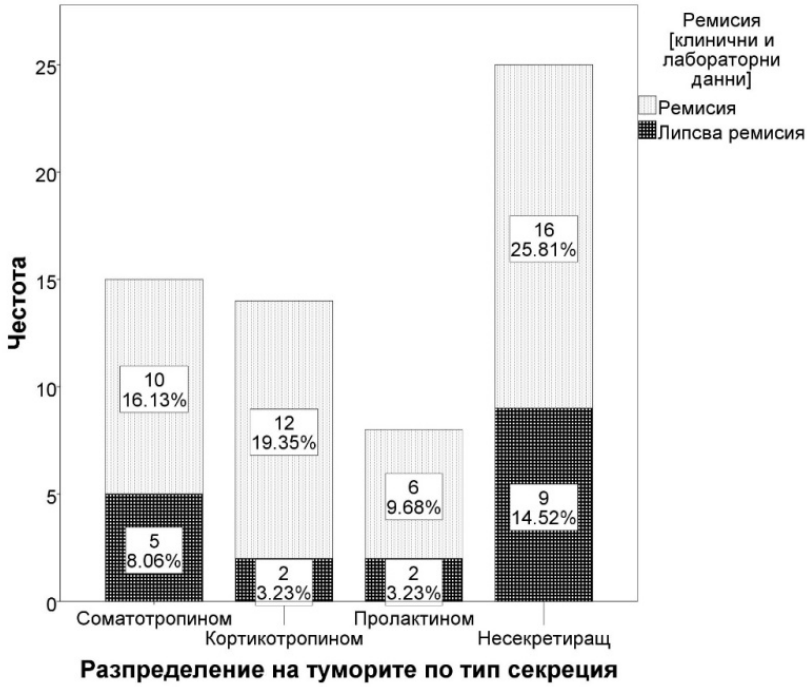
5.1.7 Крайни резултати при пациентите от микрохирургичната група

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 контигент 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%

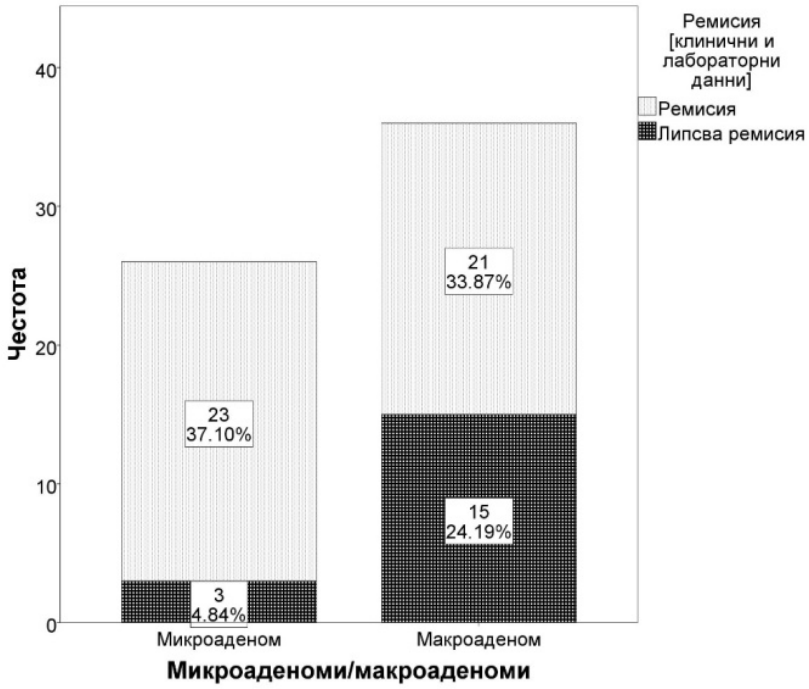
(n=18) към 30.77% (n=8) (фигура 26). При 11 пациента с реоперация се постигна нива на ремисия 36.36%.

.

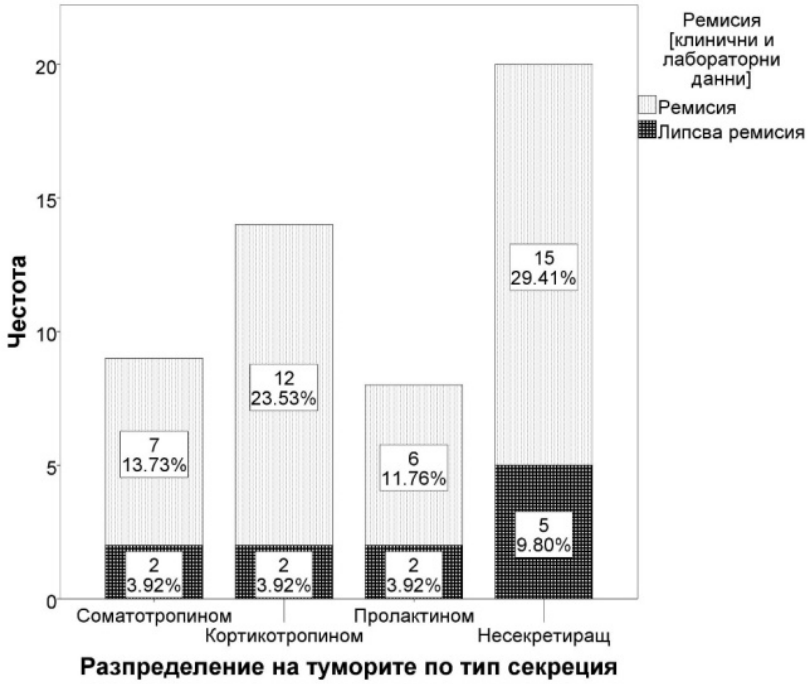


Фигура 24. Разпределение на относителния на ремисия/персистиране според типа секреторин ХА

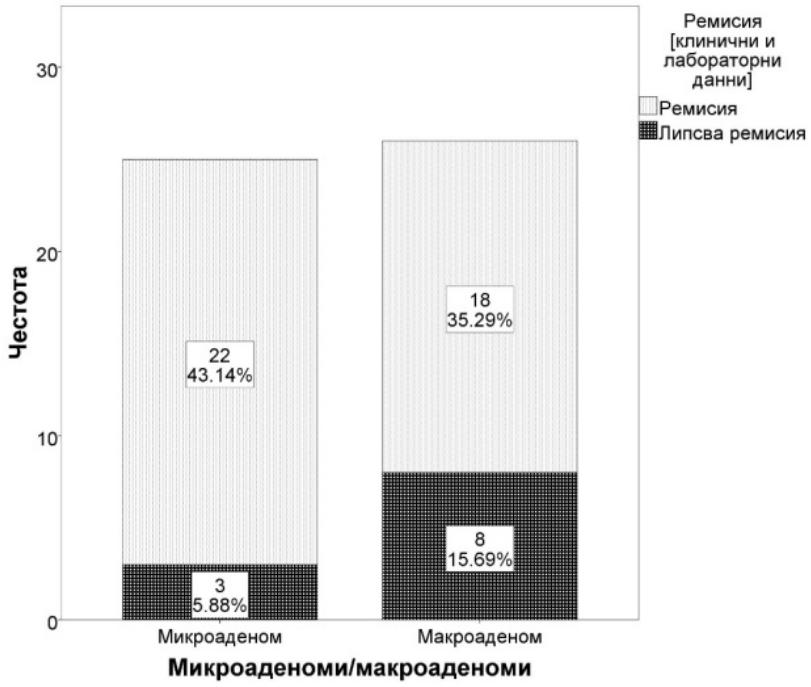
При подгрупата пациенти с микроаденоми отчетохме ремисия от 88.5% (n=23), докато при макроаденомите относителния дял на болните в ремисия беше 58.3% (фигура 25).



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

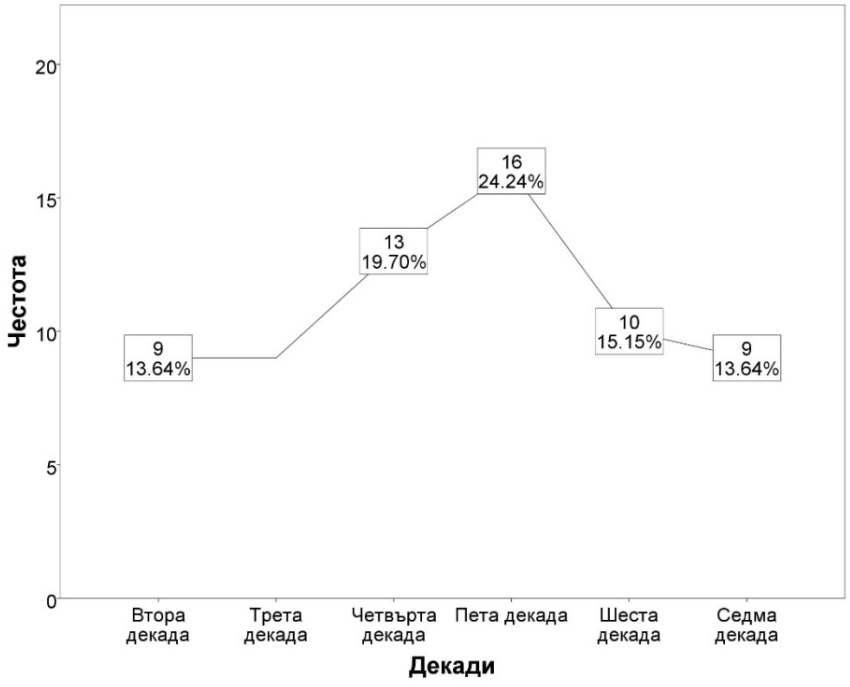
	N	Ремисия (n)	Ремисия (%)	Персистиране (n)	Без ремисия (%)
Общо ХА	62	44	70.97%	18	29.03%
Пролактиноми	8	6	75%	2	25%
Кортикотропиноми	14	12	85.71%	2	14.29%
Соматотрипиноми	15	10	66.67%	5	33.33%
Несекретиращи	25	16	64%	9	36%
Микроаденоми	26	23	88.46%	3	11.54%
Макроаденоми	36	21	58.33%	15	41.67%
Общо ХА 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.

5.2 Резултати при групата пациенти, оперирани посредством ендоскопски ендоназален транссфеноидален достъп

5.2.1 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, докатов 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.

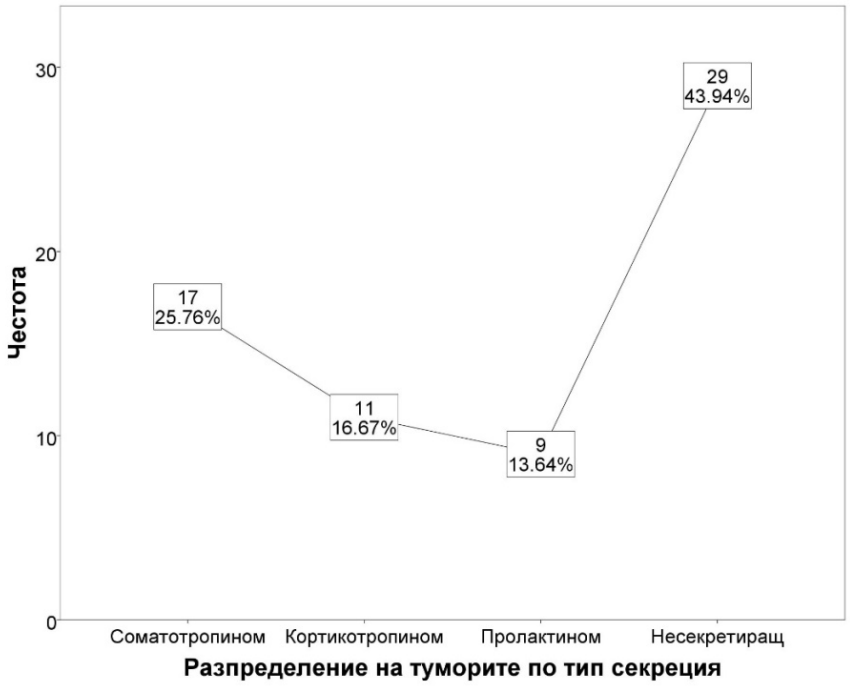
Времетраенето от поява на първите оплаквания и симптоми до поставяне на диагнозата при пациентите с акромегалия възлиза на 48±45.8 месеца. Зрителните нарушения са довели до по-навременна диагноза – 16.1±13.3 месеца. Не всички пациенти са посочили като първи симптоми тези, които са характерни за съответното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

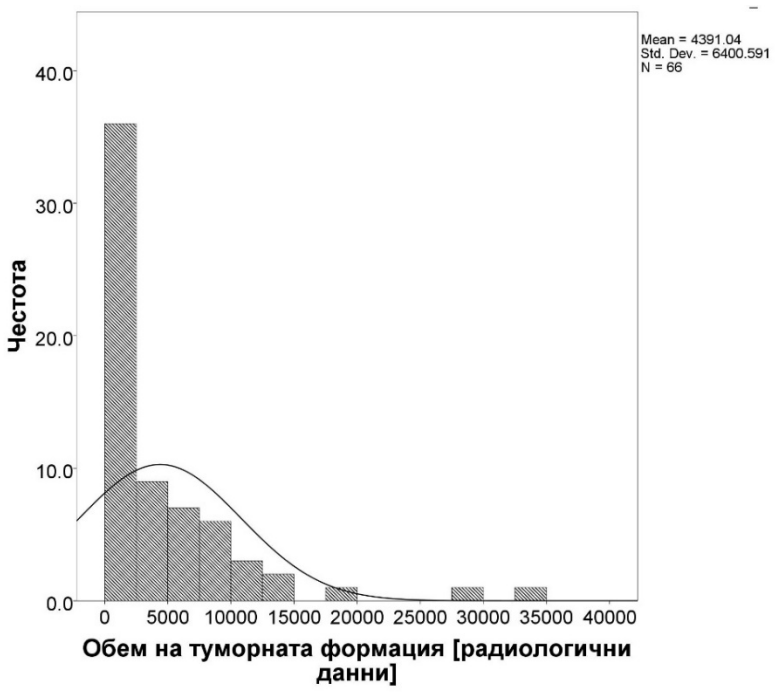
5.2.2 Структура на клиничния материал според видове ХА. Предоперативна оценка на ХА.

