



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL:

ESTUDI COMPARATIU ENTRE CIRURGIA ENDOSCÒPICA TRANSESFENOÏDAL VERSUS CIRURGIA TRADICIONAL TRANSESFENOÏDAL AMB MICROSCOPI PER L'EXÈRESI D'ADENOMES HIPOFISARIS

Doctorand: Fernando Muñoz Hernández

Directors de tesi:

Professor Xavier Rius Cornadó

Dr. Pere Tresserras Ribó

Programa de Doctorat en Cirurgia

Departament de Cirurgia. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2017

XAVIER RIUS CORNADO, Catedràtic de Cirurgia. Professor emèrit del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona

PERE TRESSERRAS RIBÓ. Professor Associat del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFIQUEN

Que la tesi titulada: "*Estudi comparatiu entre cirurgia endoscòpica transesfenoïdal versus cirurgia tradicional transesfenoïdal amb microscopi per l'exèresi d'adenomes hipofisaris*", de la que és autor el llicenciat en Medicina Fernando Muñoz Hernández ha sigut realitzada sota la nostra direcció i està en condicions de ser presentada per a lectura i defensa davant del tribunal corresponent per l'obtenció del grau de Doctor.

Barcelona, 14 de febrer de 2017

Prof. Xavier Rius Cornadó

Dr. Pere Tresserras Ribó

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Cirurgia

Barcelona 2017

AGRAÏMENTS

Voldria donar les gràcies a totes aquelles persones que d'alguna manera o altra han contribuït a la realització d'aquesta tesi, en especial a les següents:

En primer lloc, al Dr. Pere Tresserras, un dels directors de la meva tesi, per ser la persona que em va introduir a l'apasionant món de la cirurgia de base de crani, per haver-me acollit com el seu "fill quirúrgic", per haver-me contagiats l'entusiasme per aprendre anatomia, fer dissecció, mantenir la calma en tot moment i, sobretot, per haver confiat amb mi durant aquests més de 10 anys que portem junts al servei. Moltes gràcies.

A la Dra. Anna Aulinas, endocrinòloga del nostre hospital, qui va iniciar la base de dades de la sèrie microquirúrgica inclosa en aquest treball, per la seva ajuda i recolçament per a que aquesta tesi surti endavant.

A tot l'equip que forma la Unitat de Base de Crani, a part del Dr. Tresserras, Dr. Joan Ramon Gras, Dr. Joan Ramon Montserrat, Dra. Susan Webb, Dr. Carles Asencio, Dra. Beatriz Martín Huerta, Dra. Beatriz Gómez-Anson, Dra. Esther Granell i la resta de metges que han fet possible la creació de la Unitat i fan possible que es mantingui l'activitat amb un alt grau d'interès i de nivell científic.

Al Dr. Joan Molet, cap de servei de Neurocirurgia del nostre hospital, el meu altre gran mestre, pel seu recolçament en l'elaboració d'aquesta tesi, pel seu sentit comú, per tot el que he pogut aprendre d'ell i gaudir dels seus coneixements. Encara que passin els anys, sempre et sorprén amb un síndrom que només ell sap. Moltes gràcies.

Per últim, voldria agrair al Professor X. Rius, el seu interès per supervisar la meva tesi i donar-me uns inestimables consells fruit de la seva enorme experiència.

ÍNDIX:

	Pàgina
1. AGRAÏMENTS.....	5
2. ABREVIACIONS.....	9
3. INTRODUCCIÓ	11
a. Descripció de la malaltia i revisió històrica.....	13
b. Descripció de la tècnica quirúrgica.....	16
c. Comparació ambdues tècniques.....	19
d. Contexte de l'estudi.....	23
4. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE.....	29
5. HIPÒTESI.....	33
6. OBJECTIUS.....	37
7. MATERIAL I MÈTODES.....	41
8. RESULTATS.....	55
9. DISCUSIÓ.....	81
10. CONCLUSIONS.....	107
11. LIMITACIONS.....	111
12. RESUM.....	115
13. BIBLIOGRAFIA.....	121

ABREVIACIONS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADH	Hormona antidiurètica
Afecquia	Afectació quiasma òptic
AV	Agudesa visual
AVC	Accident vascular cerebral
C isq	Cardiopatia isquèmica
Defpost	Dèficit hormonal posterior
Defpre	Dèficit hormonal previ
DI	Diabetes insípida
FSH	Hormona folicoestimulant
GH	Hormona del creixement
HTA	Hipertensió arterial
IGF-1	Factor de Creixement Insulinoide
LCR	Líquid cefaloraquidi
LH	Hormona luteinizant
Panhipo	Panhipopituitarisme
RM	Ressonància magnètica
SAOS	Síndrome de l'apnea obstructiva de la son
Suprasel	Supraselar
TC	Tomografia computeritzada
Tto	Tractament
UCI	Unitat de Cures Intensives

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ:

a) Descripció de la malaltia i revisió històrica

Els adenomes hipofisaris representen aproximadament el 15% de tots els tumors intracrànials. Segons estudis basats en autòpsies, s'estima que 18 de cada 100.000 persones tenen un adenoma hipofisari (1). Han aparegut nous estudis transversals que augmenten aquesta prevalença a 77-94 de cada 100.000 habitants tenen un adenoma hipofisari (2,3). Un terç dels adenomes són no funcionants o silencis, mentre que la resta són secretors d'alguna o algunes hormones. Els tumors secretors més freqüents són els productors de prolactina seguits dels productors d'hormona del creixement (GH), després els productors d'hormona adrenocorticotropa (ACTH) i més poc freqüents són els productors d'hormona folicestimulant (FSH) i els d'hormona luteïnitzant (LH).

En el cas dels adenomes productors, els símptomes que el pacient presentarà dependrà en gran part de la hormona que s'estigui secretant. En el cas de la hiperproducció de prolactina pot aparèixer una galactorrea i amenorrea a les dones i impotència en el cas dels homes. Si la hipersecreció és d'hormona de creixement donarà un gigantisme a la infantesa o una acromegalia en l'adult. Si és productor d'ACTH es pot manifestar un síndrome de Cushing. Els tumors secretors solen ser diagnosticats quan són més petits que els no productors perquè donen símptomes més precoçment per la hipersecreció hormonal, encara que hi ha casos de grans macroadenomes funcionants.

Els tumors no secretors se solen diagnosticar com una troballa casual o bé perquè creixen i produeixen símptomes per compressió. Aquests símptomes per compressió poden ocasionar una distorsió de la tija hipofisària que produeixi una hipersecreció de prolactina amb els símptomes que ja s'han descrit. Si continua creixent sobretot cap al compartiment supraselar

típicament produirà una compressió del quiasma òptic que pot donar lloc a l'aparició d'una heminòpsia bitemporal.

En algunes ocasions els adenomes hipofisaris es poden presentar com una apoplexia pituitària. L'apoplexia es desencadena quan hi ha un sagnat dins de l'adenoma que provoca una expansió brusca de les seves parets produint una cefalea brusca moltes vegades acompanyada d'una pèrdua de visió i en ocasions afectació de parells cranials oculomotors.

Les proba d'imatge més utilitzada pel diagnòstic dels adenomes hipofisaris és, sense cap dubte, la ressonància magnètica (RM). La RM dona una informació molt precisa de l'anatomia del tumor i la seva relació amb les estructures del voltant. És preferible que l'estudi de RM es realitzi focalitzat a la zona de la sella turca per poder estudiar totes les característiques pròpies dels adenomes (RM d'hipòfisi). Amb la TC cranial també es pot diagnosticar un adenoma hipofisari encara que la seva definició de les parts toves és molt inferior a la de la RM d'hipòfisi. La TC cranial dona una informació molt valiosa de l'anatomia òssia de la regió de cara a l'abordatge quirúrgic transnasal. En ocasions on no es troba clarament l'adenoma a la RM d'hipòfisi i hi ha una sospita alta de l'existència d'un adenoma per l'existència d'una hipersecreció hormonal, es realitza una arteriografia amb una cateterització dels sins petrosos per on es recullen unes mostres de sang i es determina el nivell d'hormona en cada costat. Si hi ha un costat on el nivell d'hormona és molt superior a l'altre, llavors l'adenoma, que en aquest cas seria un microadenoma, estarà al costat on hi hagi la hipersecreció.

Els tumors es classifiquen en microadenomes quan mesuren menys d'1 cm i en macroadenomes quan superen 1 cm. És important estimar la invasió del si cavernós donat que quan existeix, la resecció de tot el tumor sol ser més difícil. La classificació més utilitzada és la de Knosp (4) on es valora la invasió del si cavernós en un tall coronal de RM on es veuen dues porcions de la mateixa artèria caròtida interna intracavernosa. Segons si el tumor travessa varies línies tangencials entre les dues artèries caròtides intracavernoses s'estableixen uns graus entre el 0 i el 4. A partir del grau 3 (quan el tumor

sobrepassa la línia lateral entre les dues caròtides intracavernoses) es considera que hi ha una invasió del si cavernós d'aquell costat.

El tractament dependrà de la clínica i del tipus de tumor. Els prolactinomes habitualment es tracten amb medicació aconseguint un bon control de la malaltia. Els tumors que es diagnostiquen com una troballa casual, a no ser que siguin molt grans amb risc de compressió del quiasma o d'alguna altre estructura important, es realitza un seguiment clínic-radiològic. Per la resta, el tractament d'elecció és la cirurgia.

Històricament, els tumors hipofisaris s'operaven per via externa transcranial amb altes taxes de morbimortalitat. La primera operació documentada d'una resecció d'un adenoma hipofisari via transcranial va ser realitzada per Sir Victor Horsley al 1889. Donada l'alta taxa de mortalitat mitjançant aquesta via, es va buscar alguna altre via d'abordatge en principi menys agressiva com va ser la via transesfenoïdal. A l'any 1907, Herman Schloffer va realitzar la primera resecció transesfenoïdal exitosa per via transfacial. Al 1909, Harvey Cushing va descriure una via sublabial-transeptal-transesfenoïdal per arribar a la sella turca, però donada la dificultat per obtenir una adequada llum al camp quirúrgic va tornar a la via transcranial que donava una visió més ampla. A més a més, donades les dificultats pel diagnòstic en l'era preTC i RM, la via transcranial suposava una millor via en cas de que es trobés un meningioma o un craneofaringioma. La via transesfenoïdal la va recuperar posteriorment Gerard Guiot amb la introducció de la fluoroscòpia intraoperatòria i va ser reintroduïda a Nordamèrica per Jules Hardy, amb el microscopi quirúrgic qui varen estandaritzar la tècnica a la dècada dels 1960 (5). Aquesta tècnica va ser la d'elecció en la gran majoria de les cirurgies d'adenomes hipofisaris durant més de 30 anys associant-se amb bons resultats i baixa taxa de complicacions (6). Jankowski et al. va introduir l'endoscopi per la cirurgia de la hipòfisi, describint la tècnica endonasal endoscòpica en 3 adenomes hipofisaris (7). De totes maneres, la cirurgia endoscòpica transesfenoïdal pels tumors hipofisaris va ser estandaritzada per la pràctica clínic habitual per Carrau i Jho (8) i per Cappabianca et al. (9). Actualment, la via transcranial només està indicada per adenomes hipofisaris

molt grans amb gran extensió intracranial, el que suposa aproximadament un 1-4% dels casos (5).

b) Descripció de la tècnica quirúrgica

La *cirurgia transesfenoïdal amb microscopi* ofereix una visió tridimensional i de profunditat que permet el cirurgià treballar amb les dues mans d'una manera precisa i còmode. Hi ha dues tècniques ben establertes i amb similars resultats que són la via sublabial i la via transseptal. A la via sublabial es realitza una incisió per sota del llavi superior i després s'accedeix al septe nasal i a l'esfenoïdes. Un dels problemes d'aquesta via en relació a la transseptal és que hi ha un risc de hipoestèsia/disestèsia al llavi superior. La via transseptal és completament intranasal i es realitza mitjançant una incisió directament sobre la unió de la mucosa amb la pell de la columela per accedir via septe al si esfenoïdal (10). En les dues tècniques s'introdueix un separador especial denominat especulum amb el que s'aconsegueix separar les estructures intranasals per tenir una visió òptima del fons on es trobarà el si esfenoïdal i la sella turca.

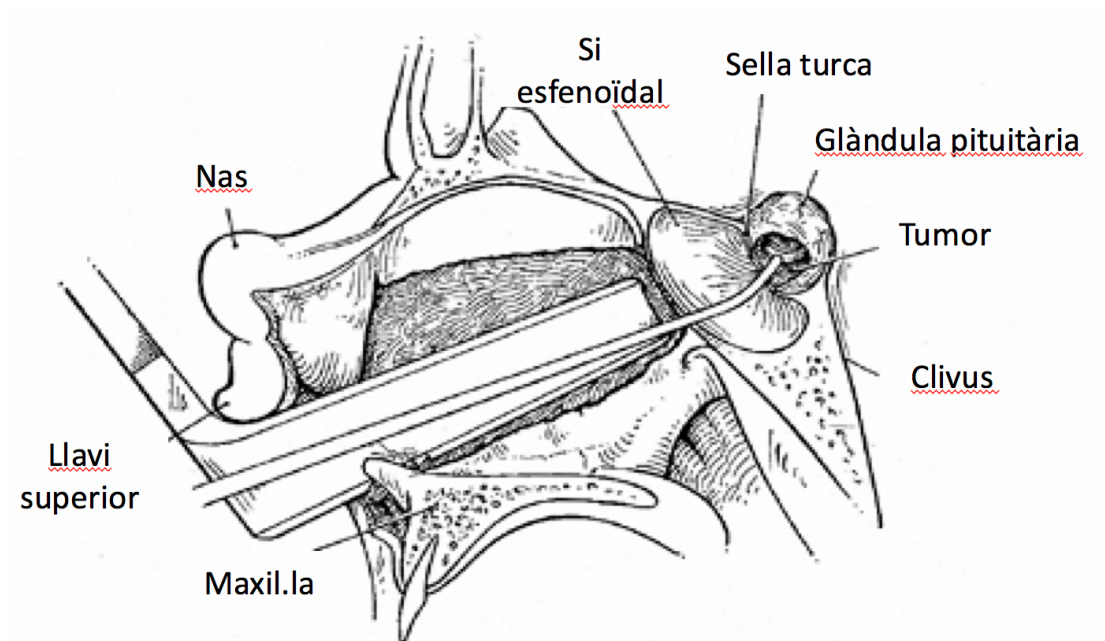


Figura 1. Col·locació de l'especulum per poder accedir a la regió de la sella turca. *Adaptat de Sternberg S. Llibre Histology for Pathologist, 3rd Edition; Pituitary and Sellar Region.*

Vàries consideracions anatòmiques s'han de tenir en compte durant una cirurgia hipofisària. Primer que la glàndula hipofisària és una estructura de línia mitja, és extradural i que ambdós costats ens trobem estructures molt importants com és el si cavernós i l'artèria carótida interna on s'han d'extremar les precaucions. L'altre premisa important és que habitualment en els macroadenomes existeix una fina capa de glàndula sana que hem de respectar per evitar un hipopituitarisme. Tenint en compte aquestes premises, la cirurgia hipofisària amb microscopi ha de ser capaç, amb la seva tridimensionalitat, de identificar totes aquestes estructures per a que la cirurgia sigui un èxit (11) . La tècnica microscòpica ha demostrat durant molts anys ser una tècnica amb excelents resultats, baixa taxa de complicacions i alt grau de satisfacció per part dels pacients (11–13).

A finals dels anys 90 es va començar a utilitzar de forma creixent l'abordatge endoscòpic endonasal sobretot per dos grups Carrau i Jho als Estats Units (8) i Cappabianca et al. a Itàlia (9). A partir de llavors, i en els darrers 20 anys, cada vegada són més grups de cirurgians que utilitzen l'abordatge endoscòpic transesfenoïdal per l'exèresi d'aquests tumors hipofisaris i han deixat de fer l'abordatge tradicional amb microscopi (6–8,14–22).

L'abordatge endoscòpic transesfenoïdal consisteix en la introducció d'una lent endoscòpica per una fossa nasal i utilitzar bé la mateixa fossa nasal o bé l'altre fossa nasal per introduir els instruments que ens permetran realitzar la septectomia posterior, obertura paret anterior si esfenoïdal i accés a la paret anterior de la sella turca. Posteriorment es treu la paret anterior de la sella turca, s'incideix la duramare i s'aborda l'adenoma hipofisari. Com s'ha comentat, l'accés es pot fer per una sola fossa nasal o bé per les dues, obrint el septe posterior i així poder treballar "a quatre mans": per una fossa anirà la lent endoscòpica i habitualment l'aspirador i la irrigació i per l'altre l'instrument de dissecció o tall. El fet de no haver d'introduir cap separador metàl·lic dins de les fosses nasals, com l'especulum amb dues valves que s'utilitza amb el microscopi, permet minimitzar les complicacions rinològiques respecte a la cirurgia amb microscopi (23–25). Tot i això, encara que hi ha algun article que

compara les dues tècniques amb tests de qualitat de vida nasosinusal i resultats sobre la funció olfàctòria i que conclouen que hi ha resultats favorables amb el microscopi (26).

Aquest abordatge endoscòpic ofereix una visió panoràmica en dos dimensions, amb la possibilitat d'arribar a visualitzar angles que serien molt difícil de veure amb la visió "túnel" del microscopi. És per aquest motiu, que dóna la possibilitat d'accedir a zones molt difícils de visualitzar amb el microscopi habilitant d'aquesta manera una resecció més completa de l'adenoma. A més, aquesta capacitat per accedir a angles morts impossibles de veure per un abordatge clàssic fa que l'exèresi s'ampliï a espais on abans era més difícil arribar com són el si cavernós o l'espai supraselar (15,18,27,28). Els grups que defensen la via endoscòpica defensen que poden aconseguir un major grau d'exèresi tumoral, és menys invasiu i té un potencial de millors resultats que la tècnica microscòpica (15).

Un dels problemes principals de l'abordatge amb endoscop és que es realitza amb una visió bidimensional del camp quirúrgic que no permet una bona percepció de profunditat. Aquest inconvenient s'ha relacionat amb una corba d'aprenentatge més llarga i la possibilitat de que hi hagi més complicacions vasculars. De totes maneres, s'han descrit varies tècniques per millorar la percepció de profunditat (10). Un altre inconvenient que s'ha postulat, és que la lent fàcilment es taca de sang en un espai tan estret com és la fossa nasal i impossibilita la visió del cirurgià. La necessitat de mantenir sempre neta la lent, que no es taqui de sang i fer front als possibles problemes d'un sagnat, són dels inconvenients més notables quan el cirurgià comença a utilitzar aquesta tècnica. De fet, era relativament habitual que en la transició de la utilització del microscopi a l'endoscop, en un percentatge no despreciable els cirurgians reconvertien una cirurgia inicialment endoscòpica a una amb microscopi (13).

La corba d'aprenentatge de la tècnica endoscòpica no sol ser llarga. L'article de Zaidi et al. (29), compara els resultats d'una sèrie d'adenomes hipofisaris operats per un cirurgià expert (>1800 casos) que opera amb microscop

versus un cirurgià no tan expert (<100 casos) que opera per via endoscòpica; conclou que els resultats són similars en tots dos grups. La corba d'aprenentatge per la utilització òptima de la tècnica endoscòpica ha sigut estimada per O'Malley et al. en aproximadament 17 procediments, sempre tenint en compte altres factors com la familiaritat de l'equip, entrenament amb cadaver, etc (30).

Tret d'aquestes característiques diferencials, tots dos abordatges segueixen els mateixos principis de tècnica quirúrgica de base de crani: respectar i conèixer l'anatomia quirúrgica, extreure l'ós que obstrueix la visió, mínima retracció cerebral, preservació de vasos, nervis i cervell, tècnica microquirúrgica, visualització òptima i exposició de la lesió, devascularització inicial de la lesió i correcta reconstrucció..

Les complicacions més habituals que poden aparèixer en ambdós cirurgies són bàsicament: rinològiques (anosmia, epistaxis, sinusitis), fístula de líquid cefaloraquídi, meningitis, hemorragia per ruptura d'un gran vas (p.ex.: artèria caròtida interna), endocrinològiques (diabetes insípida transitòria o definitiva, hipopituitarisme) i exitus (16,31,32). La taxa de complicacions s'ha vist que és inversament proporcional a l'experiència del cirurgista (32,33).

c) Comparació d'ambdues tècniques

En general, els resultats d'ambdues tècniques són similars. Una exèresis completa s'aconsegueix en aproximadament 60-80% dels pacients i aproximadament un 15-20% dels pacients necessitaran d'una segona cirurgia per recurrència del tumor (33). El fet de que una part dels pacients quedin amb restes tumorals es també demostrat pel percentatge relativament baix de curacions en els adenomes productors: p.ex. els macroadenomes productors de GH curen un 15-60% mentre que els macroadenomes productors d'ACTH curen al voltant d'un 34% (34-37). Encara que quedin petites restes tumorals o hi hagi una cirurgia de recidiva, la qualitat de vida dels pacients és relativament bona, per aquesta raó s'ha de considerar el risc de ser radicals

en la cirurgia i intentar treure tot el tumor si aquesta té molt risc de complicacions greus (33).

