



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ -
ВАРНА**

КАТЕДРА „НЕВРОХИРУРГИЯ И УНГ БОЛЕСТИ“

Д-р Мартин Николаев Мойнов

**НЕВРОНАВИГИРАНА ТЪНКОИГЛЕНА
БИОПСИЯ В КРАНИАЛНАТА
НЕВРОХИРУРГИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност: неврохирургия

Научен ръководител:

Проф. Д-р Явор Петков Енчев, д.м.н.

Варна, 2022г.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“- ВАРНА
КАТЕДРА „НЕВРОХИРУРГИЯ И УНГ БОЛЕСТИ“**

Д-р Мартин Николаев Мойнов

**НЕВРОНАВИГИРАНА ТЪНКОИГЛЕНА
БИОПСИЯ В КРАНИАЛНАТА
НЕВРОХИРУРГИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд
За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
Научна специалност: неврохирургия

Научен ръководител:
Проф. Д-р Явор Петков Енчев, д.м.н.

Варна, 2022г.

Дисертационният труд е написан върху 173 стандартни машинописни страници и е онагледен с 135 фигури, 71 таблици и 1 уравнение. Библиографията обхваща 260 литературни източника. Публикациите свързани с дисертационния труд са 4.

Докторантът работи като специалист в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“, гр. Варна и като асистент в Катедра „Неврохирургия и УНГ болести“ при Факултет „Медицина“, Медицински университет- Варна.

Рецензенти

Проф. Д-р Христо Цеков Цеков д.м.

Доц. Д-р Тони Данков Аврамов д.м

Научно жури

Председател

Доц. Д-р Тони Данков Аврамов д.м.

Членове

Проф. Д-р Христо Цеков Цеков д.м.

Доц. Владимир Стефанов Наков д.м.

Доц. Радослав Йосифов Георгиев д.м.

Доц. Д-р Тодор Пенчев Шамов д.м.

На 27.06.2022 от 15:00 часа онлайн в платформата webex ще се проведе открито заседание на Научното жури за защита на дисертационния труд.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на Медицински Университет – Варна: <http://www.mu-varna.bg>

СЪДЪРЖАНИЕ

УВОД.....	7
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	9
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	10
РЕЗУЛТАТИ.....	38
ДИСКУСИЯ.....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
ИЗВОДИ.....	78
ПРИНОСИ.....	79
ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	80

Изказвам благодарност на Проф. Д-р Явор Енчев д.м.н. и на целия екип на Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“, гр. Варна без чието съдействие осъществяването на това изследване би било невъзможно.

Благодаря на колектива на Катедрата по неврохирургия и УНГ болести на Медицински Университет- Варна, за аргументираната конструктивна критика и препоръки.

Благодаря на Доц. С. Николова д.м. за професионалната статистическа обработка на данните в дисертационния труд.

Благодаря на ръководството на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна и на ръководството на Медицински Университет - Варна за оказаната подкрепа при осъществяването на настоящото изследване.

УВОД

За провеждане на съвременно онкологично лечение на пациенти със злокачествено новообразувание на главния мозък се изисква точна хистопатологична диагноза (McGirt et al. 2005). Откритата хирургия приложена за хистологична верификация на супратенториално разположени интрааксиални лезии често се асоциира с висок постоперативен морбидитет (Hervey-Jumper et al. 2016). Съществува опасност от засягане на функционално значими зони, особено при пациенти, при които хистологичната верификация е съчетана с радикална хирургия (Aker et al. 2005). Съвременната неврохирургична практика е насочена към възможностите на мининвазивната хирургия (Ganslandt et al. 2021).

Невронавигираната (безрамкова) биопсия е вид високотехнологична мининвазивна хирургия, която позволява планиране и подбор на една или няколко работни траектори, избягване на функционално значими зони, локализиране и проследяване на игловия биопсичен прозорец в реално време, контрол на дълбочината и посоката на взимане на биологичен материал за хистологично изследване (Aker et al. 2005, Enchev 2009).

Основни предимствата на безрамковата хирургия включват: визуализация в реално време на оперативните цели, високо качество на 3Д образите, липса на необходимост от ригидна рамка позволявайки висока степен на гъвкавост на оперативната техника, по отношение на безопасност, време и разходи, в сравнение с класическата рамкова стереотактична хирургия (Price et Dorward 2003, Dhawan et al. 2019).