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

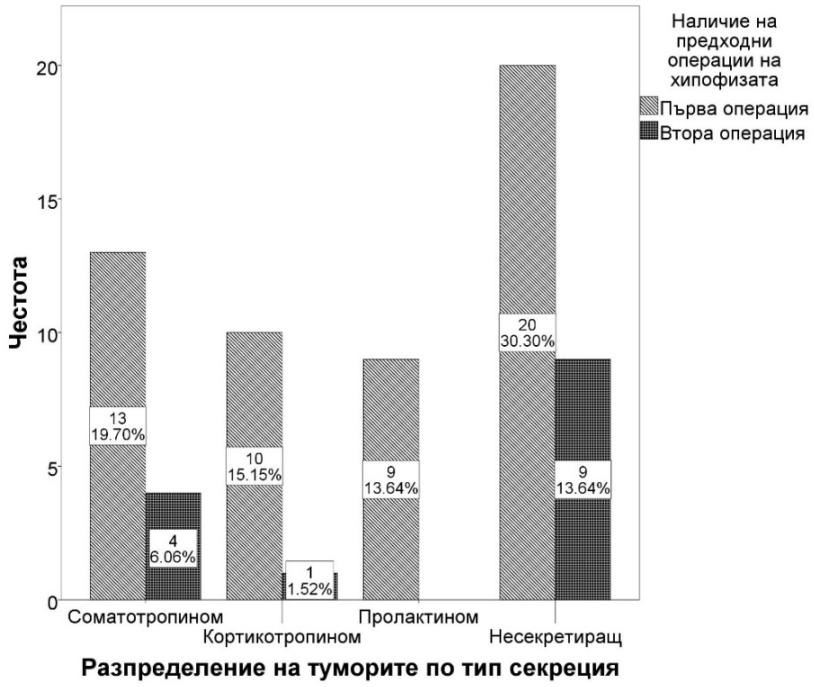
Подразделянето на туморите в тази група според размера установи макроаденоми в 62.1% и макроаденоми в 37.9%. Обемният анализ на ХА показа средни стойности в тази група от 4391.0 ± 6400.6 мм^3. По-голямата част от аденомите са разпределени в групата до 2500 мм^3 – 54.6% (n=36), като с обем между 2500 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 мм^3)

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 пролактиновмми 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 показа 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.

5.2.3 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 характерлистика,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 случите (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.

5.2.4 Интраоперативни усложнения

Интраоперативна лацерация на арахноидеята с изтичане на ликвор наблюдавахме при 13.6% (n=9) от пациентите в ендоскопсдката 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.

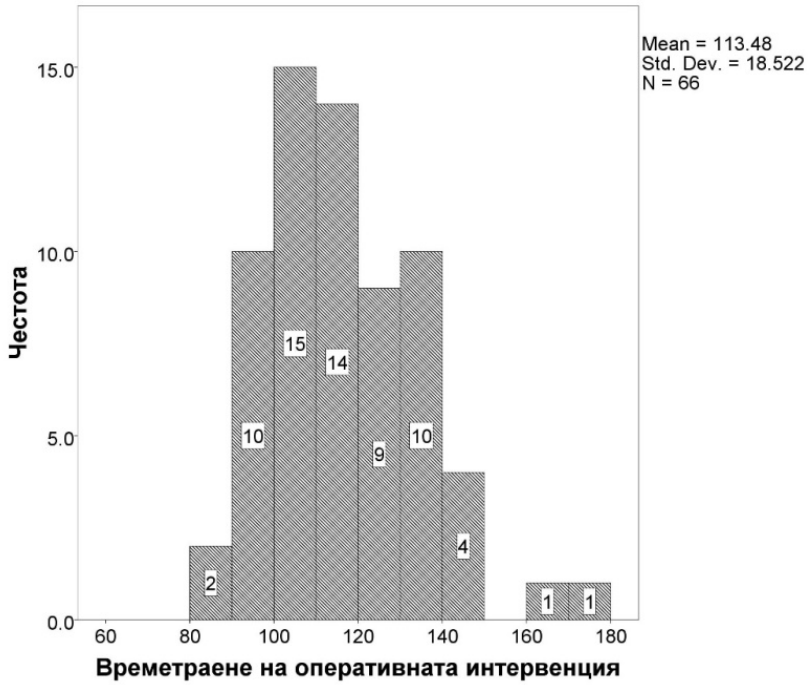
При един пациент наблюдавахме профузна артериална хеморагия от лацерация на интракавернозната част на каротидната артерия, причина за която се оказа ятрогенна псевдоаневризма предизвикана при предходна операция в друго лечебно заведение. След интраоперативно овладяване на кървенето на втори етап беше осъществено ендоваскуларно стентиране на аневризмата. ятрогенна аневризма от предходна операция, при която се осъществи стентиране 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.

5.2.5 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.



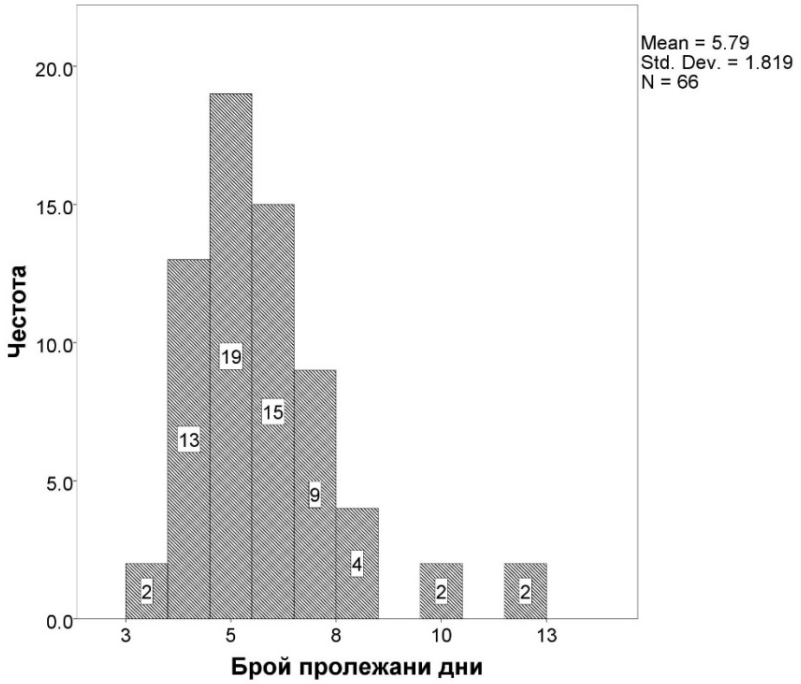
Фигура 32. Времетраене на ендоскопските оперативни интервенции в минути.

5.2.6 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

5.2.7. Крайни резултати при пациентите от ендоскопската група

За среден период на проследяване от 12.4 ± 4.3 месеца 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%.

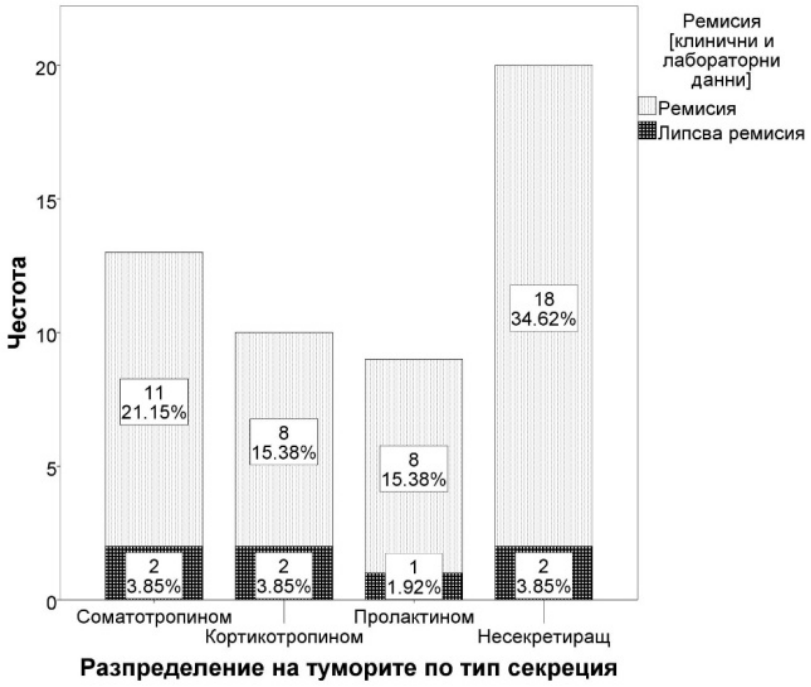
В нито един от случаите нямаше данни за влошаване на зрението постоперативно.

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

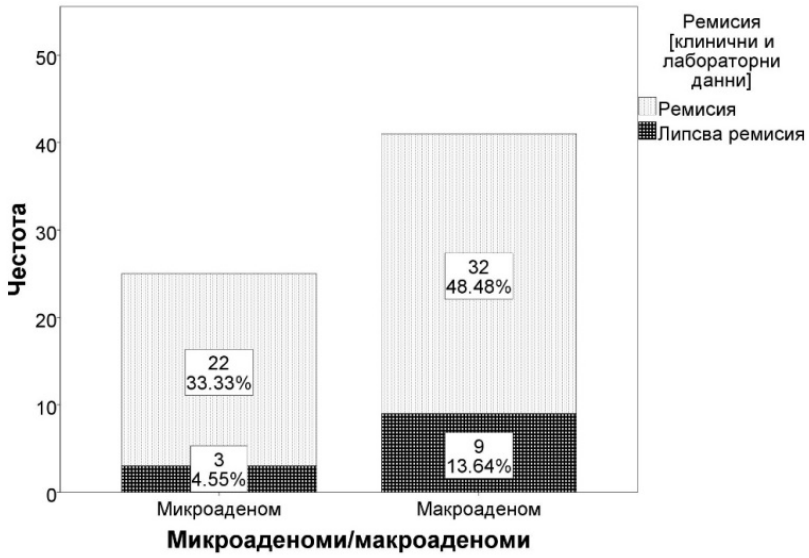
При общия контигент пациенти с новооткрит ХА, оперирани за първи път (n=52) постигнахме ремисия в 86.5% (n=41) от случаите. При подгрупата от пациенти с акромегалия беше постигната ендокринологична ремисия в 84.6% (n=71). При кортикотропиномите се постигна ремисия от 80% (n=8). При групата с несекретиращи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

При микроаденомите, оперирани за първи път – с ендокринна ремисия бяха 86.4% (n=19), докато при макроаденомите 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.