El tamany tumoral és un factor molt important a l'hora de valorar l'eficàcia d'una i altre tècnica. De fet, la majoria d'estudis divideixen els adenomes en micro o macroadenomes a partir d'1cm de diàmetre màxim. En general els resultat semblen similars amb ambdues tècniques. Les diferències s'han trobat quan es tracten de tumors més grans, com els considerats gegants (>4cm). En aquests casos sembla que la cirurgia endoscòpica és més efectiva en el grau d'exèresi, major grau de millora de la funció visual i menys complicacions (38). L'altre fet diferencial entre les dues tècniques és la capacitat d'arribar a àrees que queden amagades sota la visió del microscopi i es poden veure amb la visió panoràmica de l'endoscòp. Aquestes dues àrees són el si cavernós i l'area supraselar. Vàries sèries descriuen la superioritat de la tècnica endoscòpica versus la microscòpica quan els tumors (sobretot no funcionants, que solen ser més grans) envaiexen el si cavernós i l'espai supraselar. Messerer et al. (39) compara les dues tècniques quan hi ha una clara invasió del si cavernós, p.ex per un Knosp 3, l'exèresi total a l'any és d'un 67,9% per la tècnica endoscòpica mentre que és un 16,7% per la tècnica microquirúrgica. En canvi, quan no hi ha una clara invasió del si cavernós aquesta diferència no és tan evident. Dallapiazza et al. (40) compara una sèrie retrospectiva de casos operats de macroadenomes no funcionants sense clara invasió del si cavernós (Knosp 0-1-2) per via microscòpica versus endoscòpica conclou que no hi ha diferències entre el grau de resecció ni tampoc en la taxa de complicacions, només hi ha una mínima disminució del temps d'ingrés a favor del grup endoscòpic.

Teòricament, l'abordatge endoscòpic sembla ser menys invasiu per l'anatomia nasal donat que no necessita de cap retractor endonasal, podria tenir menys complicacions i obtenir millors resultats que l'abordatge tradicional microscòpic. La sèrie de Wang et al. (41) que estudia de forma retrospectiva 1.166 cirurgies d'adenomes hipofisaris només per via endoscòpica presenta uns resultats de més d'un 90% d'exèresis complerta i sobre les complicacions només 0,6% fístules de LCR, diabetes insípida

transitòria d'un 7%, hipopituitarisme d'un 1,3%, etc, uns resultats francament bons difícils de superar per l'abordatge microquirúrgic.

Existeixen varis metaanàlisi que estudien la superioritat d'una tècnica sobre l'altre (6,15,42–45).

- 1) La revisió de Bastos R et al. (42): el seu estudi només inclou 2 estudis prospectius randomitzats, 3 prospectius no randomitzats i cap retrospectiu. Conclou que no hi ha diferències a la valoració del grau d'exèresi, ni en el control bioquímic hormonal en els funcionants però sí que observa una diferència en la freqüència de complicacions a favor del grup endoscòpic. Degut a que hi ha un baix nivell d'evidència i un número baix de pacients inclosos en aquest anàlisi els resultats han de ser valorats amb prudència.
- 2) L'estudi de Gao et al. (43) inclou 15 estudis retrospectius que compleixen els criteris d'inclusió i exclusió dels 2638 articles seleccionats. Conclou que la cirurgia endoscòpica té millors resultats pel que fa al grau de resecció, un menor índex de perforació septal i una estada mitja hospitalària inferior. Accepta les limitacions de que són estudis retrospectius amb múltiples biaxos.
- 3) L'estudi d'Ammirati et al (6), evalua els resultats a curt termini d'una i altre tècnica. A la selecció d'articles, en total 38 estudis inclosos, només un és prospectiu randomitzat (només 10 casos per cada braç, amb el que és difícil arribar a una conclusió) (46); tots els altres són retrospectius. Conclou que no hi ha diferències en el grau de resecció i pel que fa a les complicacions, sí que hi ha una mínima diferència significativa en la incidència de complicacions vasculars que és més freqüent al grup endoscòpic. La major incidència de complicacions vasculars està relacionada amb una major exposició de l'esfenoïdes, dels recessos òptico-carotidis amb un major potencial de lesió d'aquestes estructures, a més de l'absència de sensació de profunditat de la tècnica en els espais supra i paraselars (27,31).
- 4) Goudakos et al. (44), inclou 11 estudis, la majoria retrospectius, amb importants biaxos de selecció i conclou que no hi ha diferències en el

grau de resecció i sí que s'observen diferències en la taxa de complicacions nasals i incidència de diabetes insípida transitòria (més freqüent al grup microscòpic).

- 5) El grup de Tabae et al. (15), fa un meta-anàlisi dels resultats publicats fins al 2006 de cirurgia endoscòpica amb uns resultats són similars als de sèries històriques de cirurgia amb microscopi.
- 6) El metaanàlisi de DeKlotz et al. (45), compara la cirurgia endoscòpica versus la cirurgia microscòpica hipofisària però només de l'abordatge sublabial, exclou l'abordatge transeptal. Conclou que sembla que hi hagi millors resultats respecte al grau de resecció, % de fístules de LCR, % epistaxis i % perforacions septals favorable al grup de cirurgia endoscòpica.

Altres articles que fan revisions sistemàtiques posen de manifest resultats similars als que s'han descrits amb petites diferències a favor de la tècnica endoscòpica (47,48). Sembla ser, que des del punt de vista econòmic, l'estudi de Rudmik et al. (49) suggereix que la cirurgia endoscòpica de l'adenoma hipofisari és més cost-efectiva que la cirurgia amb microscop.

En definitiva, fins a la data d'avui, amb els estudis prospectius controlats publicats a la literatura comparant les dues tècniques, no hi ha significació estadística en relació al grau de resecció i control bioquímic hormonal. Respecte a les complicacions postoperatòries sembla que són menys freqüents amb l'endoscòpica però els estudis tenen una baixa qualitat en quant a evidència (42). Seria necessari un assaig clínic randomitzat amb un gran número de pacients, amb comparacions més precises i resultats al llarg termini per obtenir una resposta a quina de les dues tècniques és superior.

d) Contexte de l'estudi

L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau té una gran tradició en el tractament d'adenomes hipofisaris. Des de la formació del servei de Neurocirurgia al 1980, s'han operat més de 500 adenomes hipofisaris.

La Dra. A. Aulinas, endocrinòloga d'aquest hospital, va publicar a la revista *Pituitary* l'any 2012 (50), un treball retrospectiu sobre les complicacions immediates i tardies en adenomes hipofisaris funcionants i no funcionants operats al nostre centre durant el període de 2002 al 2009 per dos cirurgians (F.B.J. i P.C.L). La majoria dels adenomes hipofisaris inclosos en aquesta base de dades van ser operats mitjançant un abordatge transesfenoidal amb microscopi. Es varen recollir les dades epidemiològiques dels pacients, resultats i complicacions d'una sèrie de 94 pacients operats d'adenoma hipofisari. Sobre els adenomes funcionants van centrar el seu anàlisi en les complicacions aparegudes en pacients amb adenomes productors d'ACTH i GH comparats amb les complicacions en pacients amb adenomes no productors, exclouent els productors d'altres hormones donat que eran pocs i que les conseqüències de la hipersecreció no donaven unes implicacions sistèmiques tan rellevants com la hipersecreció d'ACTH o GH. Una de les seves conclusions és que els adenomes productors d'ACTH presentaven més complicacions postquirúrgiques que els productors de GH o els no productors.

Des de l'any 2005, es va començar a introduir progressivament a l'hospital una nova tècnica per l'exèresi dels adenomes hipofisaris que consistia en fer una cirurgia utilitzant un endoscop introduït per una de les fosses nasals i, per la mateixa fossa nasal o bé per ambdues fosses introduir els instruments per poder fer l'exèresi del tumor. Durant un temps, aproximadament des del 2005 al 2008 van conviure aquestes dues tècniques al servei de Neurocirurgia.

La tècnica emprada pels dos cirurgians que utilitzaven la via microscòpica és similar a la descrita per la literatura per altres autors (11). Una vegada seleccionat el pacient per cirurgia conjuntament amb els endocrinòlegs, el

pacient era valorat pel neurocirurgià qui al menys tindria una RM hipòfisi per valorar si estava indicada la cirurgia. En molts casos, a més, es demanava una TC per valorar l'anatomia òssia, sobretot dels tabics intraesfenoïdals. Una vegada el pacient entrava a quiròfan, després de la intubació, es col.locava una gasa a l'orofaringe per evitar l'entrada de sang a l'esòfag i la tràquia. El cap del pacient era fixat amb un craniostat de Mayfield tenint en compte no obstruir la visió en cas de necessitat de fluoroscòpia per confirmar la localització de la sella turca. El cap es girava uns 10° en direcció al cirurgià que es posava a la dreta del malalt. Es col.locaven unes lentines amb una solució amb adrenalina o derivats dins el nas per minimitzar el sagnat en els moments inicials de l'abordatge. Es preparava el camp quirúrgic amb una sol.lució de povidona iodada (fosses nasals, nas i zona peribucal) més habitualment un camp suprapúbic per si calgués un injert de greix per la reconstrucció.

Es podien definir quatre fases a la cirurgia amb microscopi:

a) Incisió i fase nasal

La primera incisió es realitzava a la unió entre la mucosa septal i la pell al nivell de la columela. A continuació es separava la mucosa septal del septum en profunditat fins arribar a l'esfenoïdes. El septum cartilaginós es lateralitzava cap al costat contralateral mitjançant la col.locació d'un speculum deixant veure la paret anterior del si esfenoïdal amb el septum ossi marcant la línia mitja. Es dissecava bé la mucosa cobrint la paret anterior del si esfenoïdal. Després amb l'ajuda d'una gubia doble articulació s'extreia la part inferior del septum ossi evitant la part superior on estaria la làmina perpendicular de l'etmoides i on es podria fer malbé la làmina cribiforme i provocar una fístula de LCR. A continuació s'introduïa un speculum amb dues valves que s'obrien progressivament fins observar la paret anterior del si esfenoïdal.

b) Fase esfenoïdal

S'obria aquesta paret anterior del rostrum esfenoïdal i freqüentment es trobaven septes intraesfenoïdals que s'havien d'haver identificat abans en les tècniques d'imatge per poder-los extreure amb seguretat. Una vegada

s'extirpaven els septes es podia veure la paret anterior de la sella turca. Habitualment s'utilitzava la fluoroscòpia per confirmar la correcta localització de la sella turca i no una altre estructura òssia.

c) Fase selar

A continuació s'obria la paret anterior de la sella turca amb una escarpra (depenent del gruix) a la línia mitja i amb l'ajuda d'unes pinces kerrison s'exposava la duramare que recobria la hipòfisi i l'adenoma. La duramare d'incidia amb un bisturí realitzant una obertura en creu centrada a línia mitja. Es coagulaven els bordes de la duramare per evitar sagnat i ampliar la visió del tumor. La resecció de l'adenoma es realitzava amb instruments com l'aspirador, cèrcols de diferents mides i orientacions, intentant identificar el teixit normal del patològic i agafant suficient mostra per tenir diagnòstic anatomopatològic. Existien uns angles morts direcció a ambdós sins cavernosos i l'espai supraselar que eren examinats amb molta cura amb els cèrcols intentant extreure el màxim de tumor quan aquest envaïa aquestes estructures. L'hemostàsia s'aconseguia amb materials hemostàtics (Surgicel®).

d) Reconstrucció

Depenent el tamany del tumor s'omplia d'un injert de greix si és que l'adenoma era gran per evitar espais morts. Es col.locava un penjoll ossi de septe autòleg per tancar la sella turca i més material hemostàtic per assegurar una correcta hemostàsia. Finalment, es recol.locava el septe cartilaginós al seu lloc, es posaven uns punts reabsorbibles a la zona de la primera incisió a la narina i es col.locaven dos taponaments amb antibiòtic, un per cada fossa nasal. En cas d'aparició d'una fistula de LCR intraoperatòria es feia un tancament amb injert de greix o fins i tot, fascia lata, amb la col.locació d'un sellant de fibrina.

L'any 2008, al nostre hospital es va iniciar un projecte de formació d'un equip multidisciplinar de patologia de base de crani. Aquest equip estava configurat bàsicament per neurocirurgians, otorrinolaringòlegs, endocrinòlegs, neuroradiòlegs, anesthesiòlegs, neurofisiòlegs i oftalmòlegs. Des de llavors, les cirurgies dels adenomes hipòfisaris es van començar a realitzar amb la

participació de dos neurocirurgians (Drs. PTR i FMH) i dos otorrinolaringòlegs (Drs. JRM i JRG) mitjançant una tècnica endoscòpica on l'otorrinolaringòleg feia l'abordatge fins la sella turca i després el neurocirurgià s'encarregava d'abordar el tumor en una tècnica denominada a 4 mans (dos del neurocirurgià i dos de l'otorrinolaringòleg).

Un dels objectius d'aquest equip era recollir les dades d'una forma prospectiva de totes les cirurgies per poder fer una valoració objectiva dels resultats, poder comparar amb la literatura i poder fer publicacions. Aprofitant la base de dades de la Dra. Aulinas, es varen recollir les mateixes variables recollides per ella de forma prospectiva, amb la mateixa nomenclatura, per poder realitzar un estudi comparatiu d'ambdues tècniques i poder determinar si una era superior a l'altre.

A partir de l'any 2008 es varen recollir les dades prospectives del malalts operats mitjançant endoscòpia transesfenoidal per l'equip quirúrgic de base de crani amb dos neurocirurgians i dos otorrinolaringòlegs.

La tècnica quirúrgica emprada pel nostre equip en l'abordatge endoscòpic endonasal va ser similar a l'emprada per altres autors (16,51). Preoperatòriament el pacient és valorat dins d'un Comitè de Patologia de Base de Crani, format per tots els especialistes que s'han comentat abans, que es reuneix de forma quinzenal per valorar els casos i decidir quin és el millor tractament pel pacient. Tots els pacients tenen una ressonància magnètica (RM) d'hipòfisi preoperatòria i en molts casos també una tomografia computeritzada (TC) per valorar l'ós. També es va emprar el neuronavegador (el nostre GPS intraoperatori) en la majoria dels casos. La preparació intraoperatòria de la mucosa nasal es va realitzar amb unes lentines amb tetracaïna per disminuir el sagnat a fosses nasals. Després de la intubació, s'introdueix una gasa dins de la orofaringe per evitar que passi sang a l'esòfag i la tràquea. El cap és girat lleugerament mirant al cirurgià i mínimament flexionat. En la majoria dels casos es va utilitzar el craniostat de Mayfield per fixar el cap del pacient. Es prepara un camp quirúrgic suprapúbic o bé a la part lateral de la cuixa depenent de quin tipus de material de

reconstrucció es vulgui fer servir en cas d'aparició d'una fístula de líquid cefaloraquídi (LCR) intraoperatori (greix o bé fascia lata).

S'identifiquen també quatre fases a la cirurgia:

a) Fase nasal

S'inicia l'operació utilitzant una lent de 4mm rígida de 0°. Depenent de les característiques de la fossa nasal (si existeix un tabic desviat o no) es realitza l'abordatge d'una o altre fossa. S'introdueix la lent dins la fossa i habitualment es lateralitza els cornet mig (en algunes ocasions, de tumors més grans es realitza una turbinectomia mitjal). En la majoria de les ocasions, depenent del risc teòric de fer una fístula de LCR, es prepara un penjoll nasoseptal vascularitzat per poder fer la reconstrucció en cas de necessitat (52).

b) Fase esfenoidal

El següent pas és realitzar una septectomia posterior i esfenoidotomia ampla per poder accedir a la paret anterior de la sella turca i poder identificar ambdues protuberàncies carotídies, recessos opticocarotidis mitjal i lateral sempre que la neumatització del si esfenoidal ho pugui permetre. Després es treuran els tabics intraesfenoidals tenint en compte la seva distribució abans evaluada per la TC.

c) Fase selar

Aquesta fase es realitza amb la participació de tots dos cirurgians: l'otorrinolaringòleg, qui serà l'encarregat de portar la lent i irrigar amb l'altre mà per mantenir la lent sempre neta, i el neurocirurgià qui portarà un aspirador en una mà i en l'altre diferents instruments de dissecció. La decisió d'operar per una o dues fosses nasals dependrà bàsicament del tamany i accessibilitat del tumor, en casos de que siguin petits i fàcilment accessible es procedirà per una sola fossa nasal. La cara anterior i terra del si esfenoidal s'obra mitjançant un motor d'alta revolució o bé amb una pinça Kerrison depenent del gruix de l'ós. S'extreu l'ós que va d'una protuberància carotídia a l'altre. Habitualment no es treu l'ós que cobreix ambdós sins cavernosos. L'obertura dural es realitza en forma de "U" amb un bisturí retractil, seguint la primera incisió paralela al si intercavernós inferior i allargant-la cap a cranial paralela a ambdós sins cavernosos. A continuació es procedeix a l'exèresi del tumor la qual es realitza seguint els mateixos principis que la tècnica

microscòpica. Un macroadenoma és habitualment trobat directament sota la duramare i protueix només obrir la duramare. Es procedeix al debulking del tumor inicialment per la part inferior, després pels laterals i deixant l'exèresi de la part superior pel final per evitar que caigui el diafragma selar i obstaculitzi la visió de la resta de la cavitat. Quan s'ha aconseguit un buidament intratumoral suficient es pot introduir la lent (de 0°, 30° o 45°) dins de la sella turca per buscar restes d'adenoma. A diferència de la tècnica microscòpica, és possible la resecció d'un adenoma que infiltri la paret mitjal del si cavernós sota visió directa amb la lent de l'endoscop. El sagnat que prové del si cavernós és fàcilment controlable per agents hemostàtics, irrigació a sèrum i compressió amb lentines. Quan es considera que l'exèresis de l'adenoma és òptima es procedeix a fer l'hemostàsia habitualment amb Surgicel i altres agents hemostàtics.

d) Reconstrucció

En cas de que aparegui una fístula de LCR intraoperatòria l'estratègia canviarà si és de baix o alt fluxe. De baix fluxe es considera aquella obertura del diafragma selar de menys de 5 mm amb sortida de LCR on les cisternes de la base cranial no s'han obert i teòricament el líquid no surt amb força. En aquests casos, s'utilitza greix suprapúbic dins la sella turca, es posa ós septal per aguantar el greix tancant l'obertura de la sella turca i després s'aplica el penjoll nasoseptal vascularitzat que havíem deixat preparat. Es posa un sellant de fibrina i agents hemostàtics per aguantar el penjoll. En casos de fístula de LCR d'alt fluxe, forats al diafragma selar de més de 5mm i amb obertura de les cisternes de la base cranial, s'utilitzen varies capes de fascia lata, una per dins de la duramare, altre per fora de la duramare, greix dins la sella turca i després el penjoll nasoseptal aplicat sobre el greix i la sella. Si es considera alt risc de fístula, es col.loca intraoperatòriament una drenatge lumbar i es realitza repós absolut amb el drenatge durant 5 dies. En els casos de que hi hagi reaparició de la fístula després d'aquests 5 dies, seria necessari una reintervenció i reconstrucció del defecte.

JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE

JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE

La falta d'evidència científica classe I sobre la superioritat d'una tècnica sobre l'altre en l'extirpació d'adenomes hipofisaris fa que sigui necessari més estudis per valorar quina és la tècnica que hauria de ser d'elecció. Els resultats d'ambdues tècniques són prou bons per a que hi hagin poques diferències en els estudis comparatius. La generalització dels resultats que es descriuen a molts estudis publicats a la literatura no sempre són exportables a la forma de treballar, personal i recursos d'un hospital en concret.

Per aquests motius, es va idear aquest projecte amb la finalitat d'analitzar els nostres resultats dins de l'hospital i aportar un altre estudi basat en el mètode científic per poder donar resposta a la pregunta de quina de les dues tècniques, la microscòpica o l'endoscòpica, és més adient per l'exèresi quirúrgica d'adenomes hipofisaris.

HIPÒTESI

HIPÒTESI

- Principal: La cirurgia endoscòpica endonasal té millors resultats en relació a grau de resecció, funció hipofisària i menor taxa de complicacions que la cirurgia tradicional microscòpica
- Nula: No hi ha diferències significatives entre les dues tècniques

OBJECTIUS

OBJECTIUS DEL PROJECTE DE TESI

Objectius:

- Comparar una sèrie de pacients operats mitjançant una tècnica transnasal transesfenoïdal microscòpica amb una sèrie de pacients operats mitjançant una tècnica endonasal transesfenoïdal endoscòpica segons quatre variables principals:
 - a. Grau d'exèresi tumoral
 - b. Funció hormonal
 - c. Estat final
 - d. Taxa de complicacions al mes i a l'any
- Comparar els resultats d'ambdues tècniques en dos subgrups de pacients:
 - Pacients amb adenomes dividits per grandària: macroadenomes i microadenomes
 - Només pacients amb adenomes productors d'hormona

MATERIAL I MÈTODES

MATERIAL I MÈTODES

La metodologia d'aquest estudi observacional segueix els paràmetres de dos fonts bibliogràfiques: la primera, l'article de Von Elm et al (53), on es descriu una manera estandaritzada de publicar estudis observacionals segons la guia STROBE; la segona, el llibre d'Avelino Senra i María Senra titulat "La tesis doctoral de Medicina" (54).