Основен недостатък на невронавигираната хирургия е фактът, че се базира предимно на предоперативна образна информация. Този факт в комбинация с инвазивния характер на хирургичните интервенции води до проблема „мозъчно изместване“ (brain shift). Съществуват практически мерки, които водят до редуцирането на този проблем, като фактори за намаляване на мозъчното изместване са оптимално позициониране на пациента, запазване цялостта на вентрикулната система, кратка продължителност на оперативната интервенция и интраоперативно осъвременяване на образната информация с помощта на ултразвук, МРТ или КТ (Енчев 2006).

В литературата има ограничен брой проучвания свързани с оценка на ефикасността и точността на тази невронавигирана техника, като липсва и стандартизиран биопсичен протокол позволяващ обективен сравнителен анализ на оперативните резултати (Dhawan et al. 2019).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Анализ и обобщение на натрупания опит с невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални интрааксиални лезии, с оглед оптимизиране приложението на миниинвазивната невронавигирана техника за диагностика и лечение. Въз основа на получените резултати да се формулира и въведе хирургичен алгоритъм за приложение на невронавигирана иглена биопсия и оценка ефекта от приложението му в рутинната практика на Клиниката по неврохирургия на Университетска болница „Св. Марина“ гр. Варна.

2. Задачи

1. Да се проследят и обобщят резултатите от невронавигираните иглени биопсични интервенции при пациенти със супратенториално разположени интрапаренхимни лезии.
2. Да се направи критичен сравнителен анализ на собствените резултати с тези на други автори.
3. На базата на обстоен литературен обзор на съществуващата специализирана литература, да се формулират индикации за приложение на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални интракраниални лезии.
4. Да се анализират усложненията и техническите трудности на невронавигираната безрамкова хирургична техника и да се набележат насоки за намаляването им.
5. Да се прецени ефективността на процедурата и свързаните с нея рискове.
6. Да се разработи протокол за невронавигирана иглена биопсия.
7. Да се осъществи обучение на лекарския неврохирургичен екип на Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“, за същността, целите и употребата на протокол за невронавигирана иглена биопсия при пациенти с интракраниални лезии.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Характер на проучването

Характерът на изследването е ретроспективен: анализира се медицинската документация на пациенти със супратенториално разположени интрааксиални лезии, провели оперативно лечение в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св.Марина“.

Включващи критерии:

- Интервенции под обща анестезия
- Хирургична техника с невронавигирана безрамкова биопсия
- Период януари 2019 година – декември 2021 година

Включиха се 15 случая с проведена изолирана биопсия на супратенториални интрааксиални лезии и 25 случая с проведена биопсия с последваща открита ексцизия на супратенториални интрааксиални лезии. Общо 40 пациенти с 50 диагностицирани интракраниални лезии.

За „успешни“ биопсии се приеха биопсичните процедури довели до дефинитивна интраоперативна патологохистологична диагноза. За „неуспешни“ биопсии се приеха интервенции довели до интраоперативна хистологична диагноза включваща глиоза, енцефалит или нормална мозъчна тъкан.

2. Клинична популация

В изследването се включиха общо 40 пациенти: 20 жени и 20 мъже (Фиг. 1).

Пациентите се разпределиха в две групи: 15 пациенти с изолирана биопсия и 25 пациенти с биопсия и последваща ексцизия (Табл. 1).

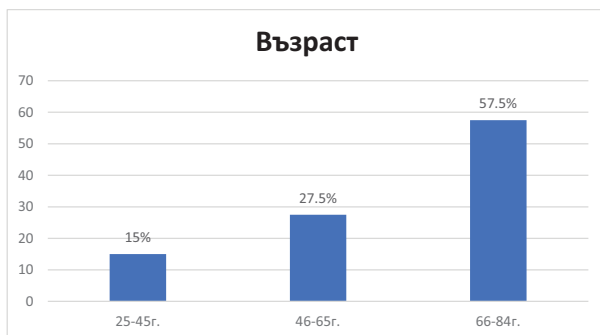
Табл. 1.* *Разпределение на пациентите в група с изолирана биопсия и група с биопсия съчетана с ексцизия.*

Fisher's exact test=2.67, p=0.102		Биопсична интервенция		Общо
пол		Изолирана биопсия	Биопсия с ексцизия	
Мъже	N	5	15	20
	%	33.3%	60.0%	50.0%
Жени	N	10	10	20
	%	66.7%	40.0%	50.0%
Общо	N	15	25	40
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Средната възраст на пациентите в групата на пациентите с изолирана биопсия е 59.1 години при стандартно отклонение 16.4, а при групата пациенти с биопсия и ексцизия е 64.2 години при стандартно отклонение 13.7 (Табл. 2, Фиг. 1).