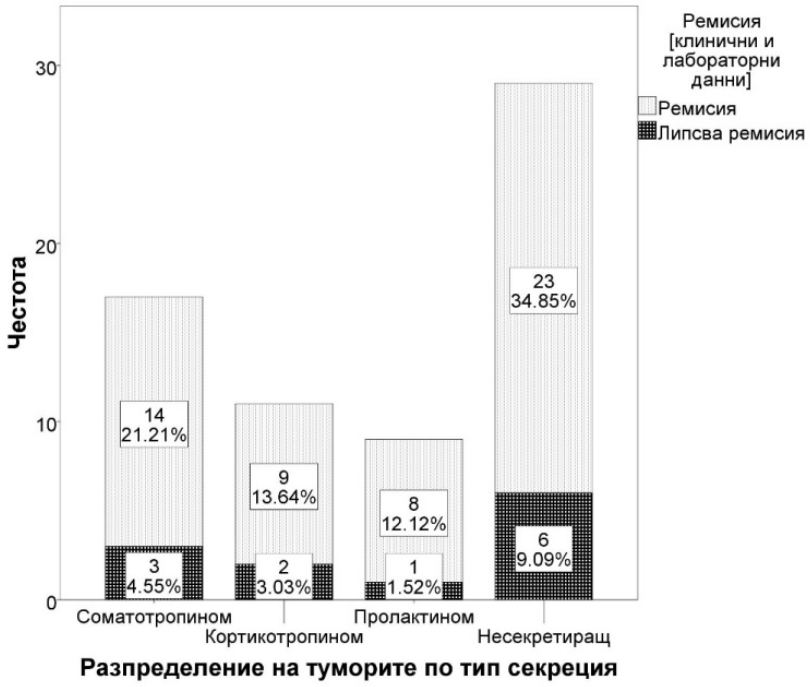
При сравнение на резултатите при групите пациенти, оперирани посредством монопортален или бипортален едноназален транссфеноидален достъп се установиха сходни нива на ремисия, като при монопорталния достъп е 78.79%, а при бипорталния 84.85% (Фигура 38).



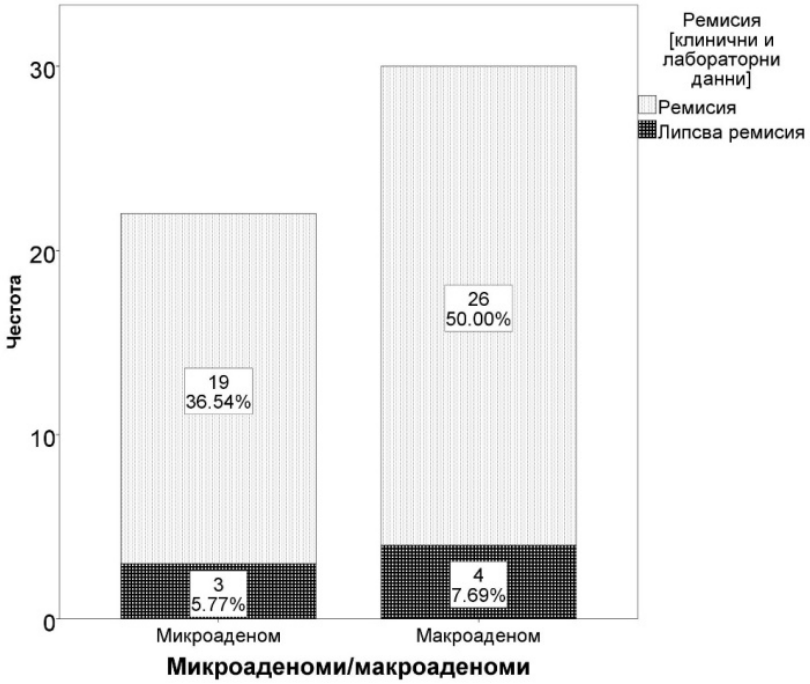
Фигура 34. Разпределение на относителния на ремисия/персистиране според типа секреторин ХА



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)

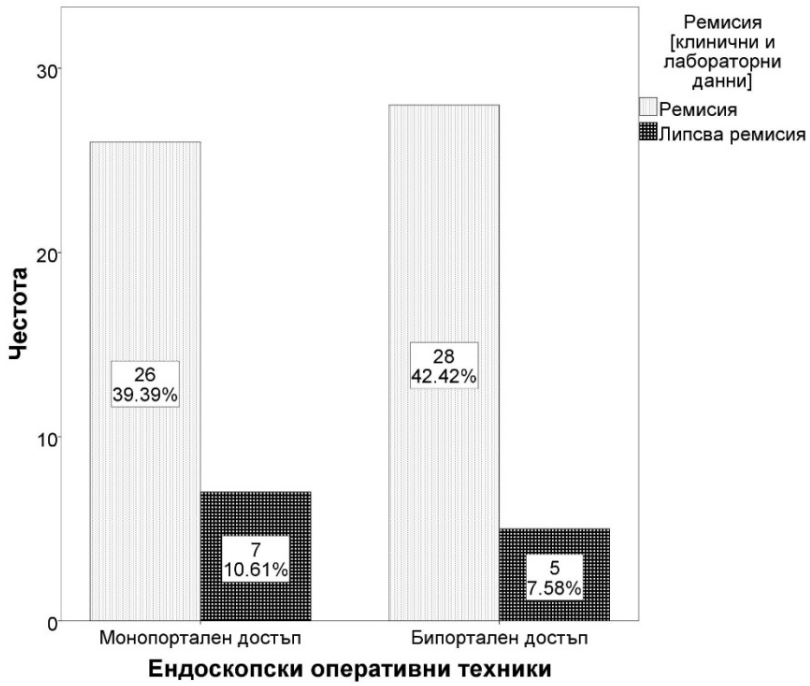


Фигура 37. Разпределение на пациентите с ремисия/ без ремисия при микро- и макроаденоми (първа операция)

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.

5.3. Сравнителен анализ на разултатите в ендоскопската и микроскопската група пациенти

5.3.1 Сравнителен анализ на издходните данни в двете групи

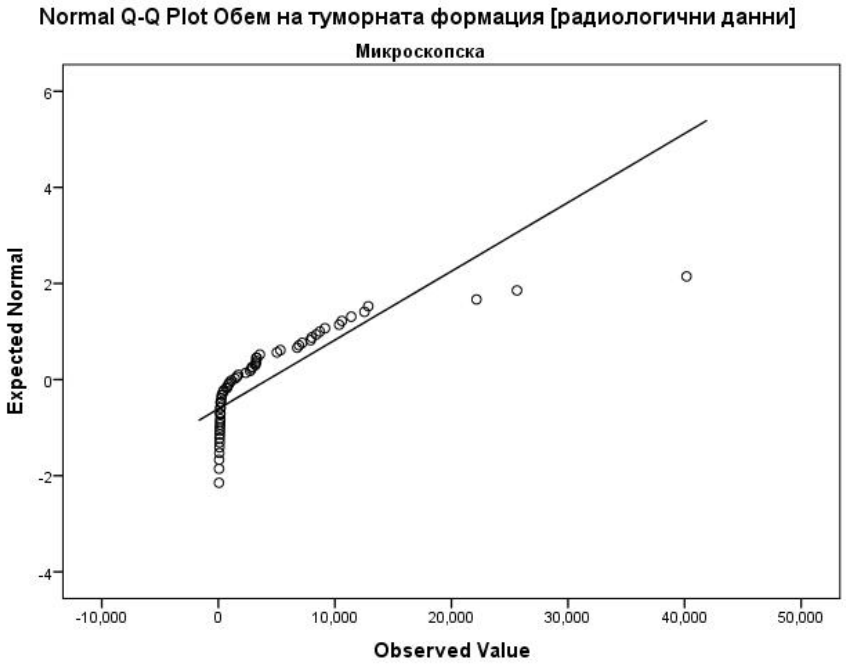
Сравнението между двете основни оперативни техники изисква кохерентност на двете изследвани групи по отношение на основни параметри, които да дадат акуратна база за сравнение. Осъществихме сравнение по следните критерии (таблица 7): обем на ХА в двете групи, разпределение по тип секреция, наличие на 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.

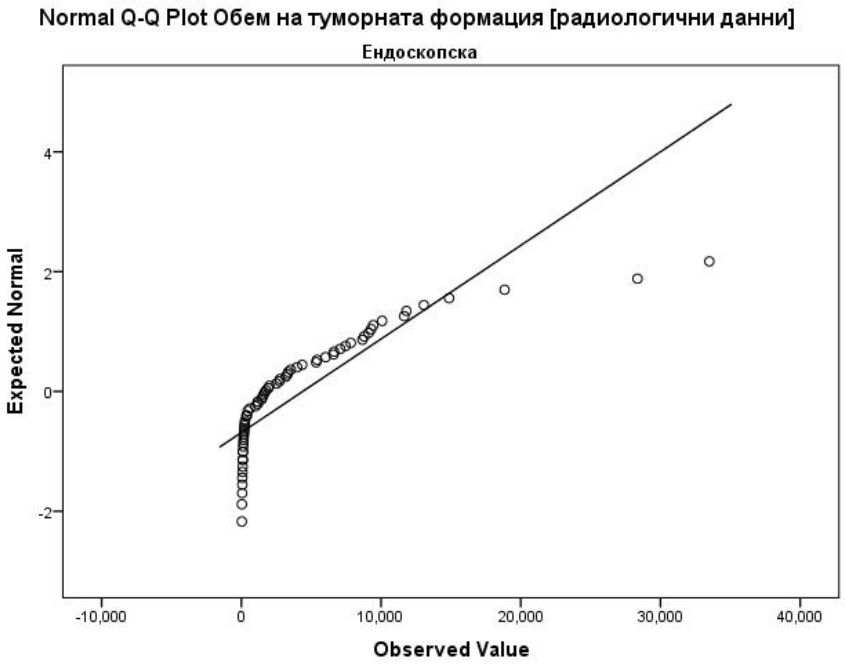
ФАКТОР	**Ендоскопска група (66)**	**Микроскопска група (62)**
Пол ♂ ♀	 n=25 (37.9%) n=41 (62.1%)	 n=29 (46.8%) n=33 (53.2%)
Средна възраст при диагностициране	49.4 ± 15.0	47.9 ± 15.7
Средни нива на хормонанален ексцес **Акромегалия** IGF-1	 75.9 nmol/l	 93.4 nmol/l
Болест на Cushing 24h UFC ACTH 1mg DST	 1068.8 nmol/l 15.1 pmol/l 406.2 nmol/l	 1095.6 nmol/l 16.9 pmol/l 370.8 nmol/l
Пролактиноми Пролактин	 3119.1 mU/l	 2642.2 mU/l
Ко-морбидност Артериална хипертония Захарен диабет Депресия	 n=43 (65.1%) n=21 (31.8%) n=3 (4.5%)	 n=39 (62.9%) n=18 (29%) n=3 (4.5%)
Зрителни разтройства Дефект в зрителната острота Дефект в зрителните полета	 n=26 (39.4%) n=35 (53%)	 n=26 (39.4%) 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 ± 6400.6 мм^3 и 4248.6 ± 6985.4 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).



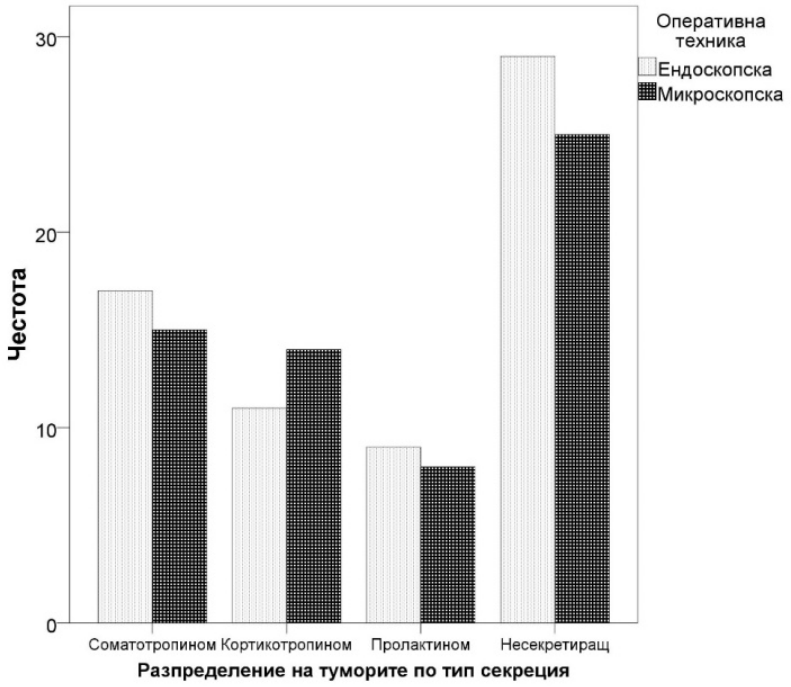
Фигура 39. Normal Q-Q Plot на обема на ХА в микроскопската група



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 показа статистическа сигнификантна разлика (p=0.972) между двете групи.