- Diseny de l'estudi

És un estudi observacional comparatiu entre dos sèries de pacients operats per dues tècniques quirúrgiques diferents: una sèrie retrospectiva de pacients operats mitjançant cirurgia transesfenoïdal amb microscopi i una sèrie prospectiva de pacients operats mitjançant una cirurgia endonasal endoscòpica.

- Població a estudiar

- Pacients amb el diagnòstic d'adenoma hipofisari operats mitjançant únicament la tècnica tradicional d'abordatge transesfenoïdal amb microscopi per dos neurocirurgians (FBJ i PCL) entre abril de 2002 i novembre de 2009 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Els adenomes hipofisaris recollits a la base de dades eren no funcionants, productors d'ACTH i de GH. Aquesta població d'estudi es va extreure d'una base de dades utilitzada per la Dra. Aulinas pel seu treball sobre les complicacions que presentaven els adenomes productors d'ACTH i GH comparats amb els no productors. En aquest estudi es van excloure els productors de PRL i d'altres hormones, degut a que es va considerar que aquests era un número de casos baix i que les conseqüències d'una hiperproducció d'aquestes hormones no tenia les conseqüències sistèmiques tan importants com les d'una hiperproducció d'ACTH o GH. Tots els pacients van ser estudiats almenys durant un any.

- Pacients amb el diagnòstic d'adenoma hipofisari operats mitjançant únicament l'abordatge endoscòpic endonasal per l'equip de base de crani format per dos neurocirurgians (PTR i FMH) i dos otorrinolaringòlegs (JRMG i JRGC) des de novembre de 2008 al gener de 2015 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Els adenomes van ser no funcionants i productors de qualsevol hormona. Es va decidir incloure tots els adenomes, incloent tots els adenomes productors, no només els productors d'ACTH i GH, sino també els de PRL i d'altres hormones. No es va considerar un avantatge excloure aquests adenomes funcionants donat que no creiem que hi hagi una interferència prou important a l'hora d'estudiar les variables objectius del treball. Tots els pacients van ser estudiats almenys durant un any.

- Criteris d'inclusió

- Pacients diagnòsticats d'un adenoma hipofisari
- Pacients amb estudi preoperatori complet: història clínica complerta, medicació preoperatoria, RM hipòfisi, funció hormonal prèvia, etc.
- Intervinguts quirúrgicament mitjançant la tècnica transesfenoidal amb microscopi o bé la tècnica endoscòpica endonasal
- Pacients amb RM hipòfisi a l'any per valorar grau d'exèresi
- Pacients amb analítica hormonal a l'any per valorar funció hormonal
- Seguiment almenys d'un any de totes les variables d'estudi

- Criteris d'exclusió

- Edat inferior als 18 anys.
- Pacients operats d'adenoma hipofisari en el que s'hagi utilitzat qualsevol altre tècnica no descrita en els criteris d'inclusió o que s'utilitzi més d'una tècnica el mateix dia de la cirurgia (p.ex: començar per un abordatge endoscòpic i reconvertir-lo a microscòpic).

- Tamany de la mostra

El tamany de la mostra va estar condicionat pel número de pacients que complien els criteris de inclusió dins la base de dades retrospectiva d'adenomes operats mitjançant la tècnica microscòpica. Després de excloure els pacients que no complien criteris es van obtenir 63 pacients operats mitjançant la tècnica microquirúrgica per incloure a l'estudi. Es va decidir agafar un número similar al grup de la tècnica endoscòpica per fer la comparació i l'estudi estadístic.

- Variables:

- Edat
- Sexe
 - Dona
 - Home
- Hàbits tòxics
 - Fumador
 - si/no/exfumador
 - Enolisme
 - si/no
- Antecedents patològics (si/no):
 - Diabetes mellitus (DM)
 - Hipertensió arterial (HTA)
 - Dislipèmia
 - Cardiopatia isquèmica
 - Síndrome apnea obstructiva de la son (SAOS)
 - Accident vascular cerebral (AVC)
 - Malaltia hepàtica (fetge)
 - Hipotiroïdisme

- Síntomes de presentació (si/no)
 - Disminució de la líbido
 - Dèficit visual
 - Cefalea
 - Apoplexia pituitària
 - Hipersecreció hormonal
 - Hiposecreció hormonal
 - Trobada casual
 - Creixement radiològic
 - Altres motius
 - Galactoamenorrea
- Tipus adenoma
 - No funcionant
 - Funcionant:
 - Productor de prolactina (PRL)
 - Productor d'hormona de creixement (GH)
 - Productor d'ACTH
 - Productor de TSH
 - Productor de FSH
 - Productor de LH
- Tamany adenoma
 - Microadenoma (<1cm de diàmetre màxim)
 - Macroadenoma (>1cm de diàmetre màxim)
- Extensió (si/no)
 - Supraselar (suprasel): definida per l'expansió per sobre de la línia del planum esfenoidal
 - Afectació del quiasma òptic (afecquia): definit per contacte i deformació de l'aspecte normal del quiasma en un tall coronal de RM
- Estat endocrinològic previ
 - Anàlisi hormonal incloent: nivells de GH a plasma, factor de creixement insulínic (IGF-1), adrenocorticotrofina (ACTH), cortisol, tirotròpina (TSH, T4 lliure, hormona

luteinizant (LH), folitropina (FSH), testosterona en homes. En alguns casos de sospita de síndrome de Cushing es va realitzar cortisol en orina de 24h i en casos de sospita d'acromegalia es va demanar una sobrecarga oral de glucosa.

- Si presentava un panhipopituitarisme o no (Panhipo)
- Neuroradiologia
 - Evaluació per RM hipòfisi amb i sense contrast. S'evalua el tamany de l'adenoma i es classifica en microadenoma si el diàmetre màxim és $<1\text{cm}$ i macroadenoma si és $> 1\text{cm}$. L'escala de Knosp per evaluar la invasió del si cavernós només es va mesurar a la sèrie prospectiva endoscòpica i no a la sèrie retrospectiva microscòpica per la qual cosa no s'inclou en l'evaluació de resultats d'aquest estudi.
 - La gran majoria es va demanar TC cranial per valorar l'anatomia òssia, la localització i direcció dels septes i també va ser utilitzat com a neuronavegador.
 - Alguns casos de dubtes radiològics de la localització de l'adenoma en casos de tumors productors es va realitzar una arteriografia amb cateterització dels sins petrosos i mesura de l'hormona a ambdós costats.
- Tractament previ a la cirurgia
 - Aquells adenomes funcionants si prenen un tractament frenador o no (tto frenador)
- Cirurgia
 - Primera cirurgia: el pacient mai s'havia intervingut d'un adenoma de hipòfisi
 - Cirurgia de recidiva o resta tumoral (reintervenció quirúrgica)
- Estat endocrinològic postoperatori
 - Si presentava un dèficit postcirurgia o no (defpost)
 - Anàlítica hormonal postcirurgia habitualment als 3 mesos i a l'any

- Estat hormonal després de la cirurgia
 - Pitjor: a l'anàlisi hormonal a l'any de la cirurgia hi ha un dèficit hormonal que abans no existia
 - Igual: es manté una funció hipofisària igual que abans de la cirurgia
 - Millor: a l'anàlisi hormonal a l'any de la cirurgia deixa d'haver una hipersecreció hormonal preexistent abans de la cirurgia (en cas dels adenomes productors) o abans havia una hipoproducció hormonal que es corregeix a valors de normalitat després de la cirurgia
- Evolució hormonal postcirurgia (només dels adenomes productors d'hormona)
 - Persisteix hipersecreció: a les analítiques postquirúrgiques continua amb una hipersecreció hormonal.
 - Curació:
 - Productors d'ACTH: es va considerar en remissió si havia insuficiència suprarrenal demostrada (cortisol basal al matí $<100\text{nmol/l}$ [$<4\mu\text{g/dl}$] i/o cortisol urinari lliure de 24h indetectable) o supressió del cortisol matinal ($<50\text{ nmol/l}$, $<1.8\ \mu\text{g/dl}$) després de l'administració 1mg de Dexametasona a la nit (7).
 - Productors de GH: malaltia controlada va ser definida com una concentració de IGF-1 dins del rang específic ajustat per l'edat i, en aquells pacients no tractats amb pegvisomant, que tenien concentracions de $\text{GH}<1\text{ng/ml}$. Quan després de la sobrecàrrega oral de glucosa, els valors de GH eren $<0,4\text{ng/ml}$ també es considera malaltia curada (55).
 - Recidiva post-curació: inicialment complia criteris de curació però després presenta hipersecreció hormonal
 - No funcionant

- Resultat grau d'exèresi evaluat per radiologia: es compara la RM d'hipòfisi prequirúrgica amb una imatge postquirúrgica a l'any de la cirurgia. Es defineix el grau d'exèresi en:
 - Total: sense evidència de tumor a la RM de control
 - Subtotal: resta tumoral però exèresi de >80%
 - Parcial: resta tumoral, exèresi <80%
- Estat a l'any de la cirurgia

Aquesta variable engloba les dues variables: grau d'exèresi i la funció hormonal.

- Viu sense malaltia: no presenta imatge de resta o recidiva tumoral a l'any de la cirurgia (grau d'exèresi total) i l'analítica hormonal mostra una curació en els adenomes funcionants.
- Viu amb malaltia: presenta una imatge de resta o recidiva tumoral a l'any de la cirurgia (grau d'exèresi subtotal o parcial) i/o a l'analítica hormonal mostra una hipersecreció d'hormona en els adenomes funcionants.
- Mort amb malaltia: exitus al primer any amb malaltia.
- Mort sense malaltia: exitus el primer any sense malaltia.

Per afavorir l'estudi estadístic es va pendre la decisió d'englobar un cas de d'exitus que tenia malaltia (extirpació subtotal), dins del grup viu/mort amb malaltia perquè es considera que no estava curat quan va ser èxitus.

- Complicacions
 - Aparegudes dins el primer mes
 - Diabetes insípida (DI) transitòria: es defineix per unes diuresis elevades per la falta de secreció d'hormona antidiurètica (ADH) que porten a la necessitat de l'administració de Minurin o Desmopressina de forma transitòria (habitualment en 1-3 mesos es suspén el tractament).
 - Epistaxis: hemorragia intranasal
 - Fístula de líquid cefalorraquidi (LCR): es defineix per l'aparició de rinorraquia al postoperatori que obliga a

fer un tractament. Habitualment el tractament consisteix en la col·locació d'un drenatge lumbar extern i repós, o en ocasions, la necessitat d'una nova intervenció quirúrgica per tancar el defecte.

- Meningitis: es defineix per l'evidència de la contaminació d'una bactèria a LCR en un postoperat d'adenoma d'hipòfisi o bé per una bioquímica a LCR molt suggestiva de meningitis (glucosa baixa, leucòcits polimorfonuclears alt, proteïnes altes)
- Infart isquèmic/hemorràgic: aparició d'un accident isquèmic cerebral ja sigui isquèmic o hemorràgic relacionat amb la intervenció
- Exitus: mort als primers 30 dies
- Aparegudes dins el primer any
 - Diabetes insípida (DI) definitiva: quan aquestes diurèsis elevades per la falta de secreció d'hormona ADH es manté durant més d'un any i necessita l'administració de Desmopresina de forma permanent.
 - Nou hipopituitarisme: es defineix com l'aparició d'una nova hipoproducció d'una de les hormones de la glàndula hipòfisi que no existia en l'anàlítica hormonal prequirúrgica
 - Pèrdua d'agudes visual: afectació d'agudes visual o empitjorament del camp visual
 - Fístula de LCR
 - Meningitis
 - Exitus: mort dins del primer any
- Evaluació radiològica als 3 mesos i a l'any
 - RM hipòfisi per valorar el grau de resecció segons els paràmetres que ja s'han explicat.

- Recollida de dades

Els casos dels pacients operats mitjançant una tècnica microscòpica van ser recollits d'una manera retrospectiva. Es va utilitzar una fulla d'Excel per recollir tots els casos. D'una sèrie inicial de 94 pacients intervinguts quirúrgicament d'adenoma hipofisari entre abril de 2002 i novembre de 2009 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es varen excloure aquells pacients operats per un altre via que no sigués la via transesfenoïdal transnasal amb microscopi durant tota la cirurgia. Cal puntualitzar "durant tota la cirurgia" donat que les primeres cirurgies on es va utilitzar l'endoscop es va canviar a cirurgia amb microscop a la meitat de la cirurgia per falta d'experiència amb l'endoscop. Les altres vies que es varen emprar durant aquest període van ser mitjançant una endoscòpia endonasal realitzada per un sol cirurgià sense ajuda d'un otorrinolaringòleg o bé aquells adenomes on es va utilitzar una craneotomia per l'exèresi del tumor.

Després d'excloure aquests pacients la sèrie retrospectiva suma un total de 63 pacients.

La recollida de dades dels pacients operats utilitzant únicament l'endoscop va ser de forma prospectiva. Es varen agafar totes les variables que s'havien utilitzat per la recollida de dades de la sèrie microscòpica i es va passar a una fulla d'Excel. Es van incloure tots els pacients operats per via endoscòpica endonasal realitzada per un equip de base de crani format per dos neurocirurgians (PTR i FMH) i dos otorrinolaringòlegs (JRMG i JRGC) des del novembre de 2008 al gener de 2015 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- Anàlisi estadístic

Les variables que recullen les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients van ser analitzades en funció del tipus de variable i presentades en taules. Les variables categòriques nominals van ser descrites per mitjà del

nombre de casos, el percentatge respecte al total per categoria i el nombre de dades absents. Les variables categòriques ordinals van ser descrites com les categòriques nominals, o bé per mitjà del nombre de casos, la mitjana, el rang interquartílic i el nombre de dades absents. Les variables contínues van ser descrites per mitjà del nombre de casos, la mitjana, la desviació estàndard, la mediana, el primer i el tercer quartil i el nombre de dades absents.

Els objectius específics van ser analitzats de forma crua i ajustada d'acord a possibles variables de confusió, incloent l'edat, el sexe, grandària del tumor (micro, macro), adenoma productor (sí/no) i tipus de cirurgia (primera/recidiva). Es varen explorar altres variables d'ajust com ara suprasel, afecquia, panhípo, defpost, ttofrenador (només pels funcionants).

Per comparar el grau d'exèresi de la microcirurgia enfront de l'endoscòpia de forma crua es va utilitzar el test Kruskal Wallis. Per comparar el % complicacions (al mes i a l'any) de la microcirurgia enfront de l'endoscòpia de forma crua es va utilitzar el test de Chi-quadrat. Per comparar el grau de millora hormonal de la microcirurgia enfront de l'endoscòpia de forma crua es va utilitzar el test Kruskal Wallis. En els casos on hi havia <5 casos es va utilitzar el test exacte de Fisher.

Per fer-ho de forma ajustada, pel al grau d'exèresi i la millora hormonal, es va utilitzar la regressió logística ordinal prenent la variable de resultat com a variable dependent i la microcirurgia enfront de l'endoscòpia com a variable independent juntament amb la resta de variables de confusió. Per a les complicacions es varen emprar la regressió logística, convencional o penalitzada, de la mateixa forma.

Es varen analitzar per separat els adenomes segons fossin microadenomes o macroadenomes. Es va fer per separat comparant ambdues tècniques. Es varen utilitzar els mateix test estadístics descrits amb anterioritat.

Es va realitzar una anàlisi de subgrups amb els pacients amb adenomes funcionants, amb adenomas funcionants GH/ACTH. Es va comparar el % de curació i el grau d'exèresi. Es varen utilitzar els mateix test estadístics descrits amb anterioritat.

Es va realitzar una anàlisi exploratòria pels tipus de complicacions al mes i a l'any comparant el % de diabetis insípida, fistules, meningitis i èxits de la microcirurgia enfront de l'endoscòpia de forma crua mitjançant el test de Chi-quadrat. A l'any també es va avaluar les noves hipofuncions hormonals.

Sempre que va ser possible es varen acompanyar els estimadors d'un interval de confiança al 95%. La significació estadística es va fixar en un nivell de probabilitat $<0,05$. El paquet estadístic que es va utilitzar per a tractar les dades i fer els anàlisis va ser el R versió 3.2.3 per a Windows.

Recerca bibliogràfica

Es va realitzar una búsqueda sistemàtica de tota la literatura científica que parlava sobre el tractament quirúrgic dels adenomes hipofisaris especialment aquells que comparaven la tècnica microscòpica amb la tècnica endoscòpica per l'exèresi d'aquest tipus de tumors. La recerca es va realitzar a Pubmed utilitzant les següents paraules claus: "pituitary surgery", "pituitary adenoma", "adenoma", "sellar tumor", "microscopic versus endoscopic", "transsphenoidal", "hypophysectomy", "microscopic surgery", "endoscopic surgery", "metaanalysis", "systematic review", "Cushing disease", "acromegaly", "complications", "CSF leak", "visual loss". La recerca inicial va donar 1422 resultats que parlaven sobre la cirurgia de la hipòfisi. Fent una selecció d'aquests articles amb una combinació d'aquestes paraules claus apareixien 69 articles. Els criteris d'inclusió per la revisió completa de l'article va ser: 1) comparació directa entre l'abordatge microscòpic (qualsevol mètode) i abordatge només endoscòpic per la glàndula hipofisària; 2) cirurgia realitzada per adenomes hipofisaris, 3) publicacions entre 1989 i 2016, 4) articles en anglès o en castellà. Criteris d'exclusió: 1) estudis comparant tècniques endoscòpiques assistides (és a dir, combinació d'ambdues

tècniques, inicialment microscòpic i després endoscòpic o al'inrevés); 2) estudis no humans, 3) estudis de menys de 10 pacients inclosos (case reports, etc). Amb aquests criteris es van seleccionar 69 articles per revisar. A més a més, una vegada llegits aquests articles es van utilitzar referències bibliogràfiques que s'inclouïen en els articles. Després de tota la revisió s'han inclòs 84 articles per l'elaboració d'aquesta tesi.

RESULTATS

RESULTATS

1. *Característiques demogràfiques*

El grup dels pacients operats amb endoscòpia són 60 casos inclosos mentre que els pacients intervinguts amb microscopi són 63 casos. La distribució per sexes són 23 homes (38,33%) i 37 dones (61,67%) en el grup d'endoscòpia i 26 homes (41,27%) i 37 dones (58,73%) en el grup de microcirurgia. Respecte a l'edat s'observa una mitjana de 51,76 anys (DE: 15,06) al grup d'endoscòpia mentre que al grup de microcirurgia la mitjana és de 44,42 (DE: 16,28). Els pacients operats per microcirurgia són més joves que els pacients amb endoscòpia (mitjana de la diferència d'edat 7.3 anys IC95% 1.7-12.9) siguent aquesta dada estadísticament significativa (veure taula 1).

Taula 1. Característiques demogràfiques.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Sexe		
Home	23 (38.33%)	26 (41.27%)
Dona	37 (61.67%)	37 (58.73%)
Edat		
Mitjana (DE)	51.76 (15.06)	44.42 (16.28)
Mediana (RIQ)	51.71 (39.95 - 63.76)	44.69 (34.92 - 58.17)

2. *Hàbits tòxics*

Respecte als hàbits tòxics, al grup d'endoscòpia hi ha un 20% de fumadors, un 71% no fumadors i un 8,3% d'exfumadors, mentre que al grup de microcirurgia, n'hi ha un 26,7% de fumadors, un 46,7% de no fumadors i un 26,7% d'exfumadors, amb un 5% (3 pacients) on no hi ha dades. Cal destacar una diferència significativa en els pacients fumadors i exfumadors, que són més nombrosos en el grup microquirúrgic que al grup d'endoscòpia (raó de prevalença 1.89 IC95% 1.18-3.00). Respecte a l'altre hàbit tòxic, l'enolisme, no hi ha diferències entre grups (veure taula 2).