Табл. 2.* *Възраст на пациентите в изследваните групи.*

	бр	Ср.аритм	медиана	Стнд.откл.	Стнд.грешка
Биопсия	15	59.1	67.0	16.4	4.23
Биопсия и ексцизия	25	64.2	67.0	13.7	2.74

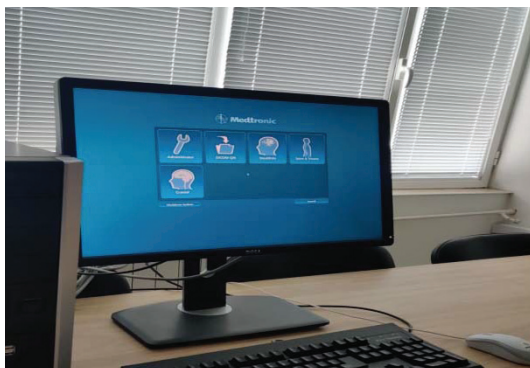


Фиг. 1.* *Процентно разпределение на пациентите спрямо възрастова граница 45 и 65 години.*

3. МЕТОДИ

3.1. Апаратура

За всички интервенции в изследването се използва планировъчна система разположена в стационара извън операционната зала позволяваща разглеждане на образния материал и внимателно планиране на биопсичните цели и оперативния достъп. (Фиг. 2)



Фиг. 2.* Планировъчна система Medtronic ® Planning Stealthstation S7.

Интраоперативно се използва невронавигационна система Medtronic® Stealthstation S7 с актуална софтуерна версия 3.1.2. (Фиг. 3)



Фиг. 3.** Невронавигационен апарат Medtronic ® Stealthstation S7, използващ инфрачервена камера и референтна рамка и сонда с пасивни сфери за навигация (BVM StealthStation 2021).

Използва се стандартния навигационен сет от инструменти за работа с навигационния апарат Medtronic® Stealthstation S7 включващ референтна рамка (Фиг. 4), артикулационно рамо (Фиг. 5) и пасивна сонда (Фиг. 6).



Фиг. 4.* Референтна рамка (reference frame).



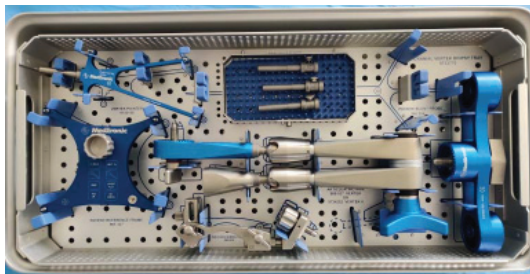
Фиг. 5.* Артикулационно рамо (articulating arm).



Фиг. 6.* Пасивна сонда (passive blunt probe).

За провеждане на биопсичната интервенция се използва краниален биопсичен сет Cranial Vertek® Passive Biopsy tray (Фиг. 7) съдържащ

двойна звезда за закрепяне към Mayfield клампа (Фиг. 8), второ артикулационно рамо (Фиг. 9), устройство за прецизно насочване (Фиг. 10), Vertek показалец (Фиг. 11), редуционни тръби (Фиг. 12).



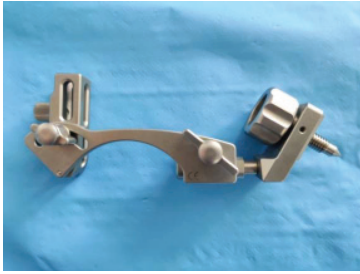
Фиг. 7.* *Cranial Vertek® Passive Biopsy tray.*



Фиг. 8.* *Двойна звезда (dual starburst) за закрепяне към Mayfield клампа.*



Фиг. 9.** *Второ артикулационно рамо (articulating arm).*



Фиг. 10.* Устройство за прецизно насочване (*precision aiming device*).