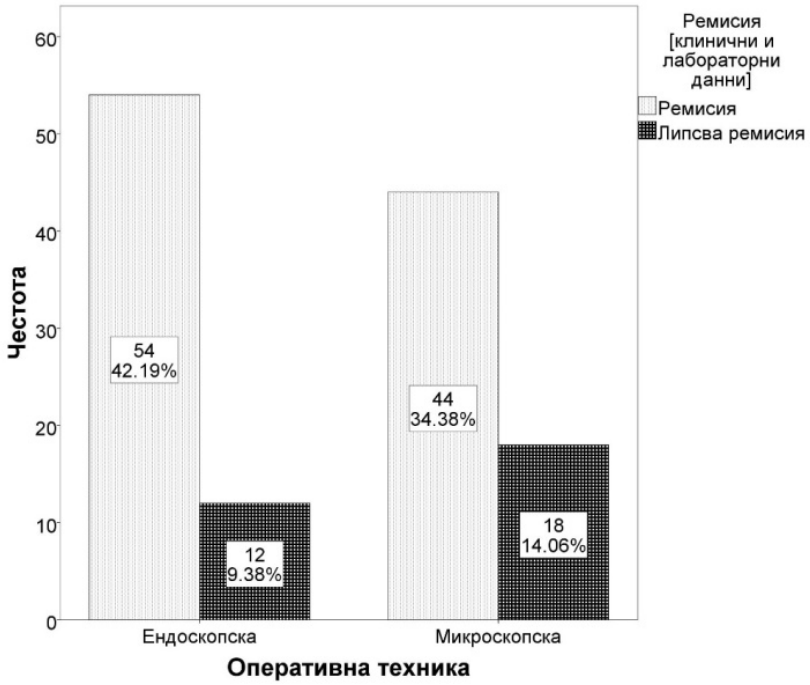
Фигура 41. Разпределение на ХА в зависимост от секреция в ендоскопска спрямо микроскопска група.

5.3.2. Сравнителен стаятистически 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 показа 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

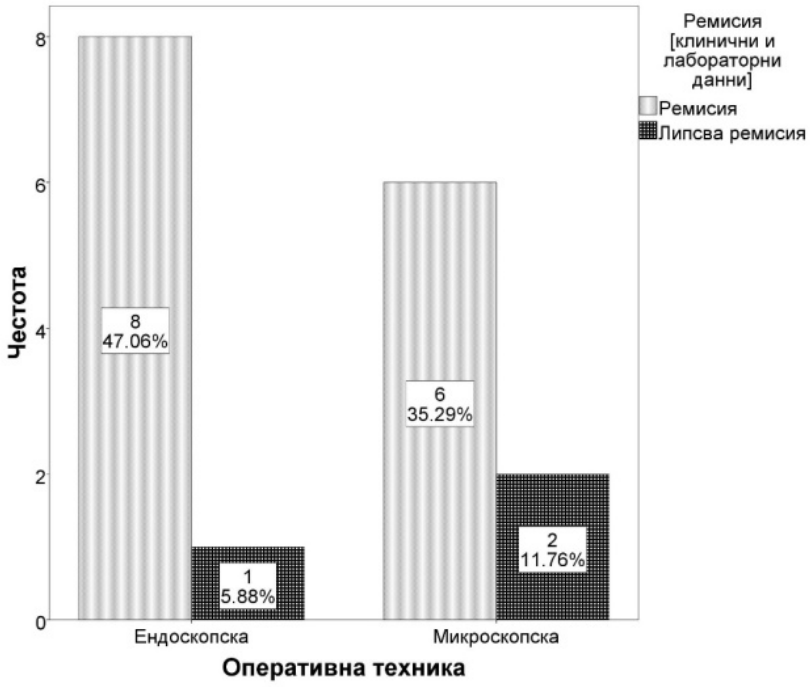
	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.097[a]	1	.148
Likelihood Ratio	2.105	1	.215
N of Valid Cases	128		



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

5.3.2.1 Сравнителен статистически анализ на резултатите при контингента пациенти с пролактиноми

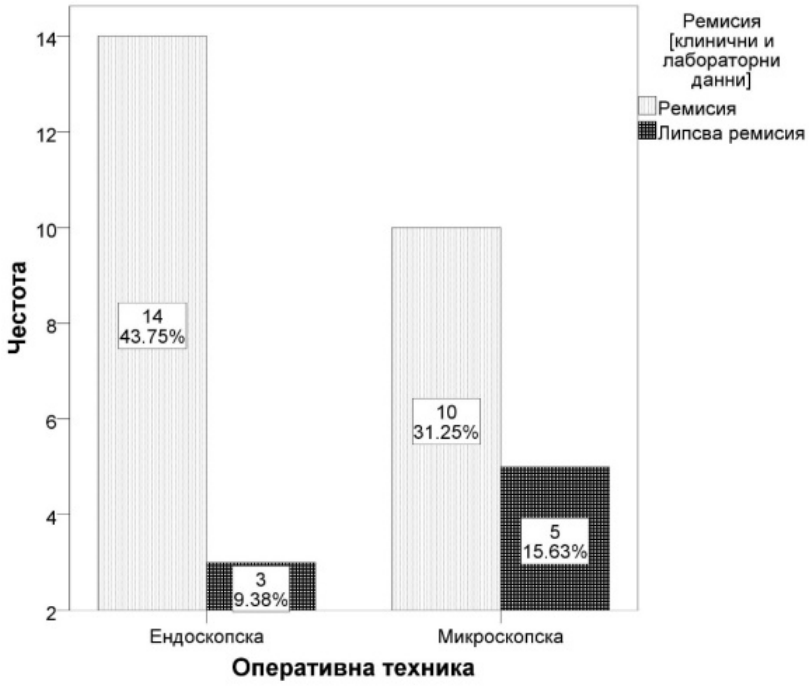
В микроскопската група се постигна ремисия при пролактиномите в 75% от случаите, докато в ендоскопската се постигнаха нива на ремисия от 88.9%. Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Не приложихме теста Chi-Square, защото 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

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

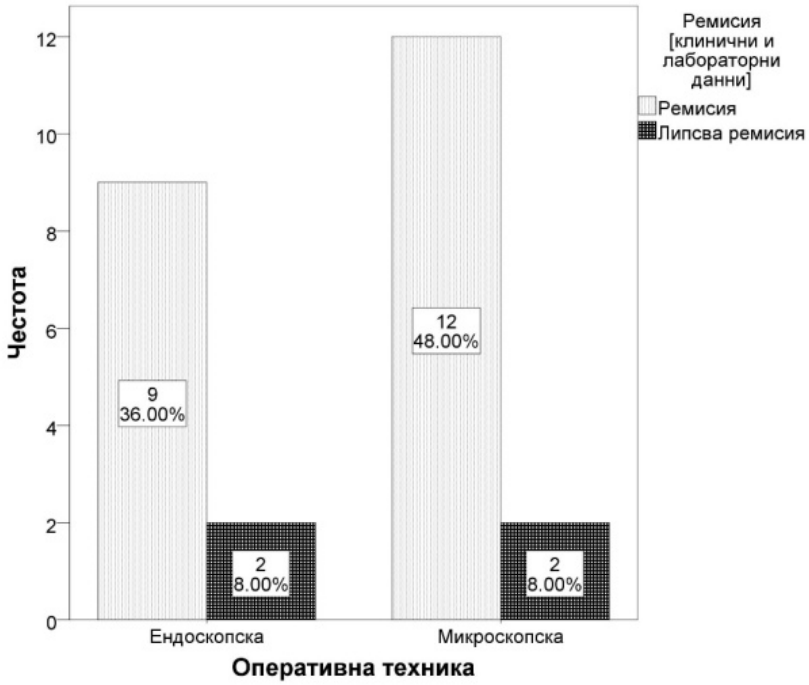
В микроскопската група се постигна ремисия при в 66.7% от случаите, докато в ендоскопската се постигнаха нива на ремисия от 82.4%. Осъществихме кростабулация и теста на Fisher за корелация между вида оперативната интервенция и постигането на ремисия. Нямаше статистическа значима разлика в изхода от оперативното 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

5.3.2.3. 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.



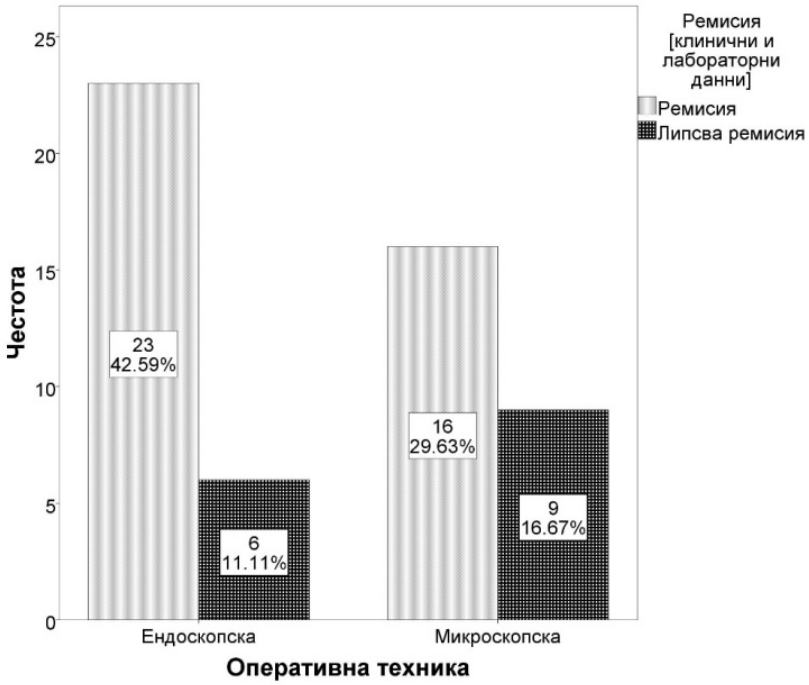
Фигура 45. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска група при пациентите с болест на Cushing

5.3.2.4. 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 показа статистическа значима разлика (p=0.407)

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

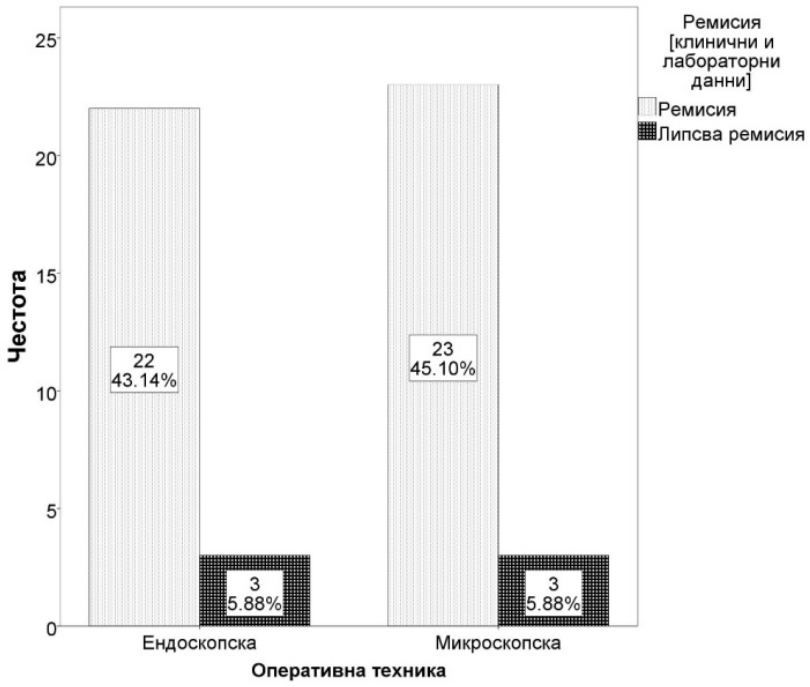
	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.569[a]	1	.210
Likelihood Ratio	1.571	1	.210
N of Valid Cases	54		



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

5.3.2.5. 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.