Taula 2. Hàbits tòxics i comorbiditat.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Tabac		
Sí	12 (20.00%)	16 (26.67%)
No	43 (71.67%)	28 (46.7%)
Exfumador	5 (8.33%)	16 (26.67%)
No conegut*	0 (0.00%)	3 (4.76%)
Enolisme		
Sí	4 (6.67%)	3 (6%)
No	56 (93.33%)	60 (94%)

3. Comorbiditats dels pacients

Les variables que recullen la comorbiditat dels pacients són: diabetes mellitus, hipertensió arterial (HTA), dislipèmia, cardiopatia isquèmica (C isq), síndrome de l'apnea obstructiva de la son (SAOS), accident vascular cerebral (AVC), malalties hepàtiques (fetge), hipotiroïdisme. Comparant aquestes variables entre els dos grups no s'han trobat diferències rellevants, per la qual cosa es poden considerar grups homogenis en quant als antecedents mèdics més importants. (veure taula 3)

Taula 3. Comorbiditats.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Diabetis Mellitus T2		
No	51 (85.00%)	55 (87.30%)
Sí	9 (15.00%)	8 (12.70%)
HTA		
No	35 (58.33%)	41 (65.08%)
Sí	25 (41.67%)	22 (34.92%)
Dislipèmia		
No	46 (76.67%)	44 (69.84%)
Sí	14 (23.33%)	19 (30.16%)
C isq		
No	58 (96.67%)	59 (93.65%)
Sí	2 (3.33%)	4 (6.35%)
SAHOS		
No	56 (93.33%)	57 (90.48%)
Sí	4 (6.67%)	6 (9.52%)
AVC		
No	59 (98.33%)	63 (100.00%)
Sí	1 (1.67%)	0 (0.00%)
Fetge		
No	59 (98.33%)	58 (92.06%)
Sí	1 (1.67%)	5 (7.94%)

Taula 3. Comorbiditats.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Hipotiroidisme		
No	58 (96.67%)	58 (92.06%)
Sí	2 (3.33%)	5 (7.94%)

4. Forma de presentació

La forma de presentació o símptomes que tenien els malalts s'han recollit mitjançant les següents variables: disminució de la líbido, dèficit visual, cefalea, apoplexia pituitària, hipersecreció hormonal, hiposecreció hormonal, trobolla casual, creixement radiològic, galactoamenorrea i altres motius (veure taula 4).

Comparant ambdós grups, només s'observen diferències significatives pel que fa a pacients amb hiposecreció (*hiposec*): en el grup d'endoscòpia hi ha 15 (25%) pacients amb hiposecreció mentre que al grup de microcirurgia n'hi ha només 3 (4,7%). Aquesta trobolla és estadísticament significativa amb una raó de prevalença 0.19 (IC95% 0.1-0.6). També s'han trobat petites diferències pels pacients amb galactoamenorrea (*Galacamen*): en el grup d'endoscòpia hi ha només 1 (1,7%) pacient amb galactoamenorrea mentre que al grup de microcirurgia n'hi ha 8 (12,7%). Aquesta trobolla és estadísticament significativa amb una raó de prevalença 7.6 (IC95% 1.0-59.1). Val a dir que en aquest grup de galactoamenorrea l'interval de confiança és molt gran i probablement puguin considerar-se degut a l'atzar. (veure taula 4).

Taula 4. Forma de presentació.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Dislibido		
No	58 (96.67%)	57 (90.48%)
Sí	2 (3.33%)	6 (9.52%)
Def. Visual		
No	44 (73.33%)	50 (79.37%)
Sí	16 (26.67%)	13 (20.63%)

Taula 4. Forma de presentació.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Cefalea		
No	42 (70.00%)	49 (77.78%)
Sí	18 (30.00%)	14 (22.22%)
Apoplexia		
No	57 (95.00%)	62 (98.41%)
Sí	3 (5.00%)	1 (1.59%)
Hipersec		
No	27 (45.00%)	29 (46.03%)
Sí	33 (55.00%)	34 (53.97%)
Hiposec		
No	45 (75.00%)	60 (95.24%)
Sí	15 (25.00%)	3 (4.76%)
Casual		
No	58 (96.67%)	56 (88.89%)
Sí	2 (3.33%)	7 (11.11%)
Crecimrx		
No	52 (86.67%)	60 (95.24%)
Sí	8 (13.33%)	3 (4.76%)
Altres motius		
0	60 (100.00%)	62 (98.41%)
1	0 (0.00%)	1 (1.59%)
Galacameno		
No	59 (98.33%)	55 (87.30%)
Sí	1 (1.67%)	8 (12.70%)

5. Tipus de secreció hormonal de l'adenoma hipofisari

Pel que fa al tipus de secreció la majoria dels adenomes tant al grup d'endoscòpia com al grup de microcirurgia eren adenomes no funcionants (43,3% grup endoscòpic vs 44,4% grup microscòpic). Hi ha més varietat respecte al adenomes funcionants. A la sèrie microscòpica, tots els adenomes funcionants corresponen a adenomes productors de GH: 17 (26,9%) pacients i productors d'ACTH: 18 (28,6%) pacients. Mentre que a la sèrie d'adenomes funcionants de la sèrie endoscòpica n'hi ha 7 (11,7%) prolactinomes, 13 (21,67%) productors de GH, 12 (20%) productors d'ACTH i 2 (3,3%) productors de FSH (veure taula 5). De totes maneres, aquestes diferències no arriben a ser estadísticament significatives entre els dos grups.

Taula 5. Tipus de secreció hormonal.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Tipus secreció		
No funcionant	26 (43.33%)	28 (44.44%)
PRL	7 (11.67%)	0 (0.00%)
GH	13 (21.67%)	17 (26.98%)
ACTH	12 (20.00%)	18 (28.57%)
FSH	2 (3.33%)	0 (0.00%)

6. Morfologia de l'adenoma

Respecte a la morfologia de l'adenoma, no hi ha diferències significatives. En tots dos grups un 25% van ser microadenomes i la resta macroadenomes. Només un cas en el grup microquirúrgic no era visible per ressonància magnètica i el diagnòstic va ser per cateterització dels sins petrosos (veure taula 8).

Tampoc es troben diferències significatives en les variables extensió de l'adenoma a l'espai supraselar (un 48,3% en el grup endoscòpic i un 42,8% al grup microquirúrgic) ni tampoc respecte a l'afectació del quiasma (un 35% vs un 36,5%; endoscòpic i microquirúrgic respectivament). (veure taula 6)

Taula 6. Morfologia de l'adenoma

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Grandària		
Microadenoma	15 (25.00%)	16 (25.40%)
Macroadenoma	45 (75.00%)	46 (73.02%)
No visible	0 (0.00%)	1 (1.59%)
Suprasel		
No	31 (51.67%)	36 (57.14%)
Sí	29 (48.33%)	27 (42.86%)
Afecquia		
No	39 (65.00%)	40 (63.49%)
Sí	21 (35.00%)	23 (36.51%)

7. *Estat hormonal abans de la cirurgia*

L'estat hormonal prequirúrgic al grup endoscòpic va ser de 21 (35%) pacients presentaven dèficit hormonal peroperatori mentre que al grup microquirúrgic van ser 13 (20,6%). De totes maneres, aquesta diferència no va arribar a ser estadísticament significativa.

Respecte a l'existència o no de panhipopituitarisme, va ser més freqüent trobar pacients amb panhipopituitarisme al grup endoscòpic (13 (21,7%) pacients) que al grup microquirúrgic (6 (9,5%) pacients). Tampoc arriba a ser estadísticament significatiu.

El tractament previ, si portava medicació per frenar la hipersecreció als pacients amb adenomes funcionants, va ser més freqüent al grup microquirúrgic (35 (55,6%) pacients) que al grup endoscòpic (23 (38,3%) pacients). Tampoc arribaven a diferències significatives. (veure taula 7).

Taula 7. Tipus de secreció i variables d'ajust.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Defpre		
No	39 (65.00%)	50 (79.37%)
Sí	21 (35.00%)	13 (20.63%)
Panhipo		
No	47 (78.33%)	57 (90.48%)
Sí	13 (21.67%)	6 (9.52%)
TTm frenador		
No	37 (61.67%)	28 (44.44%)
Sí	23 (38.33%)	35 (55.56%)

8. *Primera cirurgia o cirurgia de recidiva*

Una variable important era saber quantes cirurgies eren primera cirurgia o cirurgia de recidiva, donat que les reintervencions, en principi estan relacionades amb un major índex de complicacions. Al grup d'endoscòpia van haver 17 (25,7%) reintervencions de pacients mentre que al grup microscòpic van haver 7 (11,1%) les cirurgies de reintervenció. Aquesta

diferència sí que arriba a ser estadísticament significativa raó de prevalença 0.43 IC95% 0.19-0.98. Per tant, la prevalença de cirurgia de recidiva va ser dues vegades més freqüent al grup d'endoscòpia respecte al grup de microcirurgia. (veure taula 8).

Taula 8. Primera cirurgia o cirurgia de recidiva.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Cirurgia recidiva		
No	43 (74.14%)	56 (88.89%)
Sí	17 (25.86%)	7 (11.11%)

9. Comparació del grau de resecció entre el grup microscòpic i el grup endoscòpic

Els resultats sobre el grau de resecció entre cirurgia endoscòpica i microcirurgia és el següent: exèresi total en 41 casos (68,33%), subtotal (>80%) en 13 casos (21,67%) i parcial (<80%) en 6 casos (10%) en el grup d'endoscòpia; al grup microquirúrgic el resultat és d'exèresi total en 33 casos (52,38%), subtotal en 25 casos (39,68%) i parcial en 5 casos (7,94%). La diferència crua entre l'exèresi complerta entre el grup d'endoscòpia és d'un 16% més de casos amb resecció complerta. De totes maneres, no arriba a ser estadísticament significatiu (Kruskal Wallis test p-valor=0.13) (veure taula 9).

Taula 9. Comparació grau de resecció.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Grau exèresis		
Total	41 (68.33%)	33 (52.38%)
>80%	13 (21.67%)	25 (39.68%)
<80%	6 (10.00%)	5 (7.94%)

Kruskal-Wallis Chi² = 2.2835, df = 1, p-value = 0.1308

S'ha realitzat un model logístic ordinal ajustat per les següents variables que poden ser determinants de cara a aconseguir una resecció el més complerta possible: la grandària del tumor i si es tracta d'un adenoma productor. Un cop analitzat aquest model, no s'observen diferències estadísticament

significatives pel que fa al tipus de cirurgia. Ara bé, pels macroadenomes hipofisaris l'odds de presentar un resultat total vs subtotal o vs parcial és multiplica per 3,52 i pels adenomes productors l'odds de presentar un resultat total vs subtotal o vs parcial és multiplica per 0,72 . És a dir, quan més gran és el tumor més probabilitats té d'un resultat subtotal o parcial independentment del tipus de cirurgia amb el que s'operi. Els adenomes productors d'hormona, com solen ser més petits que els adenomes no funcionants, tenen major probabilitat d'una exèresi complerta independentment de la cirurgia que es faci. (taula 10)

Taula 10. Regressió logística ordinal de resecció (parcial/ subtotal / total).

	OR	IC95%	p-valor
Micro vs Endoscòpia	1.85	0.86-4.05	0.1165
Productor Sí	0.72	0.53-0.95	0.0235
Grandària Macro	3.52	1.06-13.94	0.0500
	Cutoff		p-valor
Parcial vs Subtotal	0.96	--	0.2309
Subtotal vs Total	3.04	--	0.0003

10. Comparació de l'estat hormonal a l'any en el grup de microcirurgia enfront al grup d'endoscòpia

L'evolució hormonal a l'any es valora bàsicament pels adenomes funcionants, en els que hi ha hipersecreció d'una hormona prèvia a la cirurgia. Els resultat segons la tècnica quirúrgica va ser el següent: grup d'endoscòpia: 12 (20%) dels pacients persisteix la hipersecreció hormonal, 22 (36,7%) aconseguen curació, 0 pacients es produeix una recidiva després de curació a l'any. N'hi ha 26 pacients amb adenomes no funcionants en els quals no es valora si tenen o no hipersecreció o estan curats hormonalment parlant; grup microquirúrgic: 12 (19%) pacients on persisteix la hipersecreció, 20 (31,75%) que aconseguen la curació a l'any, 3 (4,76%) que recidiven a l'any després d'una aparent curació i la resta, 28 (44,4%) són adenomes no funcionants on l'evolució hormonal no es valora com als productors d'hormona. Aquestes diferències en números crus no són grans, per la qual cosa no hi ha diferències significatives respecte a l'evolució hormonal. (veure taula 11)

Taula 11. Mesures de resultats.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Evolució hormonal		
Persisteix Hipersecreció	12 (20.00%)	12 (19.05%)
Curació	22 (36.67%)	20 (31.75%)
Recidiva post-curació	0 (0.00%)	3 (4.76%)
No f(x)	26 (43,33)	28 (44.44%)

De totes maneres, quan es valorar el perfil hormonal a l'any, no només es té en compte els adenomes productors si hi ha persistència de hipersecreció o curació, també els no productors si ha aparegut un nou hipopituitarisme o bé aquells que previament hi havia un hipopituitarisme han recuperat la producció d'hormona i han millorat el seu perfil hormonal a l'any.

Realitzant un anàlisi del perfil hormonal final del pacient a l'any de la cirurgia, s'han definit unes variables resultat que són les següents: a) millor, quan a l'anàlisi hormonal s'observa una curació d'una hipersecreció o bé que torna a presentar secreció d'una o varies hormones que abans hipoproduïa; b) igual, quan el perfil és similar al previ, c) pitjor, quan apareix un nou hipopituitarisme que abans no apareixia.

En el grup endoscòpic un 50% dels pacients es troba amb una millora del perfil hormonal a l'any, un 43,3% estan igual i un 6,7% estan pitjor. Al grup microquirúrgic, un 34,9% estan millor a l'any, igual un 47,6% i pitjor un 17,46%. Aquestes diferències són estadísticament significatives respecte la distribució de millora hormonal en funció del tipus de cirurgia. (veure taula 12 - Kruskal Wallis test p-valor=0.04077).

Taula 12. Comparar la millora hormonal.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Millora hormonal		
Pitjor	4 (6.67%)	11 (17.46%)
Igual	26 (43.33%)	30 (47.62%)
Millor	30 (50.00%)	22 (34.92%)

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4.1857$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.04077$

S'ha realitzat un model logístic ordinal ajustat buscant variables que per si soles podien afectar al resultat hormonal final. En aquest model s'han vist que les següents variables podrien interferir per si soles en el resultat hormonal: la grandària del tumor, afectació del quiasma, panhipopituitarisme i tractament frenador previ a la cirurgia. De totes maneres, les diferències observades per tipus de cirurgia no són estadísticament significatives. Per grandària del tumor i afectació quiasmàtica, l'odds de presentar un resultat millor vs igual o vs pitjor és multiplica per 0,3 i 0,2 respectivament. És a dir, a més gran el tumor i major afectació quiasmàtica tindrà major risc d'un resultat igual o pitjor. Per les variables panhipotuitarisme i tractament frenador previ l'odds de presentar un resultat millor vs igual o vs pitjor és multiplica per 5 i per 4 respectivament. És a dir, que si el pacient ja presenta un panhipopituitarisme o porta tractament frenador hi ha un menor risc d'un resultat igual o pitjor. (veure taula 13)

Taula 13. Regressió logística ordinal de resecció (Pitjor/ Igual / Millor).

	OR	IC95%	p-valor
Micro vs Endoscòpia	0.53	0.22-1.27	0.1604
Grandaria Macro	0.28	0.09-0.77	0.0172
Afecquia	0.2	0.06-0.57	0.0034
Panhipo	5.8	1.67-21.86	0.0070
Ttm Freandor	4.32	1.7-11.45	0.0025
	Cutoff		p-valor
Parcial vs Subtotal	-4.51	--	0.0000
Subtotal vs Total	-0.69	--	0.2123

11. Comparació de l'estat final a l'any de la cirurgia entre l'abordatge endoscòpic versus al microquirúrgic

Aquesta comparació té molta relació amb el grau d'exèresi i de l'estat hormonal a l'any de la cirurgia. Els resultats són que un 65% dels pacients operats per un abordatge endoscòpic estan vius sense malaltia, un 33,3% estàn vius amb malaltia i només un 1,7% (1 cas) mort amb malaltia. Al grup microquirúrgic es troba un 44,4% vius sense malaltia, 52,4% vius amb malaltia i un 3,2% mort amb malaltia. Els casos de mort amb malaltia van succeir de la següent manera: 1 cas en el grup d'endoscòpica relacionat amb

la cirurgia i els 2 casos del grup microquirúrgic van ser per altres causes no relacionades amb la cirurgia.

Aquests resultats amb un percentatge més alt de pacients vius sense malaltia al grup endoscòpic 65% vs 44,4% del grup microquirúrgic, sí que són estadísticament significatius.(veure taula 14)

Taula 14. Estat a final d'estudi.

Variables	Endoscòpia	Microcirurgia
	No. 60	No. 63
Estat		
Viu sense malaltia	39 (65.00%)	28 (44.44%)
Viu amb malaltia	20 (33.33%)	33 (52.38%)
Mort amb malaltia	1 (1.67%)	2 (3.17%)

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 5.1873$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.02275$

Si realitzem un model regressió logística per les següents variables: tipus de cirurgia (endoscòpica o microquirúrgica) i sobre la grandària del tumor veiem que hi ha una relació estadísticament rellevant entre tipus de cirurgia: els pacients operats mitjançant l'endoscòp tenen major probabilitat d'estar vius sense malaltia a l'any de la cirurgia. Respecte a la grandària, com més gran és el tumor més probabilitats de que sigui viu amb malaltia. (veure taula 15)

Taula 15. Regressió logística de situació final (Viu sense malaltia/ Viu-Mort amb malaltia).

	OR	IC95%	p-valor
Micro vs Endoscòpia	2.39	1.13-5.14	0.02362
Grandària Macro	3.26	1.34-8.65	0.01239

12. Comparació del % de complicacions al mes en el grup de microcirurgia enfront de l'endoscòpia

Les variables de complicacions més importants recollides al mes de la cirurgia van ser: diabetes insípida transitòria, epistaxis, fístula de líquid cefalorraquidi, meningitis, hemorràgia/infart i exitus. Respecte a la diabetes insípida transitòria es va observar un 30% en el grup endoscòpic mentre que

va ser d'un 27% en el grup microscòpic. L'aparició d'una epistaxis postquirúrgica va ser de 2 casos (3,33%) al grup endoscòpic i 1 cas (1,59%) al grup microquirúrgic. El % de fistules de líquid cefalorraquidi va ser d'un 11,67% al grup endoscòpic i un 7,94% al grup microquirúrgic. Sobre la meningitis va ser d'un 3,33% al grup endoscòpic i un 3,17% en el grup microquirúrgic. La incidència de infart cerebral ja sigui isquèmic o hemorràgic va ser d'un cas en cada grup. En el grup d'endoscòpia es va lesionar l'artèria caròtida interna al seu segment paraclival, es va haver de realitzar una embolització i tancament d'aquesta caròtida amb el resultat d'un infart isquèmic en territori frontera entre l'artèria cerebral mitja i posterior. El cas del grup microquirúrgic va ser un infart produït per una mielinolisis central pontina, relacionada amb la correcció ràpida d'una hiponatremia. Encara que la etiopatogènia de la mielinolisis central pontina és molt diferent a un infart isquèmic, es va decidir incloure dins d'aquest apartat. Només un cas d'èxitus relacionat amb la cirurgia va aparèixer en el grup endoscòpic com a conseqüència d'una meningitis fulminant. La comparació d'aquestes variables no mostra una diferència significativament estadística (veure taula 16).

Taula 16. Complicacions al mes.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Complicacions 1 mes		
No	37 (61.67%)	38 (60.32%)
Sí	23 (38.33%)	25 (39.68%)
Di transitoria		
No	43 (71.67%)	46 (73.02%)
Sí	17 (28.33%)	17 (26.98%)
Epistaxis		
No	58 (96.67%)	62 (98.41%)
Sí	2 (3.33)	1 (1,59%)
Fístula LCR		
No	53 (88.33%)	58 (92.06%)
Sí	7 (11.67%)	5 (7.94%)
Meningitis		
No	58 (96.67%)	61 (96.83%)
Sí	2 (3.33%)	2 (3.17%)
Infart isquèmic/hemorràgic		
No	59 (98.33%)	62 (98.41%)
Sí	1 (1.67%)	1 (1.59%)

Taula 16. Complicacions al mes.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Exitus		
No	59 (98.33%)	63 (100.00%)
Sí	1 (1.67%)	0 (0.00%)

13. Comparació del % de complicacions a l'any en el grup de microcirurgia enfront de l'endoscòpia

Les complicacions a l'any que es varen comparar van ser l'aparició tardana d'una fístula de líquid cefalorraquidi, diabetes insípida definitiva, pèrdua d'agudesa visual, meningitis i nou dèficit hormonal (diferent al dèficit d'hormona antidiurètica (ADH) que donaria una diabetes insípida definitiva). Al grup d'endoscòpia van aparèixer complicacions durant el primer any en un 15% mentre que al grup microquirúrgic va ser d'un 23,81%. La persistència de diabetes insípida considerada definitiva va ser de 2 (3,3%) casos en el grup endoscòpic i de 3 (4,76%) casos en el grup microquirúrgic. Respecte a l'aparició d'un nou dèficit hormonal o hipoproducció d'alguna hormona (exceptuant la diabetes insípida permanent que es va valorar a part per considerar-se neurohipòfisi i no adenohipòfisi) es va observar que hi havia un 15% (9 casos) en el grup endoscòpic mentre que hi havia un 22,22% (14 casos) al grup microquirúrgic. Va haver-hi només un cas de fístula de LCR tardia al grup microquirúrgic. Cap cas de meningitis tardia ni de pèrdua d'agudesa visual definitiva. Cap d'aquestes variables van ser estadísticament significatives (taula 17).