Фиг. 11.* Vertek показалец (*pointer*).



Фиг. 12.* Редукционни тръби (*reducing tubes*) с размери 1.9 мм, 2.2 мм и 2.6 мм. В настоящото изследване за всички интервенции се използва редуционната тръба с размер 2.2 мм.

Биопсичните процедури се извършва чрез пасивна биопсична игла на Medtronic: Канюлирана игла тип Nashold с диаметър 2.2 мм, заоблен връх и странично разположен 9.5 x 1.2 мм биопсичен прозорец разположен на 2 мм от върха на иглата. Иглата е проектирана за да отдели ядро със запазена цитоархитектоника за по-точно патологохистологично изследване (Фиг. 13). Канюлите на биопсичната игла са маркирани с цел разпознаване посоката на биопсичния прозорец. При завъртане на маркираната вътрешна канюла биопсичния прозорец се отваря (Фиг. 14).



Фиг. 13.* Пасивна биопсична игла Medtronic.



Фиг. 14.* Отбелязани вътрешна и външна канюла, пасивни сфери, стопер за фиксация на точна дължина на биопсичната траектория и големина на биопсичния прозорец на пасивната биопсична игла на Medtronic.

3.2. Оперативна техника

Предоперативна подготовка

Предоперативната подготовка на хоспитализираните пациенти за провеждане на биопсична интервенция включва стандартни параклинични изследвания, ЕКГ и консултация със специалист по Кардиология и Анестезиология. Потвърждава се актуалността и качеството на предоперативните образни изследвания. Спира се осмотичната дехидратираща терапия с цел намаляване на изместването на мозъка. Попълва се конвенционален предоперативен чеклист за краниална интервенция.

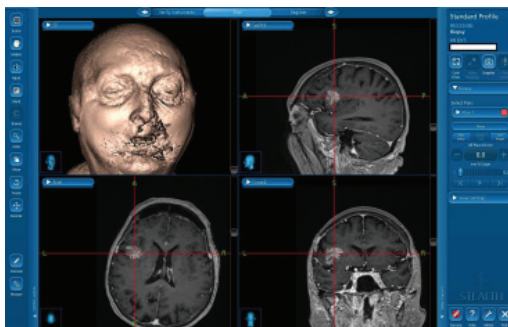
Планиране

Предоперативните контрастни образни изследвания се зареждат в невронавигационна планировъчна система чрез CD, DICOM USB

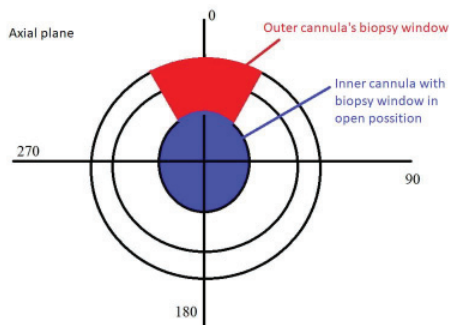
трансфер, или директен DICOM трансфер от вътрешната болнична PACS система.

Планиране на оперативната целева точка

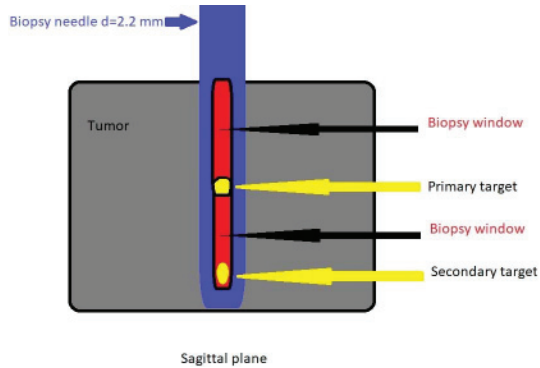
За оптимална оперативна цел се приема средна точка на интрапаренхимната лезия (Фиг. 15). Планира се възможност за набавяне на биопсичен материал от лезията на 360 градуса в аксиален план (Фиг.16) и в рамките на 1-1.5 биопсични прозореца в сагитален план (Фиг. 17).