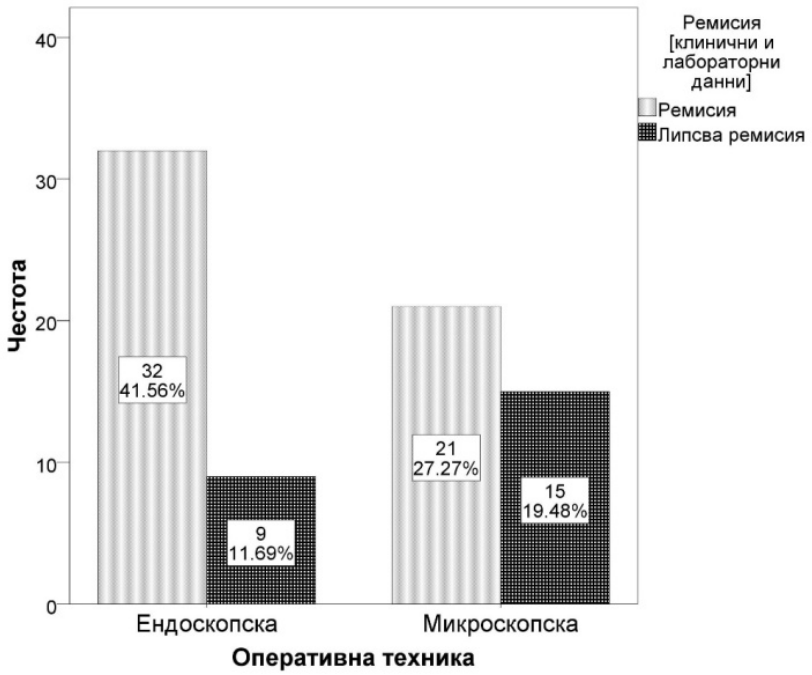
Фигура 47. Сравнителна графика на постигнатата ремисия с ендоскопска и микроскопска група при микроаденомите

5.3.2.6. 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 статистиченска сигнификантност от p=0.062, Pearson Chi-Square = 3.473. (таблица 10) (фигура 48). След изваждане на пациентите с реоперации, проведеният Chi-Square не показа 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 ≤40мм. 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.

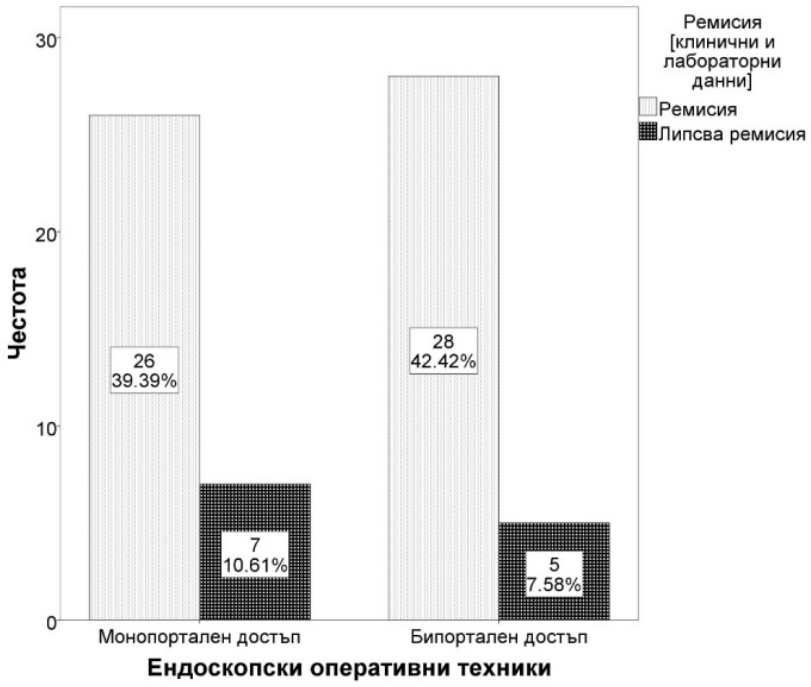
	Стойност	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.094[a]	1	.043
Likelihood Ratio	4.136	1	.042
N of Valid Cases	71		

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.

5.3.2.7 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 използване на един от двата метода е взеимано екс-темпоре 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).

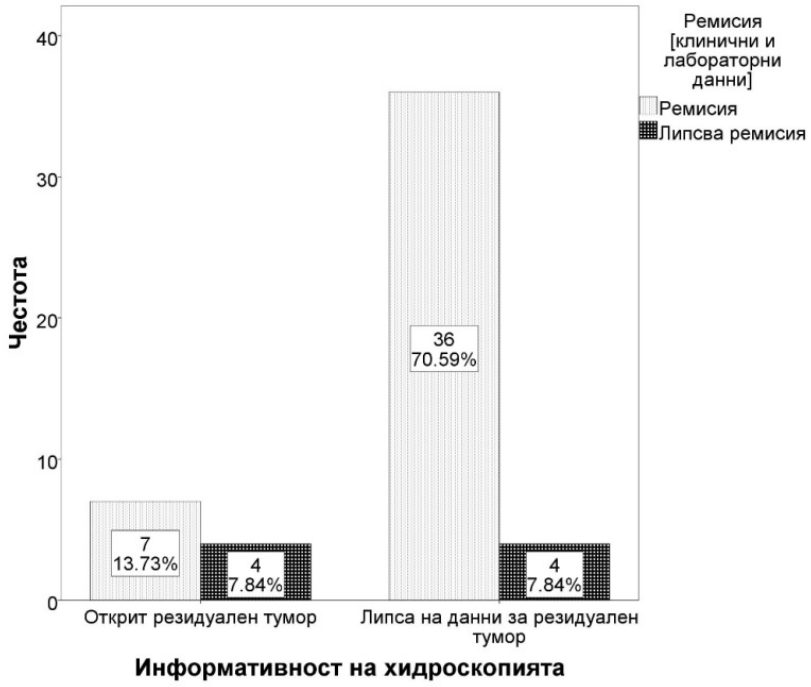


Фигура 49. Сравнителна графика на постигнатата ремисия при монопортален и бипортален ендоскопски достъп.

5.3.3 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 отсътствие 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).

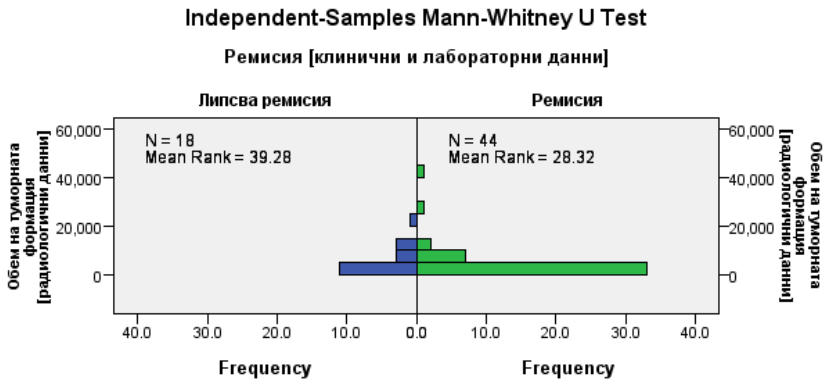


Фигура 50. Информацията от хидроскопията интраоперативно и наличието на ремисия.

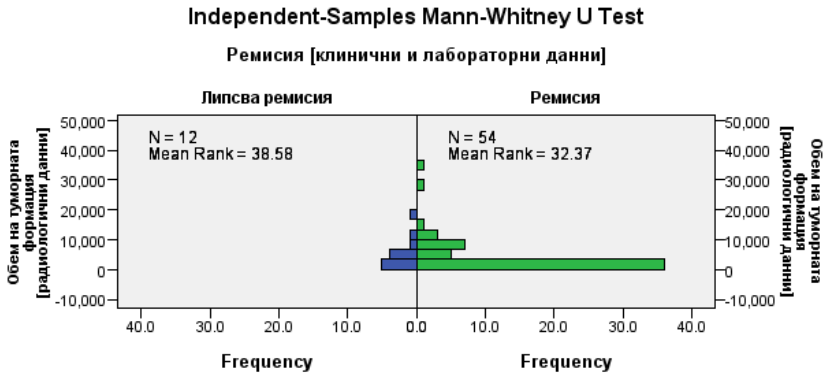
5.3.4 Влияние на фактора „размер на ХА“ върху честотата на следоперативна ремисия в микроскопската и ендоскопска групи.

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 категориита 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 беще 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

5.3.5 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.

5.3.6 Сравнителен анализ между периоперативните усложненията 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

5.3.7 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, ($p<0.0001$).

5.3.8 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 доказа сигнификантност на разликата (p=0.122, Independent-samples t-test).

5.4 Резюме на резултатите от настоящото проучване

1. Ендоскопската ендоназална транссфеноидална 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 секретиращите 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 показа разлика в двете групи (p>0.05).

5. Сравнителният анализ на хирургичните резултати в групата на макроаденомите показа разлика в относителния дял на ремисии в полза на ендоскоспката 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 показа, 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 показа, 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 транссфеноидална хирургия има статистически значима по-дълга продължителсност спрямо микроскопската група ($p<0.05$).

11. По отношение на постоперативния престои 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 ($p<0.05$).

6. Дискусия

В резултат на нашето проучване установихме достверни данни за ппредимаствата и недостатъците на ендоскопската. Прилагайки чиста ендоскопската техника постигнахме сравними ендокринологични и онкологични резултати при лечението на хипофизните аднеоми. 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 транссфеноидален достъп и в ендоскопския транссфеноидален 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 вътрешнатата 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 секретиращи и несекретиращи. Студията съобщава за статистическа сигнификантна разлика между микроскопската и ендоскопската хирургия, като при ендоскопската ендоназална транссфеноидална 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 иследването	Година	Вид ХА	EETCA % тотална резекция	METCA % тотална резекция
Almatuiri	8257	Метаналализ	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 METCA	
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 секретиращите 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 секретиращи, 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 микроаденомите по-малки от 5мм е 50%, а при тези които са оперирани по ендокринологична диагноза без данни за аденом на МРТ – 40%. При аденомите 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 микроаденомите 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 ремисията. Няма и набелязана тенденция са по-добри нива на резекция при двата метода. Cebula съобщава за група от 230 кортикотропиноми, оперирани посредтвом ендоскопска ендоназална транссфеноидална хирургия с ендокринологична ремисия от 79.1% [60]. При ендоскопска транссфеноидална хирургия Kuo 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 Nevrochirurgica се проследяват 4375 пациента, оперирани по двата метода. Средната дългосрочна ремисия в микроскопската група е 69.2% ремисия, докато в ендоскоспската 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 транссфеноидална хирургия спрямо микроскопската с разлика от 24% (74% спрямо 50% тотална резекция) [157]. Метанализите на Li, Gao и Ammirati не разглежда субгрупите ХА и няма информация относно разликите при секретиращи и несекретиращи ХА [24, 96, 147]. Karppinen 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 не 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 ендоскоспката 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 ексцизии 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 микроскоспската 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 $мм^3$ им значение в микроскопската и ендоскопската група. Анализът показа, 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 показа, 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 показа, 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 транссфеноидалната хиругия 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 кухина. 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 транссфеноидална 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 транссфеноидалната 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 назосептално 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 назосептalното 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 случаи 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 ендокопската 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 каротдината 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 каротдина 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 стентиране на аневризмите. Особено голямо внимание трябва да се обърне на факта, че след стентирането, трябва да се започне двойна антикоагулантна терапия. При втория случаи имахме 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 имахме 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 обуслувен 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 постооперативни усложнения, а част от тях намират сигнификантна 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 влият 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.

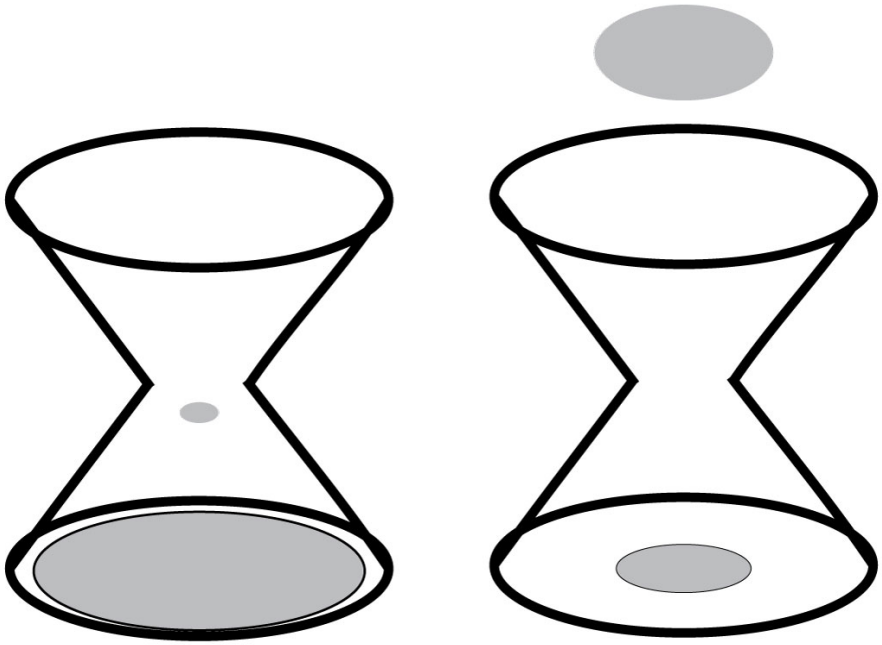
Kasemsiri препоръчва осъществяването на техника на „четири ръце“, което от своя страна дава възможност за да се повиши ефикасността и безопасността на операцията поради въвеждането на „второ мнение“ и по-голяма ангажираност от страна на втория хирург в сравнение при микроскопската хирургия [124, 188, 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 ендоскоспската 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

интрументи, 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 транссфеноидална 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. Cappabianca 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 случаи ендоскопа следва

върха на въвеждания инструмент. Постоянното позициониране на ендоскопа на дъното на оперативното поле налага въвеждането на инструментариума „на сляпо“, 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.