Taula 17. Complicacions a l'any.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Complicacions 1 any		
No	51 (85,00%)	48 (76,19%)
Sí	9 (15,00%)	15 (23,81%)
Di definitiva		
No	58 (96.67%)	60 (95.24%)
Sí	2 (3.33%)	3 (4.76%)
Nova hipofunció		
No	51 (85.00%)	49 (77.78%)
Sí	9 (15.00%)	14 (22.22%)

Taula 17. Complicacions a l'any.

Variables	Endoscòpia No. 60	Microcirurgia No. 63
Pèrdua AV		
No	60 (100.00%)	63 (100.00%)
Sí	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fístula LCR tardia		
No	60 (100.00%)	62 (98.41%)
Sí	0 (0.00%)	1 (1.59%)
Meningitis		
No	60 (100.00%)	63 (100.00%)
Sí	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Exitus		
No	60 (100.00%)	63 (100.00%)
Sí	0 (0.00%)	0 (0.00%)

S'ha realitzat un model de regressió logística per les següents variables que podien tenir una interferència respecte als resultats: l'edat del pacient i la variable panhipopituitarisme. Ambdues variables s'associen amb el risc de patir complicacions a l'any. Per cada 5 anys de diferència els pacients presenten un odds de risc de complicacions a l'any un 20% major. En canvi, els pacients amb panhipopituitarisme presenten un odds de risc de complicacions a l'any 8 vegades menys que els pacients sense panhipopituitarisme. (veure taula 18)

Taula 18. Regressió logística de complicacions a l'any (Sí/No).

	OR	IC95%	p-valor
Micro vs Endoscòpia	0.58	0.21-1.53	0.27258
Edat	1.04	1.01-1.08	0.01711
Pan Hipo	0.12	0.01-0.66	0.04787

14. Comparació dels resultats d'ambdues tècniques segons la grandària del tumor

Com s'ha comentat amb anterioritat, la distribució d'adenomes micro (<1cm) i macro (>1cm) és similar en ambdós grups. Al grup d'endoscòpia hi ha un 25% de microadenomes i un 75% de macroadenomes. Al grup de microscopi n'hi ha un 25,4% de microadenomes, un 73,02% de macroadenomes i un 1,59% (un cas) on no es va poder identificar l'adenoma per RM i es va haver de fer un cateterisme dels sins petrosos per determinar el costat on era

l'adenoma (es podria considerar com microadenoma però es va excloure de la comparació) (veure taula 19).

Taula 19. Tipus de secreció i variables d'ajust.

Variables	Endoscòpia Microcirurgia	
	No. 60	No. 63
Grandària		
Microadenoma	15 (25.00%)	16 (25.40%)
Macroadenoma	45 (75.00%)	46 (73.02%)
No visible	0 (0.00%)	1 (1.59%)

14.1. Grau d'exèresi

Quan s'analitza el grau d'exèresi per separat (micro/macroadenomes) segons la tècnica s'observa que al grup dels microadenomes, mitjançant l'endoscop s'aconsegueix un 93,33% d'exèresi total i un 6,67% d'exèresi subtotal, mentre que amb el microscopi s'aconsegueix un 81,25% d'exèresi total, un 26,67% d'exèresi subtotal i un 13,33% d'exèresi parcial. Al grup dels macroadenomes mitjançant l'endoscop s'aconsegueix un 60% d'exèresi total mentre que amb el microscopi un 43,48%; amb l'endoscop s'aconsegueix un 26,67% d'exèresi subtotal mentre que amb el microscopi un 45,65%; finalment amb l'endoscop s'aconsegueix un 13,33% d'exèresi parcial mentre que amb el microscopi un 10,87%. Quan es realitza l'anàlisi estadístic, no hi ha una diferència significativa entre grandària de l'adenoma, el tipus de intervenció i l'exèresi (Total/Subtotal/Parcial) amb una significació de $p=0,62$. Encara que hi ha diferències en números absoluts, estadísticament no es pot concloure que hi hagi un efecte diferencial en l'exèresi per grups en funció de la grandària.

Taula 20. Grup d'endoscòpia: grau de resecció.			Taula 21. Grup de microscopi: grau de resecció.		
Variable	Microadenomas	Macroadenomas	Variable	Microadenomas	Macroadenomas
	No. 15	No. 45		No. 16	No. 46
Grau exèresis			Grau exèresis		
Total	14 (93.33%)	27 (60.00%)	Total	13 (81.25%)	20 (43.48%)
>80%	1 (6.67%)	12 (26.67%)	>80%	3 (18.75%)	21 (45.65%)
<80%	0 (0.00%)	6 (13.33%)	<80%	0 (0.00%)	5 (10.87%)

L'anàlisi més específic del grau d'exèresi en els microadenomes, encara que hi ha pocs casos per poder fer una comparació estadística, utilitzant el test de Fisher no són significatius els resultats ($p=0,599$).

Taula 22. Grau de resecció dels *microadenomes*.

Variable	Endoscòpia nº15	Microcirurgia nº16
Total	14 (93.33%)	13 (81.25%)
>80%	1 (6.67%)	3 (18.75%)
<80%	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Fisher test p -value = 0.599

En cas dels macroadenomes segons la tècnica ,utilitzant el test de Wilcoxon-Mann Whitney, encara que hi ha una diferència en percentatges absoluts (60% vs 43,48% en exèresi total, 26,67% vs 45,65% en exèresi subtotal i 13,33% vs 10,87%), amb un nivell de significació del 5% no es pot considerar estadísticament significatiu ($p=0.226$). (veure taula 22)

Taula 22. Grau de resecció dels *macroadenomas*.

Variable	Endoscòpia nº45	Microcirurgia nº46
Total	27 (60.00%)	20 (43.48%)
>80%	12 (26.67%)	21 (45.65%)
<80%	6 (13.33%)	5 (10.87%)

Wilcoxon rank sum test: $W = 897$, p -value = 0.226

14.2. Millora hormonal

Quan s'analitza la millora hormonal segons la grandària s'observa que amb la tècnica endoscòpica s'aconsegueix una millora hormonal en els microadenomes d'un 86,67% enfront a un 62,5% amb la tècnica microscòpica. Amb l'endoscòp un 13,33% dels microadenomes estan igual hormonalment i no hi ha cap que empitjori. Amb el microscopi n'hi ha un 37,5% que es queden igual i cap empitjora hormonalment. Aquestes diferències observades no arriben a ser estadísticament significatives ($p=0.137$) (veure taula 23).

Taula 23. Millora hormonal dels microadenomas.

Variable	Endoscopia nº15	Microcirugia nº16
Pitjor	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Igual	2 (13.33%)	6 (37.50%)
Millor	13 (86.67%)	10 (62.50%)

Wilcoxon rank sum test: $W = 149$, $p\text{-value} = 0.1374$

Respecte els macroadenomes, les diferències absolutes respecte a la millora hormonal són les següents: utilitzant la tècnica endoscòpica s'aconsegueix una millora hormonal en el 37,78% dels casos vs un 26,09% amb la tècnica microscòpica. Un 53,33% dels pacients romanen igual en el grup endoscòpic vs un 52,17% del grup microquirúrgic. I finalment, un 8,89% dels pacients empitjoren hormonalment en el grup endoscòpic vs un 21,74% al grup microquirúrgic. Aquestes diferències no arriben a ser estadísticament significatives amb una $p = 0.09$. (veure taula 24).

Taula 24. Millora hormonal dels macroadenomas.

Variable	Endoscopia nº45	Microcirugia nº46
Pitjor	4 (8.89%)	10 (21.74%)
Igual	24 (53.33%)	24 (52.17%)
Millor	17 (37.78%)	12 (26.09%)

Wilcoxon rank sum test: $W = 1228$, $p\text{-value} = 0.09099$

14.3. Estat final dels pacients

Quan s'analitza l'estat final dels pacient a l'any de la cirurgia s'observa que amb la tècnica endoscòpica s'aconsegueix un 80% de pacients vius sense malaltia vs a un 68,75% amb el microscopi en el grup de microadenomes. Un 20% dels pacients estan vius/morts amb malaltia al grup endoscòpic mentre que n'hi ha un 31,25% en el grup microquirúrgic. Les diferències observades utilitzant el test exacte de Fisher no són estadísticament significatives amb una $p=0.6851$. (veure taula 25).

Taula 25. Estat final de la malaltia dels microadenomas.

Variable	Endoscopia nº15	Microcirugia nº16
Viu sense malaltia	12 (80.00%)	11 (68.75%)
Viu/Mort amb malaltia	3 (20.00%)	5 (31.25%)

Test exacte de Fisher: 0.6851

En el grup dels macroadenomes, amb l'endoscop s'aconsegueix un 60% dels pacients vius sense malaltia mentre que amb el microscopi només un 36,96%. Un 40% dels pacients estan vius/morts amb malaltia al grup endoscòpic mentre que n'hi ha un 63,04% al grup microquirúrgic. Aquestes diferències sí que són significatives si apliquem el test de la Chi² amb una p= 0.0467. L'odds d'estar viu sense malaltia és 2.56 més gran operant amb l'endoscop que amb el microscopi (IC95% 1.10-5.88). (veure taula 26).

Taula 26. Estat final de la malaltia dels macroadenomas.

Variable	Endoscopia nº45	Microcirugia nº46
Viu sense malaltia	27 (60.00%)	17 (36.96%)
Viu/Mort amb malaltia	18 (40.00%)	29 (63.04%)

Chisq test: Chi² = 3.9581, df = 1, p-value = 0.0467

14.4. Complicacions al mes

Respecte a les complicacions al mes, s'observa que en els microadenomes apareixen complicacions en un 60% en el grup d'endoscòpia mentre que només un 37,5% en el grup de microscopi. Entre les complicacions que s'observen al grup endoscòpic hi ha un alt percentatge de diabetes insípida transitòria (60%) en comparació amb l'aparició d'aquesta complicació al grup microscòpic (37,5%). La resta de complicacions aparegudes al grup endoscòpic són un cas de fistula de LCR i un cas d'epistaxis. Tot i la diferència en percentatges absoluts és important, no arriba a ser estadísticament significativa. (veure taules 27 i 28).

Taula 27. Complicacions al mes dels microadenomas.

Variable	Endoscopia nº15	Microcirugia nº46
No	6 (40.00%)	10 (62.50%)
Sí	9 (60.00%)	6 (37.50%)

Chisq test: Chi² = 0.79774, df = 1, p-value = 0.3718

Taula 28. Distribució de les complicacions al mes grup de microadenomes.

Variables	Endoscòpia No. 15	Microcirurgia No. 16
DI transitòria	9 (60%)	6 (37,5%)
Fístula LCR	1 (6,67%)	0 (0.0%)
Epistaxis	1 (6.67%)	0 (0.0%)

En els macroadenomes aparèixen complicacions en un 31,11% en el grup d'endoscop mentre que un 41,30% en el grup microquirúrgic. En aquest grup el percentatge de diabetes insípida transitòria és menor en el grup endoscòpic respecte al microquirúrgic (17,78% vs 26,09%). La resta de complicacions són molt similars. Cap de les comparacions són estadísticament significatives (veure taules 29 i 30).

Taula 29. Complicacions al mes dels macroadenomas.

Variable	Endoscopia nº45	Microcirurgia nº46
No	31 (68.89%)	27 (58.70%)
Sí	14 (31.11%)	19 (41.30%)

Chisq test: $Chi^2 = 0.62911$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.4277$

Taula 30. Distribució de les complicacions al mes grup de macroadenomes.

Variables	Endoscòpia No. 45	Microcirurgia No. 46
DI transitòria	8 (17,78%)	12 (26,09%)
Fístula LCR	6 (13,33%)	5 (10,87%)
Meningitis	2 (4,44%)	2 (4,35%)
AVC isq/hem	1 (2,22%)	1 (2,17%)
Epistaxis	1 (2,22%)	1 (2,17%)
Exitus	1 (2,22%)	0 (0,0%)

14.5. Complicacions a l'any

Quan comparem les complicacions a l'any segons el tipus de tècnica i la grandària, s'observa que amb l'endoscòp aparèixen complicacions en un 20% dels microadenomes vs un 6,25% amb la tècnica microscòpica. Aquestes diferències no es demostren estadísticament significatives. La distribució de les complicacions són 3 pacients amb una nova hipoproducció d'hormona i un amb diabetes insípida definitiva al grup d'endoscòpia mentre

que hi ha només 1 cas de hipoproducció d'hormona al grup microquirúrgic. (veure taules 31 i 32).

Taula 31. Complicacions a l'any dels microadenomas.

Variable	Endoscopia nº15	Microcirurgia nº16
No	12 (80,00%)	15 (93,75%)
Sí	3 (20,00 %)	1 (6,25%%)

Fisher test p -value = 0.3192

Taula 32. Distribució de les complicacions al mes grup de microadenomes.

Variables	Endoscòpia No. 15	Microcirurgia No. 16
Nova hipo	3 (20,00%)	1 (6,25%)
DI definitiva	1 (6,67%)	0 (0.0%)

Respecte als macroadenomes apareixen complicacions en un 13,33% dels pacients operats amb endoscopi mentre que apareixen en un 30,43% dels pacients operats amb microscopi. Una vegada més, encara que les diferències en números absoluts és notable no arriba a demostrar-se com estadísticament significatives. La distribució de complicacions va ser l'aparició d'un nova hipoproducció d'hormona en 13,33% del grup endoscòpic respecte al 28,26% del grup microquirúrgic. Un cas de diabetes insípida definitiva en cada grup i un cas de fístula de LCR tardia al grup microquirúrgic. (veure taules 33 i 34).

Taula 33. Complicacions a l'any dels macroadenomas.

Variable	Endoscopia nº45	Microcirurgia nº46
No	39 (86,67%)	32 (69,57%)
Sí	6 (13,33%)	14 (30,43%)

Test χ^2 : $\chi^2 = 2.9464$, $df = 1$, p -value = 0.08607

Taula 34. Distribució de les complicacions al mes grup de macroadenomes.

Variables	Endoscòpia No. 45	Microcirurgia No. 46
Nova hipo	6 (13,33%)	13 (28,26%)
DI definitiva	1 (2,22%)	1 (2.17%)
Fístula LCR tardia	0 (0,00%)	1 (2,17%)

15. Comparació de l'evolució hormonal en el grup de microcirurgia enfront al grup d'endoscòpia només pels adenomes productors de la hipòfisi

Com s'ha comentat prèviament (taula 11, pàg. 51), no hi ha diferències significatives en l'evolució hormonal quan analitzem els resultats de tots els adenomes en conjunt. Donat que els adenomes funcionants i no funcionants tenen un comportament diferent, s'ha fet un anàlisi a part només amb els adenomes productors.

15.1. Anàlisi de subgrups: grau d'exèresi en pacients amb adenomes funcionants

Els adenomes productors d'hormona operats per abordatge endoscòpic s'aconsegueix un grau d'exèresi complerta en un 73,53%, resecció subtotal en un 20,59% i parcial en un 5,88%. En el grup microquirúrgic l'exèresi total es va aconseguir en un 68,75% mentre que la resta va ser subtotal en un 31,43%. No s'observen diferències estadísticament significatives ($p=0.78$). (veure taula 35).

Taula 35. Comparar el grau de resecció.

Variables	Endoscòpia No. 34	Microcirurgia No. 35
Grau exèresis		
Total	25 (73.53%)	24 (68.57%)
>80%	7 (20.59%)	11 (31.43%)
<80%	2 (5.88%)	0 (0.00%)

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0.078984$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.7787$

15.2. Anàlisi de subgrups: evolució hormonal en pacients amb adenomes funcionants

Respecte a la millora hormonal, al grup endoscòpic s'observa un 76,47% dels pacients amb adenomes productors amb una millora hormonal i un 23,53% que estan igual que abans de la cirurgia, és a dir, continuen secretant

hormona. Al grup microquirúrgic s'observa un 62,86% de pacients que han millorat hormonalment a l'any de la cirurgia, un 28,57% que estan igual i un 8,57% que estan pitjor que abans de la cirurgia. Els resultats no són estadísticament rellevants ($p=0.16$) (veure taula 36).

Taula 36. Comparar la millora hormonal.

Variables	Endoscòpia	Microcirurgia
	No. 34	No. 35
Millora hormonal		
Pitjor	0 (0.00%)	3 (8.57%)
Igual	8 (23.53%)	10 (28.57%)
Millor	26 (76.47%)	22 (62.86%)

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 1.9298$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.1648$

15.3. Anàlisi de subgrups: estat final en pacients amb adenomes funcionants

El resultat de l'estat final de l'individu a l'any de la cirurgia endoscòpica és un 67,65% vius sense malaltia al grup endoscòpic, i un 32,35% vius o morts amb malaltia. Al grup de cirurgia microquirúrgica n'hi ha un 54,29% de pacients vius sense malaltia i un 45,71% vius o morts amb malaltia. S'han agrupat aquells pacients amb malaltia, ja sigui vius o morts perquè es valora si tenen malaltia o no, donat que si es van morir tenien malaltia activa quan va succeir l'èxitus, és a dir, continuaven secretant hormona de forma anòmala. Les diferències no arriben a ser significatives ($p=0.37$). (veure taula 37).

Taula 37. Estat a final d'estudi.

Variables	Endoscòpia	Microcirurgia
	No. 34	No. 35
Estat		
Viu sense malaltia	23 (67.65%)	19 (54.29%)
Viu/Mort amb malaltia	11 (32.35%)	16 (45.71%)

$\chi^2 = 0.79255$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.3733$

15.4. Anàlisi de subgrups en pacients amb adenomes funcionants productors d'hormona GH i ACTH

Donat que al grup microquirúrgic només estan representats els adenomes productors de GH i ACTH (35 pacients), s'ha analitzat un subgrup de pacients amb adenomes productors de GH i ACTH del grup endoscòpic que sumen 25 pacients.

La comparació entre aquests dos subgrups no mostra diferències estadísticament significatives per tipus de cirurgia en el grau de resecció, la millora hormonal o l'estat final. Val a dir que hi ha una diferència crua si mirem els resultats: exèresi complerta al grup d'endoscòpia d'un 80% enfront a un 68,57%: es torna a repetir quasi un 12% més d'exèresi complerta com ja passava quan es comparava tot el grup sencer. Comparant la millora hormonal a l'any d'un grup versus l'altre els resultats crus són d'una millora hormonal en un 80% dels pacients operats amb endoscòpia vs un 62,68% del grup operat amb microscopi. (taules 38, 39 i 40)

Taula 38. Comparar el grau de resecció.

Variables	Endoscòpia No. 25	Microcirurgia No. 35
Grau exèresis		
Total	20 (80.00%)	24 (68.57%)
>80%	3 (12.00%)	11 (31.43%)
<80%	2 (8.00%)	0 (0.00%)

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0.57661$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.4476$

Taula 39. Comparar la millora hormonal.

Variables	Endoscòpia No. 25	Microcirurgia No. 35
Millora hormonal		
Pitjor	0 (0.00%)	3 (8.57%)
Igual	5 (20.00%)	10 (28.57%)
Millor	20 (80.00%)	22 (62.86%)

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2.3856$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.1225$

Taula 40. Estat a final d'estudi.

Variables	Endoscòpia Microcirurgia	
	No. 25	No. 35
Estat		
Viu sense malaltia	19 (76.00%)	19 (54.29%)
Viu/Mort amb malaltia	6 (24.00%)	16 (45.71%)

Chi²= 2.0998, df = 1, p-value = 0.1473

DISCUSIÓN

DISCUSIÓ

El desenvolupament de la cirurgia endoscòpica en l'abordatge de tumors hipofisaris ha esdevingut un dels avenços més importants en el tractament d'aquesta patologia en les últimes dues dècades. Des dels primers articles publicats per Jho i Carrau (8) i Cappabianca (9), la tècnica s'ha disseminat a nivell mundial i en aquests moments representa la principal tècnica per abordar lesions intraselars en la majoria de centres quirúrgics. De totes maneres, encara hi ha grups que defensen la cirurgia tradicional microscòpica i presenten uns resultats en la cirurgia endoscòpica que no són millors inclús, en mans inexpertes poden ser pitjors, per la qual cosa la cirurgia hipofisària amb microscopi ha de continuar siguent el gold standard per tractar adenomes hipofisaris (56). S'ha de tenir en compte que és freqüent en el món de la cirurgia que una innovació tècnica com és la cirurgia endoscòpica rebi més atencions que els abordatges considerats com "tradicionals" per gran part dels neurocirurgians (57).

Els resultats de la cirurgia endoscòpica hipofisària pel que fa al grau de resecció, control hormonal i complicacions ha estat àmpliament comparada amb les sèries de cirurgia amb microscopi. De totes maneres, no hi ha cap evidència demostrada que els resultats siguin clarament millors (6,15,27,28,44). Els resultats respecte a grau de resecció, millora en la funció hormonal i complicacions són molt bons tant en la cirurgia microscòpica com l'endoscòpica seria necessari incloure molts pacients per poder demostrar una clara diferència estadísticament significativa (58). Fins al moment, no hi ha cap assaig clínic randomitzat amb un número elevat de pacients inclosos que compari els resultats d'ambdues tècniques.

Un altre punt a tenir en compte és que la cirurgia endoscòpica endonasal dóna accés a abordatges més amplis de la base de crani tant anterior, mitja com posterior en el pla sagital i lateral a línia mitja (denominat el pla coronal). Segons l'equip de Kassam et al. (59) hi ha 5 nivells de complexitat en la cirurgia endoscòpica endonasal i un cirurgià ha d'anar progressivament

pujant de nivell per poder arribar a les cirurgies més complexes que estan al nivell V. La cirurgia hipofisària estaria al nivell II i representa el primer i probablement el nivell més llarg en la seqüència de guanyar expertesa per pujar de nivell de complexitat. Si tenim en compte la penetrància que ha tingut la tècnica endoscòpica en la cirurgia hipofisària, és molt complicat que es posi en marxa un estudi prospectiu i randomitzat que compari aquestes dues tècniques. Haurà de ser sota l'acumulació d'estudis, encara que siguin retrospectius, que evaluin les dues tècniques per acabar de justificar la utilització d'un dels dos abordatges.

A continuació es realitzarà l'anàlisi de cadascuna de les variables objecte d'aquest treball:

1. Característiques demogràfiques

La nostra població d'estudi, 60 pacients al grup endoscòpic i 63 pacients al grup microquirúrgic, mostra una distribució homogènia en quant al sexe (61,67% dones grup endoscòpic i 58,73% grup microscòpic.), amb una prevalença major de dones més que d'homes, com ja es succeeix en altres sèries publicades a la literatura (7,10,41). De totes maneres, no succeeix el mateix en quant a l'edat, el grup microquirúrgic és de mitjana més jove (44,42; DE: 16,28) que el grup endoscòpic (51,76; DE 15.06), arribant a ser aquesta dada estadísticament significativa (IC 95% 1.7-12.9). Una probable justificació a aquesta troballa és l'existència d'un major número de reintervencions al grup d'endoscòpia (25,86% són intervencions de recidiva en el grup endoscòpic mentre que només un 11,11% ho és al grup microquirúrgic). El fet de que hi hagi més reintervencions pot pujar la mitjana d'edat donat que el pacient que s'opera per segona o tercera vegada tindrà més edat del que s'opera per primera vegada. Hi ha una altre lectura, més ambiciosa però que no demostrable per aquest estudi, és que si amb la tècnica microquirúrgica s'aconsegueix menys % de resecció i queda més tumor que pot créixer o secretar hormona, també hi haurà més reintervencions que després s'operin per via endoscòpica més endavant. La

majoria dels pacients reintervinguts per via endoscòpica van ser prèviament operats per via microscòpica però donat que aquest estudi només té un any de seguiment, no es pot corroborar aquesta afirmació.

2. Hàbits tòxics i comorbilitat

Aquestes variables s'han recollit com a protocol de recollida de dades de qualsevol malaltia. Si bé cap d'aquestes variables s'ha relacionat directament amb el resultat d'una cirurgia hipofisària, és lògic pensar que el pacient que presenti més hàbits tòxics o comorbilitats podria tenir més risc de patir alguna complicació secundària a aquest antecedent. La majoria d'articles però no recullen aquestes dades i els metaanàlisis de comparació d'ambdues tècniques que s'han realitzat no els inclouen en l'anàlisi (6,15,43,44). La única diferència significativa que s'ha trobat és que hi ha més exfumadors al grup microquirúrgic que al grup endoscòpic (26,7% vs 8,3%), la qual cosa pot estar relacionar-se amb el canvi d'hàbits de la població en els últims 15 anys (cada vegada menys fumadors). Respecte a les comorbilitats no s'ha trobat cap diferència significativa. Considerem que aquestes troballes no afecten als nostres resultats.

3. Forma de presentació

La forma de presentació més freqüent dels pacients de la nostra sèrie són els símptomes deguts a la hipersecreció (55% al grup endoscòpic i un 53,97% al grup microquirúrgic), seguit de la cefalea, dèficit visual i la hiposecreció. Aquestes troballes són congruents amb altres sèries de la literatura on els símptomes predominants són també la hipersecreció, cefalea i dèficit visual (7,33,39).

El fet de s'hagin trobat diferències significatives respecte a la variable hiposecreció d'alguna hormona (25% al grup endoscòpic vs 4,7% al grup microquirúrgic) pot tenir conseqüències a l'hora d'evaluar el resultat hormonal

final o bé l'aparició de complicacions. Més endavant, en l'apartat corresponent es desenvoluparà més en profunditat aquesta troballa.

4. Tipus de secreció hormonal

Respecte al tipus de secreció dels adenomes, no hi ha diferències rellevants entre el grup d'adenomes no funcionants (43,33% grup endoscòpic vs 44,44% grup microquirúrgic). Si evaluem dins dels productors quin tipus d'hormona secreten llavors sí que trobem una variació segons el tipus d'hormona: destaca en el grup endoscòpic 7 pacients amb prolactinomes i 0 al grup microquirúrgic. En números absoluts hi ha més pacients amb adenomes productors de GH i d'ACTH, 17 i 18 respectivament al grup microquirúrgic mentre que al grup endoscòpic n'hi ha 13 i 12 respectivament.

Com s'ha comentat prèviament, la base de dades que es va utilitzar per recollir les cirurgies mitjançant el microscopi només inclouïa pacients amb adenomes no funcionants i productors d'ACTH i GH. L'objectiu del treball de la sèrie microscòpica quan es va recollir era comparar la taxa de complicacions en adenomes funcionants versus els no funcionants. La hipersecreció d'hormona ACTH o bé d'hormona GH té unes conseqüències sistèmiques més rellevants que la hipersecreció de qualsevol altre hormona, és lògic pensar que els pacients que tenen hipersecreció de qualsevol d'aquestes hormones puguin presentar més problemes peri i postoperatoris que els adenomes productors d'altres hormones. A més, donat que es van recollir pocs casos productors de prolactina i menys encara productors d'altres hormones es va decidir excloure'ls de la base de dades del grup microquirúrgic (50).

Aquest fet pot suposar un biaix de selecció que potser té més importància en l'aparició de certes complicacions (com la diabetes insípida), més que en la valoració d'altres paràmetres com el grau d'exèresi, estat hormonal final, aparició d'una fístula de LCR, meningitis, complicació vascular o pèrdua de visió on aquesta diferència de producció hormonal no la considerem rellevant.

5. Morfologia de l'adenoma

La mida dels adenomes estudiats no difereix entre els grups, 75% de macroadenomes al grup endoscòpic mentre que hi ha 73,02% al grup microquirúrgic, per la qual cosa no es pot dir que en un grup els tumors eren més petits i per la qual cosa eren més fàcils de treure. El percentatge de macro/microadenomes és similar a altres sèries de la literatura on hi ha una predominància de macroadenomes (7,10,28,41). Les altres variables relacionades directament amb la mida, com és l'extensió supraselar o l'afectació quiasmàtica són igualment comparables.

6. Estat hormonal abans de la cirurgia i cirurgia de recidiva

La comparació de la funció hipofisària prèvia a la cirurgia, si existia un dèficit hormonal preoperatori o bé si estava en una situació de panhipopituitarisme, s'observa que hi ha una diferència en números absoluts que no arriba a tenir significació estadística: dèficit previ al 35% del pacients grup endoscòpic mentre que un 20,63% grup microquirúrgic; respecte al panhipopituitarisme s'observa un 21,67% al grup endoscòpic i un 9,52% al grup microquirúrgic. Una justificació a aquesta troballa perquè al grup endoscòpic en trobem més % de pacients amb recidives tumorals (cirurgies de recidiva) que al grup microquirúrgic (25,86% vs 11,11%) seguint aquesta diferència estadísticament significativa (IC95% 0,19-0,98). Els pacients intervinguts ja una vegada tenen més probabilitats de tenir un dèficit hormonal o bé tenir un panhipopituitarisme (en ocasions degut a la cirurgia) que els pacients intervinguts per primera vegada.

Jahangiri et al (60), analitza la morbiditat en una cirurgia transesfenoïdal repetida en més de 1000 operacions. Conclou que la cirurgia de la recidiva té més complicacions pel que fa a l'aparició de diabetes insípida postoperatòria, meningitis, fístula de LCR que requereix reparació i major estada hospitalària

que la cirurgia inicial. El fet de que en un dels grups hi hagi el doble de reoperacions que en l'altre (17 casos en el grup endoscòpic vs 7 casos en el grup microscòpic) pot tenir conseqüències tant en el resultat quirúrgic com en el del número de complicacions com més endavant s'analitzarà.

7. Comparació del grau de resecció entre el grup microscòpic i el grup endoscòpic

Els pacients operats mitjançant la tècnica endoscòpica tenen un % d'exèresi completa d'un 68,33% vs un 52,38% al grup microquirúrgic. Aquesta diferència no és estadísticament significativa ($p=0.13$), encara que en % absolut crida l'atenció aquesta diferència d'un 15,95% més de pacients on s'aconsegueix una exèresi completa confirmada per una prova d'imatge mesos després de la cirurgia. Probablement aquesta diferència seria estadísticament significativa si tinguéssim un tamany de la mostra major. En el model de regressió logística es pot comprobar com les dues tècniques són comparables i que variables com la grandària del tumor o bé si és productor no interfereixen en els resultats. La valoració de la resecció total ha sigut àmpliament estudiada en moltes revisions sistemàtiques. En la revisió de Rotenberg et al. (47) els resultats són similars, mentre que en les revisions de Strychowsky (61), Goudakos (44) i Ammirati (6) van trobar una major resecció total en el grup endoscòpic però sense diferències significatives. En el metaanàlisi de Gao et al (43) destaca que la proporció de pacients amb exèresi completa va ser diferent significativament entre el grup endoscòpic i el grup microquirúrgic (OR= 1.86, 95%IC 1.36-2.54). Segons el metaanàlisi es va aconseguir una exèresi total d'un 71,8% al grup endoscòpic versus un 58% al grup microscòpic. (veure taula 41).

Taula 41. Comparació del grau d'exèresi complerta segons les diferents sèries:

Estudi	Casos en cada grup		% exèresi complerta	
	Endoscòpic	Microquirúrgic	Endoscòpic	Microquirúrgic
Cheng et al (62)	68	59	70,6	49,1
D'Haens et al (63)	60	60	63,3	50
Higgins et al (19)	16	25	87,5	80
O'Malley et al (30)	25	25	66,7	77,3
Choe et al (64)	12	11	83,3	72,7
Casler et al (65)	15	15	66,7	80
Atkinson et al (66)	21	21	100	100
Sheehan et al (67)	26	44	43,7	41,6
Razak et al (22)	40	40	93,7	57,1
Messerer et al (39)	82	82	74,4	50
Cappabianca et al (68)	10	20	90	70
Duz et al (10)	28	40	53,6	50
<i>Muñoz et al</i>	<i>60</i>	<i>63</i>	<i>68,3</i>	<i>52,4</i>

Els nostres resultats d'exèresi complerta són superponibles als de les diferents sèries i amb les troballes publicades pel metaanàlisi de Gao et al. Possiblement si el tamany de la mostra fos major, aquestes diferències sí que podrien ser estadísticament significatives.

Segons la literatura científica, el tamany tumoral sembla ser un factor molt important quan es compara una i altre tècnica. En aquest estudi, com els de la majoria dels publicats, es divideix els adenomes en microadenomes (<1cm) i macroadenomes (>1cm). De totes maneres, no és el mateix operar un macroadenoma 1cm que un de 4cm. Komotar et al (38) argumenta que

les diferències entre les dues tècniques són molt clares en adenomes considerats gegants, siguent la cirurgia endoscòpica més efectiva en el grau d'exèresis, milloria de funció visual i menys complicacions. Messerer et al (39), compara els resultats segons la invasió del si cavernós mesurat per l'escala de Knosp. Conclou que a més invasió del si cavernós (Knosp>3-4) millors són els resultats de la cirurgia endoscòpica versus la microscòpica. En canvi, Dallapiazza et al. (40) presenta una sèrie d'adenomes sense invasió del si cavernós (Knosp 0-1-2) i conclou que no hi ha diferències en el grau de resecció entre les dues tècniques.

A la nostra sèries no s'han comparat els resultats segons la mesura dels macroadenomes (p.ex. >4cms) o bé segons la classificació de Knosp que evalua la invasió del si cavernós. La raó principal és que són dades que no van ser recollides a la sèrie retrospectiva de la sèrie microquirúrgica i per tant, no es van poder comparar amb la sèrie endoscòpica.

8. Estat hormonal funcional postquirúrgic valorat a l'any de la cirurgia

El funcionament hormonal de la hipòfisi s'ha de valorar passat un temps de la cirurgia donat que en el postoperatori immediat d'una cirurgia hipofisària hi ha una hipoproducció hormonal generalitzada per la inflamació de la glàndula que es produeix com a conseqüència de l'acte quirúrgic. A la nostra sèrie, l'estat funcional de la hipòfisi s'ha evaluat a l'any de la cirurgia.

Els resultats hormonals dels adenomes productors d'hormona s'han obtingut uns resultats comparables sense diferències significatives: curació un 36,67% grup endoscòpic vs 31,75% grup microquirúrgic, amb persistència de hipersecreció en un 20% del grup endoscòpic i un 19,05% del grup microquirúrgic. En aquesta evaluació es varen excloure els adenomes no funcionants.

Quan s'ha estudiat el perfil hormonal a l'any de la cirurgia incloent els adenomes no funcionants, llavors sí es van poder observar unes diferències estadísticament significatives. Es va obtenir un major percentatge de malalts amb millor estat hormonal, 50% al grup endoscòpic, enfront a un 34,92% en el grup microquirúrgic. A més, un 6,67% dels pacients per via endoscòpica varen empitjorar el seu estat hormonal final mentre que un 17,46% ho van fer al grup microquirúrgic. Varis motius es postulen per justificar aquestes troballes: a) exèresi més complerta en el grup endoscòpic, b) estat hormonal previ a la cirurgia.

- a) *Exèresi més complerta en el grup endoscòpic:* com ja s'ha comentat en l'apartat anterior, el percentatge d'exèresi complerta va ser d'un 68,33% al grup endoscòpic vs un 52,38% al grup microquirúrgic. La importància d'obtenir una exèresi complerta radica en que per aquells pacients amb una hiperproducció d'hormona per un adenoma funcionant, l'exèresi complerta afavorirà que desaparegui aquesta hiperproducció i per tant que el seu estat hormonal pugui millorar.
- b) *Estat hormonal previ a la cirurgia:* al grup endoscòpic hi ha un 35% del pacients que presentaven almenys un dèficit hormonal a l'analítica prèvia a la cirurgia i un 21,67% ja presentaven un panhipopituitarisme. Al grup microquirúrgic havia un 20,63% pacients amb almenys un dèficit hormonal previ i un 9,52% amb panhipopituitarisme. És lògic pensar que els pacients que ja tenen un dèficit hormonal previ o quan tenen ja varis dèficits hormonals com els pacients amb panhipopituitarisme difícilment estaran pitjor hormonalment parlant que els pacients que tenen una funció hipofisària intacta. De fet, en el model logístic ordinal realitzat per veure quins factors són determinants en l'estat hormonal final dels pacients, aquells casos de panhipopituitarisme obtenen millors resultats donats que ja no poden empitjorar hormonalment (taula 15, pàg. 42). Això podria explicar que el grup endoscòpic els pacients amb panhipopituitarisme almenys estarien igual hormonalment i difícilment estarien pitjor donat que la funció

hipofisària ja estava alterada. La milloria hormonal es mesura tant en adenomes productors com en no productors. Així doncs, al grup endoscòpic 22 pacients amb adenomes funcionants van obtenir una curació i 12 van continuar amb hipersecreció. Per arribar als 30 pacients (50%) de millora hormonal han de ser 8 pacients amb adenomes no funcionants que van millorar la seva funció hormonal després de la cirurgia. En canvi al grup microscòpic, 20 pacients amb adenomes productors van aconseguir la curació, 12 va persistir la hipersecreció, 4 van recidivar després de curació. Per arribar al percentatge de 34,92% (22 pacients) de millora hormonal, només 2 pacients amb adenomes no funcionants van millorar la seva funció hipofisària. En ocasions, els pacients amb panhipopituitarisme o amb hipoproducció d'una hormona milloren la seva funció hipofisària després de la cirurgia, en aquest cas va ser més freqüent que millorés en el grup endoscòpic que en el grup microquirúrgic.

El fet de que s'aconsegueixi una exèresi més completa a la cirurgia endoscòpica afavoreix que el resultat hormonal final sigui millor. Per contra, el fet de que al grup endoscòpic n'hi hagués més pacients amb panhipopituitarisme i que aquesta troballa s'hagi trobat com a factor independent al model estadístic ordinal que influeix en els resultats, fa que hagim de ser prudents en la interpretació d'aquests resultats.

Els estudis publicats que evaluen el control hormonal després de la cirurgia evaluen només els casos d'adenomes productors. Al metaanàlisi de Bastos et al (42) que compara els resultats bioquímics segons el tipus de cirurgia en 3 estudis prospectius (46,64,69) en pacients amb adenomes productors de GH, d'ACTH i PRL no arriba a obtenir diferències significatives entre les dues tècniques (95%IC; RR 0.7-1.26).

9. Estat final a l'any de la cirurgia

Les troballes mostren de nou una superioritat de la cirurgia endoscòpica respecte a la cirurgia microquirúrgica, donat que s'aconsegueix un 65% de malalts vius sense malaltia al grup endoscòpic comparat amb un 44,44% de malalts vius sense malaltia al grup microquirúrgic amb unes diferències que es consideren significatives amb una $p=0.022$. Aquests resultats volen donar a entendre que a l'any, hi ha un percentatge superior de pacients que no tenen tumor a la RM hipòfisi de control i a més, aquells adenomes funcionants, es consideren curats des del punt de vista endocrinològic.

El fet que aquest resultat hagi aparegut com a significatiu i en canvi el grau d'exèresi no hagi sigut significatiu, es justifica perquè en la variable "estat final" no només es té en compte l'exèresi total de l'adenoma si no que a més ha d'estar curat hormonalment en aquells pacients amb adenomes funcionants. Donat que en ambdós casos els resultats són millors en el grup endoscòpic les diferències trobades no es justifiquen per l'atzar amb un interval de confiança del 95%.

A la literatura no s'han trobat estudis que estudin aquesta variable per la qual cosa no podem comparar els nostres resultats amb altres publicacions.

De totes maneres, els resultats són a l'any de la cirurgia i per tant, s'ha de prendre amb precaució les conclusions que es puguin derivar d'aquesta troballa. És necessari més temps de seguiment per considerar una tècnica superior a una altra.

10. Complicacions al mes

Les complicacions més freqüents que poden aparèixer en el postoperatori precoç (primers 30 dies) després d'una intervenció quirúrgica d'adenoma

hipofisari són: fístula de líquid cefalorraquidi, meningitis, epistaxis, diabetes insípida transitòria, hemorragia/infart per lesió d'algun vas arterial i exitus.

A la nostra sèrie, el percentatge de complicacions que apareixen al mes de la cirurgia no hi ha diferències rellevants entre els dos grups. Van aparèixer un 38,33% de complicacions en general al grup endoscòpic vs un 39,68% al grup microscòpic.

Una de les complicacions més freqüents com la diabetes insípida transitòria practicament els % són molt similars (28,33% grup endoscòpic vs 26,98% grup microquirúrgic). Cal destacar el percentatge elevat d'aparició de diabetes insípida respecte a altres sèries de la literatura (veure taula 30, pàg. 61). Una de les justificacions d'aquesta alta incidència a la nostra sèrie podria ser que no queda gens clar com es realitza el diagnòstic de diabetes insípida transitòria postquirúrgica en els estudis. En els nostres pacients es va considerar diabetes insípida tots aquells pacients que han presentat un sol episodi de poliúria (>1200cc en 6h o bé 600cc en 2h) i que van necessitar almenys una dosi de desmopresina. Aquesta situació no és gens infreqüent que aparegui en el postoperatori immediat al box de UCI postoperatoria, donat que en ocasions les dosis de sueroteràpia són molt altes i per tant poden fer una poliúria compensatòria, i sense comprovació de que el sodi està alt ja s'administra una dosi de desmopresina. La falta de descripció als articles de quan es considera diabetes insípida transitòria fa que el nostre criteri pot ser menys restrictiu i considerem més pacients amb diabetes insípida que la resta d'autors. A més a més, la incidència de diabetes insípida definitiva és similar a la resta de sèries publicades (veure taula 32, pàg. 62).