Крива на заучаване на ендоскопската ендоназална хирургия

Кривата на заучаване на хирургична техника се определя, като времето и броя оперативни интервенции, които са необходими, за да се достигне плато по отношение на хирургичните резултати и компликации. Определянето на кривата на заучаване обаче е труден процес, тъй като в хирургията съществуват редица променливи, които могат да изкривят кривата на заучване. Обемът на тумора, инвазивността към кавернозния синус, дори анестезията и много други фактори могат да увеличат или намалят времетраенето на оперативната интервенция.

Изследване на Stankiewicz предположи, че необходимият брой пациенти, при който се постига плато на заучаване е 90 оперативни интервенции [193-195]. Други изследвания също предлагат, че необходимата бройка да се запознаеш с ендоскопската ендоназална хирургия е около 90 случая [39, 40]. Sonnenburg и колеги от университета в North Carolina обаче показаха, че кривата на заучаване не е толкова голяма, когато е в колаборация с оториноларинголог и нивата на назоликвореи е само 4% [191].

В друго ретроспективно проучване показа също, че колаборацията с оториноларинголог намалява периода за овладяване на техниката. В проучването също се изказва идеята, че обучението по време на специализацията в ендоскопката транссфеноидална хирургия увеличава бързината на придобиване на необходимите хирургични компетенции за достигане на хирургично плато [139, 151]. Тази теза се

подкрепя и от други ретроспективни анализи, които също показаха, че по време на специализацията увладяването на необходимата ендоскопска техника става по-бързо. [133, 205].

Опитът на Kabil и колеги в ретроспективен анализ на ендоскопки достъпи води до извода, че по-добрата визуализация на ендоскопската хирургия спрямо микроскопската подобрява способноста за разграничаване на нормалната хипофиза спрямо тази на туморната формация, както и позволява много по-добра визуализация на сипраселарните и параселарни структури. Тяхната серия от 300 ендоскопски транссфеноидални хирургични интервенции показва, че с натрупването на хирургичен опит силно намалява броя на постоперативни ликвореи [186].

През последните две десетилетия се появиха редица научни съобщения за преминаването от традиционните неврохирургични методи към чисто ендоскопската ендоназална транссфеноидална хирургия, като повечете проучвания не показват по-голям риск от интраоперативни и постоператвини усложнения при запазена и дори в някои случаи увеличена ефективно на база степен на радикалност при аденомектомията [63, 77, 198].

С натрупването включително на кумулативен опит сред неврохирургичната общност, както и развитието на технологиите и инструментариума се предполага, че резултатите от чисто ендоскопската транссфеноидална хирургия ще се подобрява с времето. Трябва да се отбележи обаче и липсата на дългосрочни проучвания по отношение на ендоскопската ендоназална трасфеноидална хирургия относно нивата на рецидивиране особено при секретиращите аденоми на хипофизата.

Fengling и съавтори съобщават за крива на заучаване от 40 пациента. Слабост на публикуваните научни разработки, касаещи кривата на заучаване е, че много често критериите за заучаване се свеждат до оперативно време, нива на интраоперативни и постоперативни усложнения, а в тези научни разработки не се

разглеждат хирургичните резултати от гледна точка на ендокринологична ремисия при секретиращите аденоми, както и нива на хирургична радикалност.

Проучване от 2016 на Qureshi и съавтори показа, че сас необходими около 9 случая на хирургичния екип, за да намали времетраенето на оперативната интервенция и и да намали нивата на интраоперативни ликвореи при използването ендоскопския ендоназален транссфеноидален достъп при резекция на аденоми на хипофизата. По отношение на нивата на постоперативните усложнения – инсипиден диабет, панхипопитуитаризъм и синузит, авторите не намират разлика между ранната и късната група от пациенти [175].

7. Заключение

Настоящето проучване е пилотно за страната и е първото, което цели да оцени предимствата и недостатъците между двата метода. През последните три години интензивно се развиви 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 транссфеноидална 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.

8. Изводи

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

2. В общата група на секретиращите ХА не се забеляза 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 несекретиращите 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 назоликвореи при ендоскопската група.

9. Анализът на т.н “cost-effectivness” на двата хирургични метода не показа предимство на ендоскопския метод спрямо микроскопския по отношение на постоперативния болничен престои. Ендоскопският хирургичен метод е свързан статистични 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.

9. 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 сраната е осъществено сранение на постоперативните усложнения при микроскопската и ендоскопската транссфеноидална 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 транссфеноидална хирургия при хипофизни аденоми.
2. За първи път в страната е въведен метода хидроскопия при чисто ендоскопската ендоназална транссфеноидална 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 транссфеноидална хирургия на база МРТ обемен анализ.

2. Дефинира се днешната роля и място на ендоскопската транссфеноидалната хирургия.

Библиография

1. Бусарски В.: Ендоназален или транссфеноидален достъп към турското седло. Българска неврохирургия 1995:3.10-13
2. Бусарски В.: Микрохирургия на черепната основа. Дисертация за присъждане на научна степен „Доктор на медицинските науки“ , София 1996
3. Вындева С, Андреева М, Орбецова М, Чаръкчиев Д, Георги Кирилов Г, Атанаска Еленкова А, Илиана Атанасова И, Емил Начев Е, Мария Янева М, Куманов Ф, Анелия Томова А, Маринов М, Калинов К, Христозов К, Каменов З, Геренова Ж, Цинликов И, Захариева С.: Акромегалията в България- епидемиологична характерстика, Национална база данни. Българска ЕндокринологияБрой: 3/2010, стр.1-10
4. Вындева-Кълвачева СЖ: Акромегалия – създаване на клинична база данни и оценка на някои епидемиологични показатели. Дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“, София, 2015 г.
5. Димитров Ст., Маринов М.,Бусарски А., Николов С.: Ендоскопска транссфеноидална хирургия при хипофизни аденоми-първи приноси.Българска неврохирургия 2001.м.6.№1-3:28-28.
6. Карагъозов Л.,Карагъозов К.: Индикации за транскраниалните и транссфеноидалните оперативни достъпи към хипофизата. Проблеми на неврологията, психиатрията и неврохирургията.1984 том XII:9-18
7. Карагъозов Л.,Карагъозов К.:Хирургично лечение на хипофизните аденоми.Тумори на хипофизата.Медицина и физкултура, София 1987 стр.103-120
8. Къркеселян А., Аврамов Р: Тумори на хипофизата. Неврохирургия, том V(редактор А.Къркеселян)от поредицата Хирургия (редактор С.Баев), София,Знание 2000г. стр.83-87
9. Къркеселян А.: Комбиниран оперативен подход на два етапа при големи (инфра, интра-и супраселарни) хипофизни тумори.Неврология Психиатрия и Неврохирургия 1979:XVII:5: 361-363
10. Маринов М, Иванов А: Предоперативни ЯМР-критерии за инвазия на кавернозния синус от хипофизни аденоми. Бълг Неврохир 2004;9(1):15-21.

11. Маринов М., Димитров С., Бусарски А., Николов С.: Ендоскопски асистирана микрохирургия при краниобазални лезии: резултати при 16 пациента.P ro Otology (Balkan Journal of Otology&Neurosurgery) 2001, Vol1, No1:32.
12. Маринов М., Димитров С., Николов С.: Резултати от хирургичното лечение на 406 случая с питуитарни аденоми. Българска Неврохирургия 2001, 6(1-3):14-17.
13. Маринов М.: Съвременни възможности на транссфеноидалната хирургия при хипофизните аденоми. Дисертация за присъждане на научна степен „Доктор на медицинските науки“ , София 2006
14. Петков Ал., Маринов Н., Ефтимов Т., Златев З.: Хипофизни аденоми-ретроспективен анализ на десетгодишен период.Българска Неврохирургия 2001;6 (1-3):36-41
15. Романски К, Хаджиянев А, Мирчев Н.: Нозокомиални инфекции в неврохирургията. Българска неврохирургия, 2003, 7(1-3).
16. Романски К.,Бусарски В.,Рангелов Хр., Герганов В.,Джендов Ст.: Хирургично лечение на хипофизарните аденоми. Българска Неврохирургия 2003; (2-3):138-145
17. Хаджиянев А. Съвременното място на транссфеноидалната хирургия в комплексното лечение на секретиращите хипофизни аденоми. Дисертация за присъждане на научна степен „Доктор по медицина“ , София 2015г.
18. Хаджиянев А., Маринов М., Романски К., Мирчев Н., Ботев Ч, Минчефф М.: Приложение на автоложното фибриново лепило в транссфеноидалната хирургия за намаляване на постоперативните ликвореии. Българска Неврохирургия Том №-9, №1, 53-58, 2004.
19. Ahmadi H, Larsson EM, Jinkins JR. Normal pituitary gland: coronal MR imaging of infundibular tilt. Radiology 1990;177:389–392
20. Alfieri A, Jho HD. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches. Neurosurgery 2001;49:354–360, discussion 360–362
21. Alfieri A, Jho HD: Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery: an anatomic study. Neurosurgery 48:827-836; discussion 836-827, 2001.
22. Almutairi R, Muskens I, Cote D et al.: Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2018 Jan 6. doi: 10.1007/s00701-017-3438-z

23. Al-Nashar IS, Carrau RL, Herrera A, Snyderman CH: Endoscopic transnasal transpterygopalatine fossa approach to the lateral recess of the sphenoid sinus. Laryngoscope 114: 528-532, 2004.
24. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:843-849.
25. Apuzzo ML, Heifetz MD, Weiss MH, Kurze T. Neurosurgical endoscopy using the side-viewing telescope. J Neurosurg 1977;46:398–400
26. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5593–5602
27. Arnaldi G., and Boscaro M. "New Treatment Guidelines on Cushing's Disease." F1000 Medicine Reports 1 (2009): 64. PMC. Web. 6 Feb. 2018.
28. Artico M, Pastore FS, Fraioli B, Giuffrè R. The contribution of Davide Giordano (1864–1954) to pituitary surgery: the transglabellar-nasal approach. Neurosurgery 1998;42:909–911
29. Bahuleyan B, Raghuram L, Rajshekhar V, Chacko AG. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas. Br J Neurosurg 2006;20:324–326 http://dx.doi.org/10.1080/02688690601000717
30. Barkan AL. Biochemical markers of acromegaly: GH vs. IGF-I. Growth Horm IGF Res 2004;14(Suppl A):S97–S100
31. Benda C. Beitrage zur normalen und pathologischen histologie der menschlichen hypophysos cerebri. Klin Wochenschr 1900;26:1205
32. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988;223:327–335
33. Bolanowski M, Schopohl J, Marciniak M, et al. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002;110:188–192
34. Bonneville JF: Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. Front Horm Res. 2016;45:97-120. doi: 10.1159/000442327. Epub 2016 Mar 15.