Una de les complicacions més importants dels abordatges endonasals transesfenoidals és l'aparició d'una fístula de LCR pel nas. El percentatge de fístules de LCR publicades a la literatura van d'un 0 al 16% (31,70). Els factors de risc que s'han associat a una probabilitat més gran de fer una fístula de LCR postoperatoria són: tamany del tumor, cirurgia de recidiva i consistència del tumor (71). El grau d'experiència dels cirurgians també s'ha

postulat com un factor important a l'hora de presentar aquesta complicació (30).

A la nostra sèrie, sobre l'aparició d'una fístula de LCR, encara que no hi ha significació estadística, veiem un % major al grup endoscòpic que al microscòpic (11,67% vs 7,94%). Aquests resultats considerem que s'ha de comentar més en profunditat donat que és una complicació important i és un tema de debat a tota la literatura científica. Tres aspectes a tenir en compte per explicar aquesta diferència: a) major exposició en la cirurgia endoscòpica, b) major percentatge de cirurgia de recidiva i c) corba d'aprenentatge.

- a) *Major exposició*: es pot dir que la tècnica endoscòpica et permet anar més enllà, és a dir, com tens la capacitat d'introduir una càmera a pocs mil·límetres del camp de treball i poder veure angles morts abans no visualitzats amb el microscopi (15,18,27), fa que moltes vegades s'adopti una actitud més "agressiva" per intentar treure tot el tumor, la qual cosa pot fer que s'obri el diafragma selar amb més facilitat i que pugui sortir líquid cefalorraquidi. Encara que s'ha avançat en les tècniques de reconstrucció endoscòpica pot haver més risc de fístula de LCR per aquest motiu.
- b) *Major percentatge de cirurgia de recidiva*: com ja s'ha exposat prèviament el grup endoscòpic n'hi ha un % major de cirurgies de recidiva que en el grup microquirúrgic (25,86% vs 11,11%, respectivament). Com ja exposen alguns autors com Jahandari et al (60), en la cirurgia de recidiva existeix un major risc de presentar una fístula de LCR com a complicació.
- c) *Corba d'aprenentatge*: la tècnica endoscòpica necessita d'una corba d'aprenentatge per tal de perfeccionar-se, no només acostumar-se a treballar en dos dimensions si no que aprendre a treballar de forma conjunta amb 3 ó 4 instruments pel nas (fàcilment es topa amb els instruments de l'altre cirurgia) (72–74). En aquest estudi evaluem el % de fístula del grup microquirúrgic amb més de 20 anys d'experiència dels cirurgians (F.B.J i P.C.L) operant aquest tipus de tumors amb

l'experiència novel dels cirurgians (P.T.R i F.M.H) que operen per via endoscòpica. Per tal de veure si la corba d'aprenentatge ha sigut un factor a tenir en compte pels resultats de la nostra sèrie, s'han separat dues etapes en la cirurgia endoscòpica. La primera etapa, de 2008 a 2011 es van operar 26 pacients i van haver 4 casos de fístula de LCR la qual cosa suposa un 15,38% dels casos. La segona etapa, ja amb més expertesa, de 2012 a 2015, es van operar 34 casos i van haver 3 casos de fístula de LCR, un 8,8% dels casos (veure taula 42). Sembla que sí poden haver tingut un paper en l'aparició de més fístules de LCR. Encara que es troben aquestes diferències de percentatge, en l'anàlisi estadístic no són significatives ($p=0.4536$).

Taula 42. Comparació % fístules LCR segons corba d'aprenentatge.

Etapa IQ via endosc.	Nº casos total	Nº fístules LCR	% fístules LCR
1ª etapa: 2008-2011	26	4	15,38%
2ª etapa: 2012-2015	34	3	8,8%

Fisher test p-value = 0.4536

En vàries revisions sistemàtiques de la literatura com són les de Strychowsky (61), Goudakos (44) i Ammirati (6) van trobar una major freqüència de fístules en el grup endoscòpic però en cap de les revisions va tenir una significació estadística.

La resta de complicacions al mes com l'aparició de meningitis, epistaxis, infart o exitus, no hi ha diferències significatives entre els dos grups. Respecte a la complicació vasculars, que al treball de metaanàlisi d'Ammirati et al (6), conclou que la tècnica endoscòpica hi havia més complicacions vasculars de forma significativa ($p<0,0001$), a la nostra sèrie només vam tenir un cas de rotura d'arteria caròtida interna, la qual cosa fa que no sigui estadísticament significatiu comparat amb la sèrie microscòpica. De totes maneres, és lògic pensar que donat que amb l'endoscop es realitzar una cirurgia d'exposició més "agressiva", obrim un major camp d'exposició,

inevitablement augmentem les probabilitats de tenir una complicació greu de rotura d'un vas arterial important. En els altres metaanàlisis publicats a la literatura la comparació sobre infart per rotura d'un vas arterial no són significatives (15,43,44) .

Respecte a la incidència de mort relacionada amb la cirurgia, al grup endoscòpic va ser un pacient amb un macroadenoma invasiu amb una extensió supraselar cap al tercer ventricle que es va operar per via endoscòpica expandida, va fer una fístula de LCR postquirúrgica, una meningitis posterior que va ser fulminant. Encara que no és l'objectiu d'aquesta tesi, s'ha de comentar que pel tamany de extensió del tumor probablement no hagués sigut un tumor accessible per via microquirúrgica transnasal, s'hauria operat probablement per una altre via o una combinació de més vies microquirúrgiques. Val a dir que alguns casos del grup endoscòpic, com el cas que acabem de presentar, probablement no haurien sigut tributaris a tractament microquirúrgic per via transnasal com a única via d'accés. Amb la cirurgia endoscòpica, s'han ampliat les indicacions per tumors amb una extensió major que a la cirurgia microquirúrgica (59).

Les dades publicades a la literatura sobre les complicacions precoços comparant les dues tècniques s'exposen a la taula 43. Les diferències trobades al metaanàlisi d'Ammirati et al (6), només és significativa a les complicacions vasculars ($p < 0,0001$) com s'ha comentat prèviament.

Taula 43. Complicacions segons les sèries publicades a la literatura

Complicacions	Nº estudis endoscòpia	Proporció (95% CI) para endoscòpia	Nº estudis microscopi	Proporció (95% CI) para microscopi
Exitus	19	0,49% (0,23 a 0,84%)	18	0,23% (0,10 a 0,42%)
Fístula LCR	24	7,00% (4,84% a 9,52%)	19	6,34% (3,86 a 9,37%)
Meningitis	13	1,11% (0,64 a 1,71%)	14	2,08% (0,83 a 3,86)
DI transitòria	18	9,10% (6,57 a 11,99%)	14	10,23% (6,60 a 14,69%)
Complicacions vasculars	17	1,58% (1,07 a 2,19%)	12	0,50% (0,28 a 0,78%)

DI: Diabetes insípida

11. Complicacions a l'any

La comparació entre el percentatges de complicacions a l'any entre les dues tècniques no mostra unes diferències significatives en resultats generals (23,33% vs 23,81%, endoscòpic i microquirúrgic respectivament). Els resultats són molt similars en les variables següents: diabetes insípida permanent, pèrdua d'agudes visual, fístula de LCR tardia i meningitis. Sobre l'aparició d'una nova hipoproducció d'hormona sí que es troben unes dades interessants a comentar encara que no surtin estadísticament significatives. La incidència de l'aparició de noves hipoproduccions d'hormona és més freqüent en el grup microquirúrgic (un 22,2%; 14 casos) que en el grup endoscòpic (un 15%; 9 casos). Una vegada més, aquesta diferència no és rellevant des d'un punt de vista estadístic probablement per un tamany de la mostra insuficient per demostrar diferències.

La justificació d'aquesta troballa es podria explicar per dos motius: a) millor visualització per la tècnica endoscòpica i b) estat hormonal previ a la cirurgia.

- a) *Millor visualització per la tècnica endoscòpica:* la tècnica endoscòpica té una tèorica capacitat de identificar millor el límit entre el tumor i l'adenoma, per la qual cosa pot ser més dirigida al

tumor evitant malmetre la hipòfisi normal per evitar l'aparició de nous dèficits hormonals en el seguiment del malalt (15).

b) Estat hormonal previ a la cirurgia: Com ja s'ha comentat previament, el fet de que al grup endoscòpic els pacients ja tenien més dèficits hormonals basals pot contribuir a obtenir millors resultats en aquesta variable perquè molts d'ells ja tenen un panhipopituitarismes i no poden empitjorar més la seva funció hipofisària.

Al metaanàlisi d'Ammirati et al (6), no hi ha diferències significatives respecte a algunes de les variables que s'han estudiat (veure taula 44).

Taula 44. Complicacions segons vàries sèries publicades a la literatura (6)

Complicacions	Nº estudis endoscòpia	Proporció (95% CI) para endoscòpia	Nº estudis microscopi	Proporció (95% CI) para microscopi
DI definitiva	21	2,31% (1,41 a 3,41%)	15	4,25% (1,96 a 7,36%)
Hipopituitarisme	17	8,51% (5,16 a 12,59%)	12	11,64% (5,14 a 20,32%)
Pèrdua visió	13	0,72% (0,37 a 1,19%)	14	0,60% (0,23 a 1,14%)

DI: Diabetes insípida

Segons el metaanàlisi de Bastos et al. (42), els 5 estudis prospectius que comparen les complicacions entre els dos abordatges sembla que hi ha una menor taxa de complicacions a favor de la endoscòpia (RR:0.37; (95% IC:0.16-0.83). Els grups eren tan heterogenis que no es podia determinar el risc per cada complicació de forma separada.

12. Comparació dels resultats d'ambdues tècniques segons la grandària del tumor

La grandària del tumor s'ha postulat com una factor independent per valorar l'eficàcia de la cirurgia tant amb endoscòpia com en microcirurgia. Com més

gran és el tumor més difícil és aconseguir una exèresi complerta i hi ha més risc d'aparició de complicacions. Teòricament si la tècnica endoscòpica permet una visió més panoràmica que la tècnica microquirúrgica els resultats seran millor en aquells adenomes més grans que puguin envair més estructures. A la literatura s'ha observat que aquells adenomes que envaïxen el si cavernós (Knosp 3,4) els resultats de l'endoscòpia són millors que els de la tècnica microscòpica (39). També s'ha observat que aquells adenomes més grans de 4cms la cirurgia endoscòpia és superior (38). Al nostre estudi no es va recollir les dades d'invasió del si cavernós mitjançant la classificació de Knosp en el grup d'adenomes operats amb microscopi per la qual cosa no es pot aplicar la comparació per aquesta variable. De totes formes, la comparació dels resultats segons si són micro (<1cm) o macroadenomes (>1cm) mostren unes troballes interessants:

12.1. Comparació del grau d'exèresi segons la grandària

Els resultats del grau d'exèresi són millors amb la tècnica endoscòpica que amb la tècnica microscòpica en els dos grups: exèresi total en microadenomes: 93,33% vs 81,25%; exèresi total en macroadenomes: 60% vs 43,48%. Aquestes diferències no arriben a ser significatives encara que en números absoluts és clarament favorable pel grup endoscòpic. Possiblement un estudi amb un major tamany de mostra tindria la potència suficient per considerar aquestes diferències com a significatives. De totes maneres, a la literatura tampoc s'han trobat diferències significatives quan només es valora la grandària com micro/macro sense tenir en compte la invasió del si cavernós. Dallapiazza et al. (40) compara una sèrie retrospectiva de casos operats de macroadenomes no funcionants sense clara invasió del si cavernós (Knosp 0-1-2) per via microscòpica versus endoscòpica conclou que no hi ha diferències entre el grau de resecció ni tampoc en la taxa de complicacions.

12.2. *Comparació de la millora hormonal segons la grandària*

L'anàlisi de la variable millora hormonal depenent si són micro o macroadenomes també és favorable al grup endoscòpic pel que fa pacients que estan millor hormonalment: en microadenomes, 86,67% vs 62,5% en macroadenomes, 37,78% vs 26,09%(endoscop vs microcirurgia). L'anàlisi estadístic per considerar si aquestes diferències no es poden explicar per l'atzar, no mostren resultats significatius, encara que en el cas dels macroadenomes el resultat estadístic va ser de $p=0.09$, per la qual cosa sembla que pot haver una tendència a que els resultats hormonals poden ser millors amb la tècnica endoscòpica.

De totes maneres aquests resultats s'han de prendre amb precaució. Aquest anàlisi s'ha fet incloent tant adenomes funcionants com no funcionants. Pot haver un biaix de contingut perquè en la majoria d'estudis que evaluen la millora hormonal només incloen aquells que són funcionants excloent els no funcionants. No s'han trobat estudis que evaluin la millora hormonal depenent de la grandària del tumor.

12.3. *Comparació de l'estat final dels pacients depenent de la grandària*

Els resultats de l'anàlisi de la variable estat final del pacient segons sigui micro/macroadenoma també mostra uns resultats favorables a la tècnica endoscòpica. En el grup de microadenomes, vius sense malaltia s'aconsegueix en un 80% dels pacients operats amb endoscòpia vs un 68,75% operats amb microscopi, sense que aquestes diferències siguin significatives. Respecte als macroadenomes, vius sense malaltia s'aconsegueix un 60% dels pacients operats amb endoscòpia vs un 36,95% amb microscopi. Aquestes diferències sí que no es poden explicar per l'atzar amb una $p=0.0467$.

Quan s'havien analitzats els resultats globals de la sèrie també sortien unes diferències significatives entre ambdues tècniques a favor de l'endoscòpia. Dividint els pacients en micro i macroadenomes es pot observar que és més notable les diferències en els macroadenomes que en els microadenomes donat que en el cas dels micro les diferències no són significatives. Podria recolçar la idea de que és en la cirurgia dels adenomes més grans, és on l'endoscòpica podria oferir uns millors resultats que la cirurgia amb microscopi. Val a dir que en el grup dels microadenomes el tamany de la mostra és més petit (15 i 16 pacients, endoscop/microscopi respectivament), per la qual cosa les diferències són més difícils que esdevinguin significatives.

12.4. Comparació de complicacions al mes depenent de la grandària

A l'anàlisi de les complicacions al mes apareix un percentatge alt d'aparició de complicacions al grup d'endoscop quan s'operen microadenomes (un 60%) respecte als que s'operen amb microscopi (un 37,5%). Encara que aquests resultats no són estadísticament significatius degut molt probablement pel tamany de la mostra cal fer un comentari al respecte. A la distribució de les complicacions s'observa que l'aparició d'una diabetes insípida transitòria va ser molt més freqüent al grup endoscòpic (60%) vs al grup microquirúrgic (37,5%). Una justificació d'aquesta diferència és que amb l'endoscop es va ser més agressiu en intentar fer una extirpació el més completa possible donat que la majoria de microadenomes són funcionants i l'extirpació completa és essencial per aconseguir controlar la hiperproducció hormonal. En alguns adenomes no funcionants el fet de que quedi un petit resta no té una repercusió tan important donat que no produeixen hormona i molts d'ells no creixen després d'una primera cirurgia. Aprofitant una visió més ampla del llit quirúrgic amb l'endoscop es va insistir en l'extirpació completa, la qual cosa pot donar com a resultat una major manipulació de la neurohipòfisi i l'aparició més freqüent d'una diabetes insípida transitòria postoperatòria. Com s'ha comentat prèviament, l'extirpació completa va ser d'un 93,3% al grup endoscòpic vs un 81,25% al grup microquirúrgic en

microadenomes. La majoria de les diabetes insípides aparegudes al postoperatori són transitòries. El percentatge de diabetes insípida definitiva en global de cada grup va ser de 2 pacients al grup endoscòpic i 1 pacient al grup microquirúrgic.

12.5. Comparació de complicacions a l'any dependent de la grandària

Encara que els resultats no van ser significatius, cal destacar que al grup dels microadenomes van haver un major percentatge de hipoproduccions d'hormona al grup endoscòpic que al grup microquirúrgic. De nou, es pot justificar aquestes troballes per la major "agressivitat" de la tècnica endoscòpica per tractar els microadenomes.

Respecte als macroadenomes, l'aparició d'una nova hipoproducció d'hormona va ser més freqüent al grup microquirúrgic que a l'endoscòpic (28,26% vs 13,33%), sense ser aquestes diferències significatives.

13. Comparació de l'evolució hormonal en el grup de microcirurgia enfront al grup d'endoscòpia només pels adenomes productor de la hipòfisi

El comportament dels adenomes funcionants és diferent al dels adenomes no funcionants. En moltes ocasions, encara que no es vegi tumor a la RM hipofisària de control, l'augment de l'hormona en sang es tradueix en l'existència d'una resta tumoral. La valoració de curació en un adenoma funcionant depèn molt dels paràmetres bioquímics que s'adoptin per considerar curació. No només això, se sap que el temps de seguiment és molt important, i que si hi ha un temps de seguiment llarg, el % de recidives serà major dependent del temps de seguiment (70). Alguns articles, agafen valors bioquímics més oberts i obtenen millors resultats a les seves sèries. Respecte als adenomes productors de GH, les sèries parlen d'un control hormonal entre el 65-85% (7), però si s'estableixen uns criteris bioquímics més estrictes el percentatge de curació disminueix a un 57-67% (37). A més

a més, està en relació al tamany del tumor, quan són macroadenomes i a més amb invasió del si cavernós (Knosp 3,4) el grau de curació disminueix a 27%-54,5% (62,75–79). En el cas dels adenomes productors d'ACTH els resultats de curació varien segons les sèries de 67,6-86% (7,80). Els mateixos problemes que es troben els pacients acromegàlics, es presenten els malalts amb malaltia de Cushing, el tamany del tumor i la invasió del si cavernós van en contra de la curació del pacient (81,82). En tot cas, la majoria són sèries a curt termini que no necessàriament prediuen una curació a llarg termini (81–83).

A la sèrie de Wang et al. (41), on s'estudien els resultats de 1.166 adenomes hipofisaris, els resultats de control hormonal són els següents:

Taula 44. Resultats control hormonal segons la mida i tipus de secreció.

Hormona	Núm	Control hormonal Núm (%)	Microadenoma control hormonal (%)	Macroadenoma control hormonal (%)
GH	180	119 (66)	79	60
ACTH	68	47 (69)	59	71
PRL	308	262 (85)	95	77
TSH	7	7 (100)	100	0

Al nostre estudi les diferències no són estadísticament significatives. Val a dir que el grup dels adenomes productors d'hormona normalment són tumors petits, es diagnostiquen abans pels símptomes derivats de la hipersecreció d'hormona i que moltes vegades no tenen una extensió supraselar o dels sins cavernosos. És precisament en tumors petits limitats a la cadira turca on els resultats són més semblants entre el grup endoscòpic i microquirúrgic. En els resultats del nostre estudi, s'ha trobat un 36,67% de curacions a l'any en el grup endoscòpic i un 31,75% al grup microquirúrgic. La persistència de la hiperproducció és molt similar, un 21,67% al grup endoscòpic i un 19,05% al

grup microquirúrgic. Respecte a la millora hormonal s'observa un 76,47% que es troben millor hormonalment al grup endoscòpic versus un 62,86% al grup microquirúrgic. De nou trobem que probablement no hi hagi mostra suficient per detectar diferències significatives entre aquests dos grups pel que fa a millora hormonal.

Varis estudis retrospectius comparen els resultats de remissió hormonal comparant ambdues tècniques. L'estudi de D'Haens et al (63), observa un 63% de remissió complerta pel grup endoscòpic versus a un 50% del grup microquirúrgic. Les diferències són més evidents en aquells tumors no invasius on aconseguix una remissió complerta en un 78% vs a un 43%. L'estudi de Cheng et al. (62), compara 68 pacients operats amb endoscopi i 59 operats amb microscopi, tots els amb adenomes productors. El control de la malaltia es va aconseguir en un 70,6% al grup endoscòpic vs un 49,2% al grup microquirúrgic. Les diferències van ser més importants al subgrup de pacients amb macroadenomes: remissió complerta en un 63,9% grup endoscòpic vs a un 27,3% grup microquirúrgic.

14. Anàlisi de subgrups en pacients amb adenomes funcionants productors d'hormona GH i ACTH

La comparació entre els dos subgrups no mostren diferències significatives pel tipus de cirurgia. De totes maneres, la diferència entre exèresis complerta al grup endoscòpic és d'un 80% mentre que al grup microquirúrgic és d'un 68,75%, amb una diferència de quasi un 12% més a favor de l'endoscòpia. El fet de que hi hagi només 25 pacients al grup endoscòpic i 35 pacients al grup microquirúrgic sembla que el problema sigui, una vegada més, el tamany de la mostra. Respecta a la millora hormonal, un altre cop els resultats són similars a favor de l'endoscòpia: 80% de millora hormonal vs 62,86% al grup microquirúrgic. La variable "viu sense malaltia" també és favorable a l'endoscòpia (76% vs 54,29%), però no és més que un reflexe de l'exèresi complerta i la millora hormonal.