35. Brigidi V. Studii anatomo-patologici sopra un uomo divenuto stranamente deforeme per cronica infermita. Arch Scuola Anat Patol Firenze 1881;65–92
36. Bushe KA, Halves E. [Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Technical note (author's transl)]. Acta Neurochir (Wien) 1978;41:163–175
37. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Cavallo LM, Fusco M, Peca C, Lombardi G, de Divitiis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: technical note. Minim Invasive Neurosurg 43:38-43, 2000.
38. Cappabianca P, Alfieri A, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). Minim Invasive Neurosurg 1998;41:66–73
39. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal trans-sphenoidal approach for pituitary adenomas. J Neurosurg 2002;97(2): 293e8.
40. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Collagen sponge repair of small cerebrospinal fluid leaks obviates tissue grafts and cerebrospinal fluid diversion after pituitary surgery. Neurosurgery 2002;50(5):1173e4 [author reply 1174]
41. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Neurosurgery 2004;55:933–940, discussion 940–941
42. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A: Endoscopic pituitary surgery. Pituitary 11:385-390, 2008.
43. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: procedure, endoscopic equipment and instrumentation. Childs Nerv Syst 2004;20:796–801
44. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis O, Messina A, de Divitiis E: Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: the evolving role of transsphenoidal surgery. In: Pickard JD, Akalan N, di Rocco C, Dolenc VV, Lobo Antunes J, Mooij JJA, Schramm J, Sindou M, eds. Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Wien, New York: Springer; 2008:152-199.
45. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, Valente V, de Divitiis E: Sellar repair in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: results of 170 cases. Neurosurgery 51:1365-1371; discussion 1371- 1372, 2002.

46. Cappabianca P, Cavallo LM, Valente V, et al. Sellar repair with fibrin sealant and collagen fleece after endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Surg Neurol 2004;62:227–233, discussion 233
47. Cappabianca P, de Divitiis E. Back to the Egyptians: neurosurgery via the nose. A five-thousand year history and the recent contribution of the endoscope. Neurosurg Rev 2007;30:1–7
48. Cappabianca P, Kelly DF, Laws ER Jr: Endoscopic transnasal versus open transcranial cranial base surgery: the need for a serene assessment. Neurosurgery 63 (4 Suppl 2):240-241; discussion 241-243, 2008.
49. Carrau RL, Jho HD, Ko Y. Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. Laryngoscope 1996;106:914–918
50. Carrau RL, Kassam AB, Snyderman CH. Pituitary surgery. Otolaryngol Clin North Am 2001;34:1143–1155, ix
51. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:265–273
52. Castelnuovo P, Pistochini A, Locatelli D: Different surgical approaches to the sellar region: focusing on the “two nostrils four hands technique.” Rhinology 44:2-7, 2006.
53. Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing’s syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:1191–1198
54. Catapano D, Sloffer CA, Frank G, Pasquini E, D’Angelo VA, Lanzino G.: Comparison between the microscope and endoscope in the direct endonasal extended transsphenoidal approach: anatomical study. J Neurosurg 2006;104:419–425
55. Cavallo LM, Cappabianca P, Galzio R, Iaconetta G, de Divitiis E, Tschabitscher M: Endoscopic transnasal approach to the cavernous sinus versus transcranial route: anatomic study. Neurosurgery 56:ONS379-ONS389, 2005.
56. Cavallo LM, Dal Fabbro M, Jalalod’din H, Messina A, Esposito I, Esposito F, de Divitiis E, Cappabianca P: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Before scrubbing in: tips and tricks. Surg Neurol 67:342-347, 2007.
57. Cavallo LM, de Divitiis O, Aydin S, Messina A, Esposito F, Iaconetta G, Talat K, Cappabianca P, Tschabitscher M: Extended endoscopic endonasal transsphenoidal

approach to the suprasellar area: anatomic considerations—part 1. Neurosurgery 61:ONS-24-ONS-34, 2007.
58. Cavallo LM, Messina A, Cappabianca P, Esposito F, de Divitiis E, Gardner P, Tschabitscher M: Endoscopic endonasal surgery of the midline skull base: anatomical study and clinical considerations. Neurosurg Focus 19:E2, 2005.
59. Cavallo LM, Messina A, Esposito F, de Divitiis O, Dal Fabbro M, de Divitiis E, Cappabianca P: Skull base reconstruction in the extended endoscopic transsphenoidal approach for suprasellar lesions. J Neurosurg 107:713-720, 2007.
60. Cebula H, Baussart B, Villa C et al. Efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Cushing's disease in 230 patients with positive and negative MRI. Acta Neurochir (Wien). 2017 Jul;159(7):1227-1236. doi: 10.1007/s00701-017-3140-1
61. Chen C, Ironside N Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications Acta Neurochir 2017 DOI 10.1007/s00701-017-3318-6
62. Cinalli G, Cappabianca P, de Falco R, et al. Current state and future development of intracranial neuroendoscopic surgery. Expert Rev Med Devices 2005;2:351–373
63. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of trans-sphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 1997;40(2): 225e36 [discussion: 236e7].
64. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER Jr. Cushing’s first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era. J Neurosurg 2005;103:570–574
65. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. Endocr. Rev. 2004;25(1):102–152. [PubMed]
66. Colao A. Are patients with acromegaly at high risk for dysrhythmias? Clin Endocrinol (Oxf) 2001;55:305–306
67. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. Radiology 2000;215:463–469

68. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar
69. Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. J Neurooncol 2004;69:237–256
70. Cushing H III. Partial Hypophysectomy for Acromegaly: With Remarks on the Function of the Hypophysis. Ann Surg 1909;50:1002–1017
71. Cushing H. The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA 1914;63:1515–1525
72. Davis PC, Gokhale KA, Joseph GJ, et al. Pituitary adenoma: correlation of half-dose gadolinium-enhanced MR imaging with surgical findings in 26 patients. Radiology 1991;180:779–784
73. De Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM: Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions. Neurosurgery 51:699-705; discussion 705-707, 2002.
74. De Divitiis E, Cappabianca P. Microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery. Neurosurgery 2002;51:1527–1529, author reply 1529–1530
75. De Rotte, Alexandra A. J. et al. “High Resolution Pituitary Gland MRI at 7.0 Tesla: A Clinical Evaluation in Cushing’s Disease.” European Radiology 26.1 (2016): 271–277. PMC. Web. 12 Feb. 2018.
76. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:61–67
77. Dew LA, Haller JR, Major S. Transnasal transsphenoidal hypophysectomy: choice of approach for the otolaryngologist. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120(6):824e7.
78. Dhandapani S, Singh H, Negm H. Cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: systematic review and pooled datameta-analysis of radiologic criteria and comparison of endoscopic and microscopic surgery. 2016 World Neurosurg 96:36–46
79.Di Maio S, Cavallo LM, Esposito F, Stagno V, Corriero OV, Cappabianca P: Extended endoscopic endonasal approach for selected pituitary adenomas: early experience. J Neurosurg 114: 345-353, 2011.

80. Dott NM, Bailey P. A consideration of the hypophyseal adenomata. Br J Surg 1925;13:314–366
81. Dusick JR, Esposito F, Kelly DF, et al. The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. J Neurosurg 2005;102:832–841
82. Dwyer AJ, Frank JA, Doppman JL, et al. Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: initial experience with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. Radiology 1987;163:421–426
83. El Gindi S. Neurosurgery in Egypt: past, present, and future-from pyramids to radiosurgery. Neurosurgery 2002;51:789–795, discussion 795–796
84. Elster AD. Imaging of the sella: anatomy and pathology. Semin Ultrasound CT MR 1993;14:182–194
85. Eördögh M, Briner HR, Simmen D, Jones N, Reisch R.: Endoscopic unilateral transethmoid-paraseptal approach to the central skull base. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2017 May 28;2(5):281-287. doi: 10.1002/lio2.82. eCollection 2017 Oct.
86. Erdogmus S, Govsa F: The anatomic landmarks of ethmoidal arteries for the surgical approaches. J Craniofac Surg 17:280-285, 2006.
87. Extended Endonasal, Endoscopic Transsphenoidal Approach versus Craniotomy for Giant Pituitary Macroadenomas 261 approaches: surgical experience in 105 cases. Neurosurgery 2004; 55:539–547, discussion 547–550
88. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine (Baltimore) 1994;73:233–240
89. Foroozan R.: Visual Findings in Chiasmal Syndromes. Int Ophthalmol Clin. 2016 Winter;56(1):1-27.
90. Frank G, Pasquini E, Mazzatenta D. Extended transsphenoidal approach. J Neurosurg 2001;95:917–918
91. Frank G, Pasquini E. Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery, with special reference to pituitary adenomas. Front Horm Res 2006;34:64–82
92. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:81–117, vi

93. Frisén L, Jensen C. How robust is the optic chiasm? Perimetric and neuro-imaging correlations. Acta Neurol Scand 2008;117:198–204
94. Gamea A, Fathi M, el-Guindy A. The use of the rigid endoscope in trans-sphenoidal pituitary surgery. J Laryngol Otol 1994;108: 19–22
95. Gao R, Isoda H, Tanaka T, et al. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. Eur J Radiol 2001;39:139 146
96. Gao Y., Zhong C, Wang Y et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. Gao et al. World Journal of Surgical Oncology 2014, 12:94 Yang Gao, Y., Zhong C, Wang Y et al.
97. Gibbs WN, Monuki ES, Linskey ME, Hasso AN. Pituicytoma: diagnostic features on selective carotid angiography and MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:1639–1642
98. Gilard V, Alexandru C, Proust F et al.: Pituitary metastasis: is there still a place for neurosurgical treatment? J Neurooncol. 2016 Jan;126(2):219-24. doi: 10.1007/s11060-015-1967-y. Epub 2015 Oct 29.
99. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al.; A consensus on criteria for cure of acromegaly. Acromegaly Consensus Group. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul;95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670. Epub 2010 Apr 21.
100. Goudakos JK, Markou KD, Georgalas C. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgey: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol 2011;36:212–20.
101. Growth Hormone Research Society; Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3099–3102
102. Guiot G. Considerations on the surgical treatment of pituitary adenomas. In: Fahlbusch R, Werder KV, eds. Treatment of Pituitary Adenomas. 1st European Workshop. Stuttgart: Thieme; 1978:202–218
103. Guiot J, Rougerie J, Fourestier M, et al. [Intracranial endoscopic explorations. Presse Med 1963;71:1225–1228

104. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30:1766–1772
105. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. Laryngoscope 116:1882–1886, 2006
106. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormoneproducing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. Radiology 2003;228:533–538
107. Halstead AE. Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis. With the report of two cases done by an oro-nasal method. Surg Gynecol Obstet 1910;10:494–502
108. Hardy J. [Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods]. Union Med Can 1967;96:702–712 (Fr)
109. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, et al. Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:595–602
110. Hoffman H, Hudgins PA. Head and skull base features of nine Egyptian mummies: evaluation with high-resolution CT and reformation techniques. AJR Am J Roentgenol 2002;178:1367–1376
111. Hofstetter P, Shin J, Mubita L et all Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. Neurosurg Focus. 2011 Apr;30(4):E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317.
112. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89:667–674.
113. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:667–674
114. Holdaway IM, Rajasoorya RC. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999;2:29-41
115. Horton JC. Wilbrand's knee of the primate optic chiasm is an artefact of monocular enucleation. Trans Am Ophthalmol Soc 1997;95:579–609

116. Inder WJ, Alford FP. Pituitary masses: the importance of a multidisciplinary approach. Med J Aust 2007;187:522–523
117. Jane JA Jr, Thapar K, Laws ER Jr. Acromegaly: historical perspectives and current therapy. J Neurooncol 2001;54:129–137
118. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M. Endoscopic pituitary tumor surgery. Laryngoscope 1992;102: 198–202
119. Jho HD, Carrau RL, Ko Y. Endoscopic pituitary surgery. Neurosurgical Operative Atlas, vol. 4. New York: Thieme Medical Publishers, 1995
120. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. J Neurosurg 1997;87:44–51
121. Kanavel A. The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route. A proposed operation and description of the technique. JAMA 1909;53:1704–1707
122. Kanter AS, Dumont AS, Asthagiri AR, Oskouian RJ, Jane JA Jr, Laws ER Jr. The transsphenoidal approach. A historical perspective. Neurosurg Focus 2005;18:e6
123. Karppinen A, Kivipelto L, Vehkavaara S et al. Transition from microscopic to endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas. World Neurosurg 84(1):48–57. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.02.024
124. Kasemsiri P, Carrau R, Prevedello D. et al. Advantages and Limitations of Endoscopic Endonasal Approaches to the Skull Base. World Neurosurg. (2014) 82, 6S:S12-S21.
125. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. Neurosurg Focus 2005;19:E3
126. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. Neurosurg Focus 2005;19:E4
127. Kassam AB, Gardner P, Snyderman C, Mintz A, Carrau R. Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. Neurosurg Focus 2005;19:E6

128. Kassam AB, Thomas A, Carrau R, et al. Endoscopic reconstruction of the cranial base using a pedicled nasoseptal flap. Neurosurgery 63(suppl 1):ONS44–ONS53, 2008
129. Kassam AB, Vescan AD, Carrau RL, et al. Expanded endonasal approach: vidian canal as a landmark to the petrous internal carotid artery. J Neurosurg 2008;108:177–183
130. Kato T, Sawamura Y, Tada M, et al. Occult neurohypophyseal germinomas in patients presenting with central diabetes insipidus. Neurosurg Focus 1998;5:e6
131. Katznelson L., Laws E., Melmed S. et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 11, 1 November 2014, Pages 3933–3951
132. Kim HJ, Cho WH. Optic tract hemorrhage after pituitary apoplexy. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:141–142
133. Kinsella JB, Calhoun KH, Bradfield JJ, et al. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. Laryngoscope 1995;105(10):1029e32.
134. Kitano M, Taneda M, Shimono T, Nakao Y: Extended transsphenoidal approach for surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus. J Neurosurg 108:26– 36, 2008
135. Knosp E., Steiner E., Kitz K. et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8.
136. Korogi Y, Takahashi M. Current concepts of imaging in patients with pituitary/hypothalamic dysfunction. Semin Ultrasound CT MR 1995;16:270–278
137. Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, Sze G, Norman D, Newton TH. Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5 T. Radiology 1986;161:761–765
138. Kuo H, Yen S, Wu C et al.: Primary Endoscopic Transnasal Transsphenoidal Surgery for Magnetic Resonance Image-Positive Cushing Disease: Outcomes of a Series over 14 Years. World Neurosurg. 2015 Sep;84(3):772-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.04.059. Epub 2015 May 7.
139. Kuppersmith RB, Alford EL, Patrinely JR, et al. Combined transconjunctival/intranasal endoscopic approach to the optic canal in traumatic optic neuropathy. Laryngoscope 1997;107(3):311e5.

140. Kwak R, Kadoya S, Suzuki T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. Stroke. 14 (4): 493-500. Pubmed
141. Laine FJ, Smoker WR. The ostiomeatal unit and endoscopic surgery: anatomy, variations, and imaging findings in inflammatory diseases. AJR Am J Roentgenol 1992;159:849–857
142. Laufer I, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic, endonasal extended transsphenoidal, transplanum transtuberculum approach for resection of suprasellar lesions. J Neurosurg 2007;106:400–406
143. Laws ER Jr, Kern EB. Complications of trans-sphenoidal surgery. Clin Neurosurg 1976;23:401–416
144. Leng LZ, Brown S, Anand VK, Schwartz TH. “Gasket-seal” watertight closure in minimal-access endoscopic cranial base surgery. Neurosurgery 2008;62(5, Suppl 2):E342–E343, discussion E343
145. Lenzi J, Lapadula G, D'Amico T, Delfinis CP, Iuorio R, Caporlingua F, et al. Evaluation of trans-sphenoidal surgery in pituitary GH-secreting micro- and macroadenomas: a comparison between microsurgical and endoscopic approach. J Neurosurg Sci. 2015;59:11-18.
146. Leonhard M, Cappabianca P, de Divitiis E. The endoscope, endoscopic equipment and instrumentation. In: de Divitiis E, Cappabianca P, eds. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. Vienna, New York: Springer; 2003:9–19
147. Li A, Liu B, Cao P et al.: Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis World Neurosurgery, 2017, 10.1016/j.wneu.2017.01.022
148. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER Jr, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2001;95:1083–1096
149. Locatelli D., Canevari F., Acchiardi I.; The endoscopic diving technique in pituitary and cranial base surgery: technical note. Neurosurgery. 2010 Feb;66(2):E400-1; discussion E401. doi: 10.1227/01.NEU.0000363746.84763.A5.
150. Marie P. Sur deux cas d’acromegalie. Hypertrophie singuliere noncogenitale des extremites superiures, inferiures et cephalique. Rev Mens de Med 1886;297

151. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120(2): 215e8.
152. Maroon JC. Skull base surgery: past, present, and future trends. Neurosurg Focus 2005;19:E1
153. Mascarenhas, Lino et al.: The Transplanum Transtuberculum Approaches for Suprasellar and Sellar-Suprasellar Lesions: Avoidance of Cerebrospinal Fluid Leak and Lessons Learned; World Neurosurgery , Volume 82 , Issue 1 , 186 – 195
154. Massalongo R. Sull'acromegalia. Riforma Med 1892;8:74
155. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB et al.: No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. 2009 Lancet 374:1105–1112
156. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A. et al.; Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 96, Issue 2, 1 February 2011, Pages 273–288, https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692
157. Messerer M, De battista J, Raverot G et al.:Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal Personal experience and review of the literature. Neurosurg Focus 30 (4):E11, 2011
158. Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale. Radiology 1991;178:37–47 Radiographic Evaluation of Pituitary Tumors 61
159. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;41:359–364\
160. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:877–901
161. Mouton WG, Bessell JR, Maddern GJ. Looking back to the advent of modern endoscopy: 150th birthday of Maximilian Nitze. World J Surg 1998;22:1256–1258
162. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. Anesth Analg 2005;101:1170–1181
163. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet 2006;367:1605–1617

164. Nicholson P. Problems encountered by early endoscopists. Urology 1982;19:114–119
165. Nieman L. et al. “The Diagnosis of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93.5 (2008): 1526–1540. PMC. Web. 6 Feb. 2018.
166. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing’s syndrome. Am J Med 2005;118:1340–1346
167. O’Brien DP, Phillips JP, Rawluk DR, Farrell MA. Intracranial metastases from pituitary adenoma. Br J Neurosurg 1995;9:211–218
168. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE; United Kingdom Acromegaly Study Group. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2730–2734
169. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. Radiology 2006;239:650–664
170. Parkinson D. A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery. Anatomical studies and case report. J Neurosurg 1965;23:474–483
171. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1565–1569
172. Pierallini A, Caramia F, Falcone C, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging—initial experience. Radiology 2006;239:223–231
173. Prevedello DM, Doglietto F, Jane JA Jr, Jagannathan J, Han J, Laws ER Jr. History of endoscopic skull base surgery: its evolution and current reality. J Neurosurg 2007;107:206–213
174. Qiao N. Outcome of endoscopic vs microsurgical transsphenoidal resection for Cushing’s disease doi: 10.1530/EC-17-0312 Endocr Connect 2018 vol. 7 no. 1 R26-R37
175. Qureshi T, Chaus F, Fogg L, Dasgupta M, Straus D, Byrne R. Learning curve for the transsphenoidal endoscopic endonasal approach to pituitary tumors. Br J Neurosurg. 2016 Dec;30(6):637-642. Epub 2016 Jun 22.

176. Ratha V, Patil S, Karmarkar V, Shah N, Deopujari C: Surgical Management of Rathke Cleft Cysts. World Neurosurg. 2017 Nov;107:276-284. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.164. Epub 2017 Aug 5.
177. Raza, Shaan M. et al. Multi-Layer Reconstruction During Endoscopic Endonasal Surgery: How Much Is Necessary? World Neurosurgery , Volume 83 , Issue 2 , 138 - 139
178. Reisch R, Briner HR, Hickmann AK.: How I do it: the mononostril endonasal transethmoidal-paraseptal approach. Acta Neurochir (Wien). 2017 Mar;159(3):453-457. doi: 10.1007/s00701-017-3075-6. Epub 2017 Jan 18.
179. Rosegay H. Cushing's legacy to transsphenoidal surgery. J Neurosurg 1981;54:448–454
180. Rotenberg B, Tam S, Ryu WHA, et al. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. Laryngoscope 2010;120:1292–97.
181. Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A, Valavanis A. MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18:77–87
182. Schwartz TH, Anand VK. The endoscopic, endonasal transsphenoidal approach to the sella. In: Anand VK, Schwartz TH, eds. Practical Endoscopic Skull Base Surgery. San Diego: Plural Publishing; 2007:89–104
183. Schwartz TH, Anand VK: The endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the suprasellar cistern. Clin Neurosurg 54:226-235, 2007
184. Schwartz TH, Fraser JF, Brown S, Tabaee A, Kacker A, Anand VK. Endoscopic cranial base surgery: classification of operative approaches. Neurosurgery 2008;62:991–1002, discussion 1002–1005
185. Sekhar LN, Goel A, Sen CN. Cavernous sinus tumours. In: Apuzzo MLJ, ed. Brain Surgery: Complication Avoidance and Management. New York: Churchill Livingstone; 1993:2197–2218
186. Senior BA, Dubin MG, Sonnenburg RE, Melroy CT, Ewend MG. Increased role of the otolaryngologist in endoscopic pituitary surgery: endoscopic hydroscopy of the sella. Am J Rhinol 2005;19:181–184
187. Senior BA, Ebert CS, Bednarski KK, et al. Minimally invasive pituitary surgery. Laryngoscope 2008;118:1842–1855

188. Snyderman CH, Pant H, Carrau RL, Prevedello D, Gardner P, Kassam AB: What are the limits of endoscopic sinus surgery? The expanded endonasal approach to the skull base. Keio J Med 58: 152-160, 2009.
189. Solari D, Chiaramonte C, Di Somma A; Endoscopic Anatomy of the Skull Base Explored Through the Nose World Neurosurg. (2014) 82, 6S:S164-S170
190. Solari D, Magro F, Cappabianca P; Anatomical study of the pterygopalatine fossa using an endoscopic endonasal approach: spatial relations and distances between surgical landmarks. J Neurosurg 106:157-163, 2007
191. Sonnenburg RE, White D, Ewend MG, et al. The learning curve in minimally invasive pituitary surgery. Am J Rhinol 2004;18(4):259e63.
192. Spencer R, Das K, Nwagu C et al: Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of the microscope versus endoscope. Laryngoscope 109:791-794, 1999
193. Stankiewicz JA. Complications in endoscopic intranasal ethmoidectomy: an update. Laryngoscope 1989;99:686e90.
194. Stankiewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Clin North Am 1989;22(4): 749e58.
195. Stankiewicz JA. The endoscopic approach to the sphenoid sinus. Laryngoscope 1989;99(2): 218e21.
196. Strychowsky J, Nayan S, Reddy K, et al. Purely endoscopic transsphenoidal surgery versus traditional microsurgery for resection of pituitary adenomas: systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg 2011;40:175–85.
197. Symons SP, Aviv RI, Montanera WJ, Kucharczyk W. The sella turcica and parasellar region. In: Atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1120
198. Tabaee A, Anand VK, Barron Y, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and metaanalysis. J Neurosurg 2009;111(3):545e54.
199. Tabaee A, Anand VK, Fraser JF, Brown SM, Singh A, Schwartz TH. Three-dimensional endoscopic pituitary surgery. Neurosurgery 2009;64(5, Suppl 2):288–293, discussion 294–295

200. Taptas JN. [The parasellar osteo-dural chamber and the vascular and neural elements that traverse it. An anatomical concept that would replace the cavernous sinus of classical anatomy]. Neurochirurgie 1990;36:201–208
201. Tokumaru AM, Sakata I, Terada H, Kosuda S, Nawashiro H, Yoshii M. Optic nerve hyperintensity on T2-weighted images among patients with pituitary macroadenoma: correlation with visual impairment. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:250–254
202. Tschabitscher M, Galzio RJ: Endoscopic anatomy along the transnasal approach to the pituitary gland and the surrounding structures. In: de Divitiis E, Cappabianca P, eds. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. Wien, NewYork: Springer-Verlag; 2003:21-39.
203. Vance ML. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:355–365
204. Vieira JO Jr, Cukiert A, Liberman B, Liberman B. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: logistic regression analysis and correlation with surgical findings. Surg Neurol 2006;65:130–135, discussion 135
205. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118(6):617e23
206. Webb SM, Ruscalleda J, Schwarzstein D, et al. Computerized tomography versus magnetic resonance imaging: a comparative study in hypothalamic-pituitary and parasellar pathology. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36:459–465
207. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. J Neurosurg 1984;61:814–833
208. Zaidi HA, Awad AW, Bohl MA, Chapple K, Knecht L, Jahnke H, White WL, Little AS. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. J Neurosurg. 2016 Mar;124(3):596-604. doi: 10.3171/2015.4.JNS15102. Epub 2015 Oct 16.

Благодарности

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.

Публикации във връзка 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 транссфеноидална хирургия при секретиращи питуитарниаденоми: 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, Hadjianev 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 транссфеноидална хирургия при лечението на хипофизни аденоми. Национална конференция по неврохирургия Несебър 2017г.
3. Хаджиянев А, Попов Д., Маринов М. Минимално инвазивна ендоскопска ендоназална транссфеноидална хирургия при секретиращи питуитарни аденоми. Национална конференция по неврохирургия Велинград 2016г.
4. Popov D, Hadjianev 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