Sarkar et al. (78), compara els resultats endocrinològics en pacients en 113 pacients amb acromegàlia després d'una cirurgia microquirúrgica o bé endoscòpica. Encara que no observa diferències en la remissió endocrinològica la taxa de remissió és una mica superior el grup microquirúrgic que a l'endoscòpic (28,8% vs 36,2%). La diferència és més clara en aquells adenomes no invasius on la cirurgia microscòpica sembla tenir millors resultats (44,1% vs 53,3%) que l'endoscòpica, encara que no arriban a ser significatius. Fathalla et al (84), compara els resultats en pacients acromegàlics entre les dues tècniques. No troba diferències significatives entre la remissió endocrinològica entre els dos grups (45,2% vs 34,7%, $p=0.40$). Sí que troba significatiu la diferència entre grau de ressecció total a favor del grup endoscòpic (61% vs 42%, $p=0.05$).

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

El nostre estudi comparatiu entre cirurgia endoscòpica transesfenoïdal versus cirurgia transesfenoïdal tradicional amb microscopi per l'exèresi d'adenomes hipofisaris ha donat com a resultat que no hi ha diferències significatives en el grau d'exèresi i les complicacions. Sí que s'han trobat diferències significatives a favor de l'endoscòpia en la funció hormonal postoperatòria incloent tots els pacient i en l'estat final dels pacients (més vius sense malaltia).

Segons la grandària de l'adenoma, s'han obtingut millors resultats en el grup de macroadenomes operats per endoscopi comparat amb els operats amb microscopi en la variable estat final amb diferències estadísticament significatives.

En el subgrup de pacients amb adenomes funcionants no s'han trobat diferències estadísticament significatives.

LIMITACIONES

LIMITACIONS

S'han dividit en varis apartats les limitacions d'aquest treball

Naturalesa retrospectiva d'una de les poblacions d'estudi

Una de les limitacions d'aquest treball d'investigació és que una de les sèries que s'han utilitzat per fer la comparació de tècniques (la cirurgia amb microscopi), les dades s'han recollit de forma retrospectiva. L'altre sèrie per comparar, la dels adenomes operats amb endoscop, es van recollir de forma prospectiva. Els estudis retrospectius sempre tenen un biaix inherent a aquest tipus d'estudi.

Tamany de la mostra

El total de pacients juntant els dos grups són 123. Totes dues tècniques han demostrat bons resultats amb un percentatge baix de complicacions, per la qual cosa, és possible que la mostra no sigui el suficientment gran per poder demostrar petites diferències. Això ha quedat palès quan es formen subgrups sobretot amb els adenomes funcionants on es pot veure que hi ha una tendència però el número és insuficient per demostrar cap diferència.

Biaix de selecció

En el grup de tècnica amb microscopi, es varen excloure tots aquells adenomes funcionants que no eren productors de GH o ACTH. Encara que la resta eren menys freqüents en ambdues sèries, això suposa un biaix de selecció, encara que personalment no considerem que això pugui alterar els nostres resultats.

Hetereogeneïtat de la mostra

En el grup endoscòpic hi ha més pacients que presenten un estat hormonal de panhipopituitarisme. Aquesta estat previ a la cirurgia pot condicionar a que hi hagin millors resultats a nivell de funció hormonal postoperatòria. El fet de que en el grup endoscòpic hi hagués més cirurgies de recidiva i una

població més gran d'edat podria condicionar un major percentatge de complicacions respecte al grup microquirúrgic.

Diferents cirurgians per ambdues tècniques

Els cirurgians que van operar els adenomes via microscòpica no són els mateixos que els que van operar per via endoscòpica. Hi ha diferències metodològiques entre els cirurgians respecte al tractament de l'adenoma. Per exemple, en el grup microscòpic s'utilitza un injert de greix més sellants de fibrina en els casos de fístula de LCR mentre que al grup endoscòpic s'utilitza a més del greix un penjoll vascularitzat nasoseptal. L'expertesa dels cirurgians és un factor a tenir en compte. A la sèrie amb microscopi els cirurgians un dels cirurgians (FBJ) portava més de 200 operacions d'adenoma hipofisari per via microscòpica. Els cirurgians per via endoscòpica van fer la corba d'aprenentatge als primers anys de la utilització de l'endoscop i està clarament definit a la literatura com que hi ha una clara relació entre l'expertesa i els resultats (10,32).

Temps de seguiment

El temps de seguiment és només d'un any. Els adenomes han de ser controlats per molts anys perquè s'ha vist que tenen una recurrència prou alta en estudis de més llarg seguiment (70). És possible que amb un temps de seguiment més gran puguin haver més diferències entre una tècnica i una altra.

RESUM

RESUM

La cirurgia transesfenoïdal tradicional amb microscopi i la cirurgia endoscòpica transesfenoïdal són dues tècniques utilitzades per l'exèresi d'adenomes hipofisaris que han demostrat molt bons resultats en grau d'exèresi, funció hormonal postoperatòria i complicacions. No s'ha realitzat cap assaig clínic amb grau d'evidència I que demostrï que una tècnica és superior a una altra.

Realitzem un estudi comparatiu entre una sèrie retrospectiva de 63 pacients amb adenomes hipofisaris operats per via transesfenoïdal amb microscòpi amb una sèrie prospectiva de 60 pacients operats per via endoscòpica transesfenoïdal.

L'estudi comparatiu sobre el grau d'exèresi segons la tècnica s'han observat uns resultats favorables per la cirurgia endoscòpica versus cirurgia amb microscopi però que no arriben a ser estadísticament significatius.

Els resultats obtinguts quan s'analitza la funció hormonal postoperatòria són similars entre les dues tècniques si comparem només els adenomes funcionants. Quan s'analitzen els resultats incloent a tots els pacients, s'ha obtingut un millor estat hormonal en els pacients operats amb endoscop comparat amb els operats amb microscopi. Aquests resultats s'han de considerar amb prudència donat que els dos grups no són del tot homogenis, destacant que en el grup d'endoscop hi ha més pacients amb una situació de hipo/panhipopituitarisme preoperatòria que els del grup de microscopi.

L'estat final del pacient a l'any de la cirurgia va mostrar uns resultats superiors en la cirurgia amb endoscop respecte a la cirurgia amb microscopi. En el grup endoscòpic es van trobar més vius sense malaltia que al grup microquirúrgic, siguent aquestes diferències estadísticament significatives.

Respecte a les complicacions al mes i a l'any els resultats són similars sense poder demostrar la superioritat d'una tècnica sobre l'altre en cap de les variables estudiades. Destaca una major incidència de fistulas de LCR no significativa en el grup d'endoscòpia que podria estar relacionat amb la corba d'aprenentatge de la tècnica per part dels cirurgians. L'aparició d'una hipoproducció d'hormona va ser més freqüent en el grup microquirúrgic respecte al grup endoscòpic sense arribar a diferències significatives. Aquesta troballa es podria explicar per una major visualització del tumor per la tècnica endoscòpica que pot significar una major conservació del teixit funcional normal de la hipòfisi però també podria estar relacionat amb el major percentatge de hipo/panhipopituitarisme preoperatori al grup endoscòpic.

L'anàlisi del resultat de la tècnica segons la grandària dels adenomes, ja siguin microadenomes o macroadenomes, van donar uns resultats favorables de l'endoscòpia en quant a grau d'exèresi i millora hormonal sense arribar a ser estadísticament significatius. La comparació de l'estat final a l'any de la cirurgia es troben uns resultats estadísticament significatius a favor de l'endoscòpia en els macroadenomes. Respecte a les complicacions, encara que hi ha diferències en números absoluts en els percentatges d'aparició de certes complicacions, aquestes diferències no arriben a la significació estadística.

En el subgrup de pacients amb adenomes funcionants, les variables grau d'exèresi, funció hormonal postoperatoria i taxa de complicacions al mes i a l'any no s'han trobat diferències estadísticament significatives. Destaca una diferència crua entre els percentatges de grau d'exèresi i funció hormonal favorable a la cirurgia endoscòpica però probablement hi ha un problema del tamany de la mostra per demostrar que aquesta diferència sigui significativa.

Aquest estudi recolça en part les troballes publicades per altres articles on sembla que la cirurgia endoscòpica dels adenomes hipofisaris és superior a la cirurgia amb microscopi en alguns aspectes. Al nostre estudi s'han trobat

diferències significatives en la funció hormonal postoperatòria i l'estat final a l'any de la cirurgia. Per aconseguir una evidència grau IA que demostrï que la cirurgia endoscòpica obté millors resultats que la cirurgia amb microscopi seria necessari un assaig clínic randomitzat amb un tamany de mostra gran, suficient per demostrar unes diferències significatives entre dues tècniques que tenen uns resultats en generals bons amb baixa taxa de complicacions.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd R V., et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2003;14:25-39.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-82.
4. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C, Parent AD, Laws ER, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33:610-8.
5. Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR. Transcranial Surgery for Pituitary Adenomas. *Oper Neurosurg*. 2005;57:168-75.
6. 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(8):843-9.
7. Gondim JA, Schops M, De Almeida JPC, De Albuquerque LAF, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 2010;13(1):68-77.
8. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg*. 1997;87(1):44-51.
9. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002;45(4):193-200.
10. Duz B, Harman F, Secer HI, Bolu E, Gonul E. Transsphenoidal approaches to the pituitary: A progression in experience in a single centre. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(11):1133-8.
11. Ciric I. Transphenoidal microsurgery. *Neurosurgery*. 2002;51(1):161-9.
12. Grosvenor AE, Laws ER. The evolution of extracranial approaches to the pituitary and anterior skull base. *Pituitary* 2008;11:337-45.
13. Laws ER, Barkhoudarian G. The transition from microscopic to endoscopic transsphenoidal surgery: The experience at brigham and women's hospital. *World Neurosurgery* 2014;82(6 Suppl):S152-4.
14. Cavallo LM, Dal Fabbro M, Jalalod'din H, Messina A, Esposito I, Esposito F, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Before scrubbing in: tips and tricks. *Surg Neurol*. 2007;67(4):342-7.
15. Tabaee A, Anand VK, Barron Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. Vol. 111, *Journal of Neurosurgery* 2009;111:545-54.
16. Berker M, Hazer DB, Yü cel T, Gürlek A, Cila A, Aldur M, et al.

- Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: Analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15(3):288-300.
17. Armengot M, Gallego JM, Gomez MJ, Barcia JA, Basterra J, Barcia C. Abordajes transesfenoidales endoscopicos de los adenomas hipofisarios: una revision critica de nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62(1):25-30.
 18. Gaillard S. The transition from microscopic to endoscopic transsphenoidal surgery in high-caseload neurosurgical centers: The experience of foch hospital. *World Neurosurgery*. 2014;82(6 Suppl):S116-20.
 19. Higgins TS, Courtemanche C, Karakla D, Strasnick B, Singh RV, Koen JL, et al. Analysis of transnasal endoscopic versus transseptal microscopic approach for excision of pituitary tumors. *Am J Rhinol*. 2008;22(6):649-52.
 20. Karppinen A, Kivipelto L, Vehkavaara S, Ritvonen E, Tikkanen E, Kivisaari R, et al. Transition from Microscopic to Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Nonfunctional Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2015;84(1):48-57.
 21. Levi V, Bertani GA, Guastella C, Zavanone L, Rampini, Caroli MAR, et al. Microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: analysis of surgical safety in 221 consecutive patients. *Clin Otorlaryngol* 2016;(Epub ahead of print)
 22. Razak A a, Horridge M, Connolly DJ, Warren DJ, Mirza S, Muraleedharan V, et al. Comparison of endoscopic and microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: early results in a single centre. *Br J Neurosurg*. 2013;27(1):40-3.
 23. Graham SM, Iseli TA, Karnell LH, Clinger JD, Hitchon PW, Greenlee JDW. Endoscopic approach for pituitary surgery improves rhinologic outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(9):630-5.
 24. Kahilogullari G, Beton S, Al-Beyati ESM, Kantarcioglu O, Bozkurt M, Kantarcioglu E, et al. Olfactory functions after transsphenoidal pituitary surgery: Endoscopic versus microscopic approach. *Laryngoscope*. 2013;123(9):2112-9.
 25. Karabatsou K, O'Kelly C, Ganna A, Dehdashti AR, Gentili F. Outcomes and quality of life assessment in patients undergoing endoscopic surgery for pituitary adenomas. *Br J Neurosurg* 2008;22(5):630-5.
 26. Hong SD, Nam DH, Seol HJ, Choi NY, Kim HY, Chung SK, et al. Endoscopic binostril versus transnasal transseptal microscopic pituitary surgery: Sinonasal quality of life and olfactory function. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(3):221-5.
 27. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *En: Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):240-8.
 28. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F: Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series.

- Neurosurgery 2008;62(5):1006-17.
29. Zaidi HA, Awad A-W, Bohl MA, Chapple K, Knecht L, Jahnke H, et al. 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;124(3):596-604).
 30. O'Malley BW, Grady MS, Gabel BC, Cohen M a, Heuer GG, Pisapia J, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: single-surgeon experience and the learning curve. *Neurosurg Focus.* 2008;25(6):E10.
 31. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E, Material C. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2002;97(2):293-8.
 32. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40(2):225-37.
 33. Halvorsen H, Ramm-Petersen J, Josefsen R, Ronning P, Reinlie S, Meling T, et al. Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: A consecutive series of 506 procedures. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(3):441-9.
 34. Ciric I, Zhao JC, Du H, Findling JW, Molitch ME, Weiss RE, et al. Transsphenoidal surgery for cushing disease: Experience with 136 patients. *Neurosurgery.* 2012;70(1):70-80.
 35. Erturk E, Tuncel E, Kiyici S, Ersoy C, Duran C, Imamoglu S. Outcome of surgery for acromegaly performed by different surgeons: Importance of surgical experience. *Pituitary.* 2005;8(2):93-7.
 36. Van Bunderen CC, Van Varsseveld NC, Baayen JC, Van Furth WR, Aliaga ES, Hazewinkel MJ, et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: Patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. *Pituitary.* 2013;16(2):158-67.
 37. Hofstetter CP, Mannaa RH, Mubita L, Anand VK, Kennedy JW, Dehdashti AR, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2010;29(4):E6.
 38. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary* 2012;15:150-9.
 39. Messerer M, Carlos De Battista J, Raverot G, Kassis S, Dubourg J, Lapras V, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal Personal experience and review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2011;30(4):E11.
 40. Dallapiazza R, Bond AE, Grober Y, Louis RG, Payne SC, Oldfield EH,

- et al. Retrospective analysis of a concurrent series of microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgeries for Knosp Grades 0-2 nonfunctioning pituitary macroadenomas at a single institution. *J Neurosurg*. 2014;121(3):511-7.
41. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2015;29(6):1270-80.
 42. Bastos RVS, Silva CMDM, Tagliarini JV, Zanini MA, Romero FR, Boguszewski CL, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):411-19.
 43. Gao Y, Zhong C, Wang Y, Xu S, Guo Y, Dai C, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):94.
 44. Goudakos JK, Markou KD, Georgalas C. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2011;36:212-20.
 45. Deklotz TR, Chia SH, Lu W, Makambi KH, Aulisi E, Deeb Z. Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery. *Laryngoscope*. 2012;122(3):511-8.
 46. Jain a K, Gupta a K, Pathak a, Bhansali a, Bapuraj JR. Excision of pituitary adenomas: randomized comparison of surgical modalities. *Br J Neurosurg*. 2007;21:328-31.
 47. Rotenberg B, Tam S, Ryu WHA, Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: A systematic review. Vol. 120, *Laryngoscope*. 2010. 1292-7.
 48. Simal-Julian JA, Miranda-Lloret P, Pancucci G, Evangelista-Zamora R, Perez-Borreda P, Sanromán Alvarez P, et al. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery. *Neurocirugia*. 2014;25(4):170-8.
 49. Rudmik L, Starreveld YP, Vandergrift WA, Banglawala SM, Soler ZM. Cost-effectiveness of the endoscopic versus microscopic approach for pituitary adenoma resection. *Laryngoscope*. 2015;125(1):16-24.
 50. Aulinas A, Colom C, Ybarra J, Munoz F, Tresserras P, Resmini E, et al. Immediate and delayed postoperative morbidity in functional and non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2012;15(3):380-5.
 51. Cavallo LM, Solari D, Esposito F, Cappabianca P. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(12):2251-6.
 52. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope*. 2006;116:1882-6.
 53. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9.

54. Senra Varela, Avelino; Senra Varela M. La Tesis Doctoral de Medicina. Díaz de Sa. 2008.
55. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. En: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. 3141-8.
56. Mortini P. Cons: endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery is not superior to microscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. Endocrine 2014;47(2):415-20.
57. Oldfield EH, Jane Jr JA. Endoscopic versus microscopic pituitary surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(8)827.
58. Schaberg MR, Anand VK, Schwartz TH, Cobb W. Microscopic versus endoscopic transnasal pituitary surgery. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(1):8-14.
59. Kassam A, Prevedello DM, Carrau LR, Snyderman CH, Thomas A, Gardner P et al.: Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. Journal of Neurosurgery 2008;114:1544-68.
60. Jahangiri A, Wagner BS, Won Han S, Zygourakis CC, Han SJ, Tran MT et al.: Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations. Journal of Neurosurgery 2014;121:67-74.
61. Strychowsky J, Nayan S, Reddy K, Farrokhyar F, Sommer D. Purely endoscopic transsphenoidal surgery versus traditional microsurgery for resection of pituitary adenomas: Systematic review. Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2011;40:175-85.
62. Cheng R-X, Tian H-L, Gao W-W, Li Z-Q. A comparison between endoscopic trans-sphenoidal surgery and traditional trans-sphenoidal microsurgery for functioning pituitary adenomas. J Int Med Res. 2011;39(5):1985-93.
63. D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K, Velkeniers B. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas. Surg Neurol. octubre de 2009;72(4):336-40.
64. J.-H. C, K.-S. L, S.-S. J, J.-H. C, Y.-K. H. Endocrine outcome of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in functioning pituitary adenomas. J Korean Neurosurg Soc. 2008;44(3):151-5.
65. Casler JD, Doolittle AM, Mair E a. Endoscopic surgery of the anterior skull base. Laryngoscope. 2005;115(1):16-24.
66. Atkinson JLD, Young WFJ, Meyer FB, Davis DH, Nippoldt TB, Erickson D, et al. Sublabial transseptal vs transnasal combined endoscopic microsurgery in patients with Cushing disease and MRI-depicted microadenomas. Mayo Clin Proc. 2008;83(5):550-3.
67. Sheehan MT, Atkinson JL, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB. Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. Mayo Clin Proc. 1999;74(7):661-70.
68. Cappabianca P, Alfieri a, Colao a, Ferone D, Lombardi G, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. Skull Base

- Surg. 1999;9(2):109-17.
69. Enseñat J, Quesada JL, Aparicio J, Pàmies C, Barber X, Topczewski T, et al. [Prospective comparative study on 50 patients between microsurgical sublabial transsphenoidal approach and endoscopic endonasal transsphenoidal approach] . Neurocirugía (Asturias, Spain) . 2009;20:335-44.
 70. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER, Jane JA. Long-term results of Endonasal Endoscopic Transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary Macroadenomas. Neurosurgery. 2015;76(1):42-52.
 71. Han ZL, He DS, Mao ZG, Wang HJ. Cerebrospinal fluid rhinorrhea following trans-sphenoidal pituitary macroadenoma surgery: Experience from 592 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(6):570-9.
 72. O 'malley BW, Grady MS, Gabel BC, Cohen MA, Heuer GG, Pisapia J, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: single-surgeon experience and the learning curve. Neurosurg Focus. 2008;25.
 73. Koc K, Kenan K, Anik I, Ihsan A, Ozdamar D, Dilek O, et al. The learning curve in endoscopic pituitary surgery and our experience. Neurosurg Rev. 2006;29(4):298-305; discussion 305.
 74. Leach P, Abou-Zeid AH, Kearney T, Davis J, Trainer PJ, Gnanalingham KK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: Evidence of an operative learning curve. Neurosurgery 2010;67(5):1205-12.
 75. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(1):86-91.
 76. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical «cure». Eur J Endocrinol. 2005;152(3):379-87.
 77. Campbell PG, Kenning E, Andrews DW, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Outcomes after purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas. Neurosurgical focus 2010;29(4):E5.
 78. Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Chacko AG. Endocrinological outcomes following endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery in 113 patients with acromegaly. Clin Neurol Neurosurg. 2014;126:190-5.
 79. Starke RM, Raper DMS, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: Outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3190-8.
 80. Netea-Maier RT, van Lindert EJ, den Heijer M, van der Eerden A, Pieters GFFM, Sweep CGJ, et al. Transsphenoidal pituitary surgery via the endoscopic technique: Results in 35 consecutive patients with Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2006;154(5):675-84.
 81. Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Mani S, Hesargatta AS, Chacko AG. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for functional pituitary

- adenomas: outcomes with Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(1):77-86.
82. Wagenmakers MAEM, Boogaarts HD, Roerink SHPP, Timmers HJLM, Stikkelbroeck NMML, Smit JWA, et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: A good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):329-37.
 83. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol*. 2002;56(1):25-31.
 84. Fathalla H, Cusimano MD, Di Ieva A, Lee J, Alsharif O, Goguen J, et al. Endoscopic versus microscopic approach for surgical treatment of acromegaly. *Neurosurg Rev* 2015;38(3):541-8.