Фиг. 15.* Селектиране на средна точка на интрапаренхимната лезия в трите проекции.



Фиг. 16.* Схематично представяне на канюлираната биопсична игла в аксиален план с вътрешна и външна канюла в позиция на отворен биопсичен прозорец. Ротация на външната канюла насочва биопсичния прозорец в позиция на 0, 90, 180 и 270 градуса в аксиален план. Ротация на вътрешната канюла позволява отваряне и затваряне на биопсичния прозорец.



Фиг. 17.* Схематично представяне на канюлирана биопсична игла в сагитален план. Планират се целеви точки в средата на туморната формация, като според размера на лезията се планира и дистална целева точка в същата траектория, в близост до границите на формацията, в рамките на 1-1.5 биопсични прозореца разстояние.

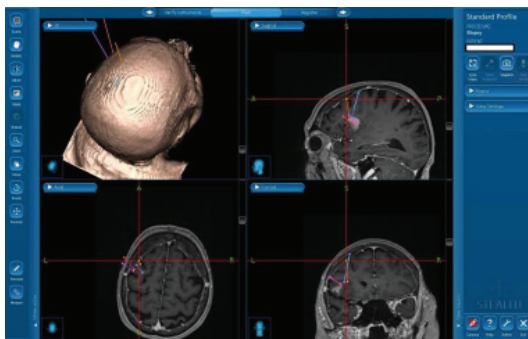
При наличие на повече от една лезия се взима в предвид най-дългата ос на туморната формация. Целите се планират така, че при възможност да бъдат достъпни в една траектория.

Планиране на точката за достъп по черенния конвекситет

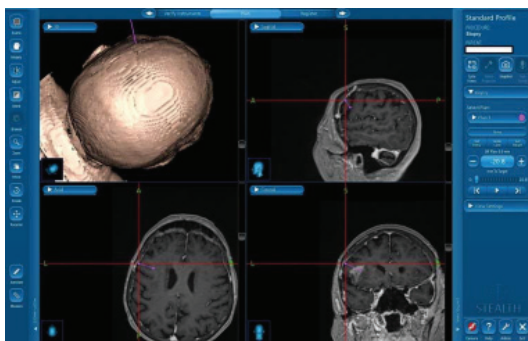
Оптималната точка за достъп е най-близкото безопасно разстояние до интрапаренхимната лезия. Внимание се отделя да не бъдат засегнати функционално значими зони, паренхимни съдови структури, сулкуси (засягане на разположени в тях съдови структури), вентрикули (повишен риск от мозъчно изместване), като се оценява и регионалното кръвообръщение и мас ефект на интрапаренхимната лезия.

Планират се поне три траектории (Фиг. 18), като след обсъждане от лекарския колектив се селектира оптимална траектория.

Създаденият оперативен план се зарежда в оперативната невронавигационна система (Фиг. 19).



Фиг. 18.* *Планиране на три траектории, които да бъдат обсъдени на обща клинична конференция.*



Фиг. 19.* *Селектира се оптимална работна траектория и работния план се зарежда в оперативната навигационна система.*

3.3. Хирургична интервенция

Позициониране на пациента

Пациентът се привежда в обща анестезия с се позиционира се на операционната маса с глава фиксирана в клампа на Mayfield (Фиг. 20). Двойната звезда от сета Vertek се прикрепя към клампата. Осигурява се свободен коридор между лицето на пациента, невронавигационната референтна звезда и оптичната камера (Фиг. 21 и Фиг. 22). Позицията

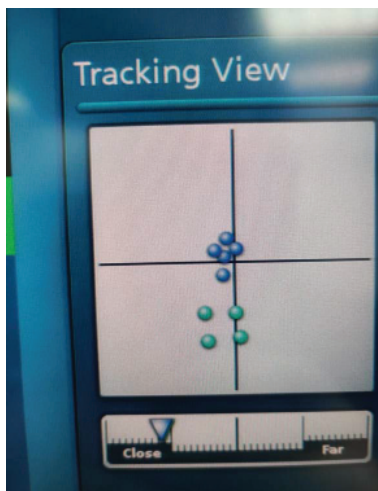
трябва да позволява най-висока точка да заеме точката на планирания достъп (Фиг. 23). Правилното позициониране осигурява условия за минимално изтичане на ликвор от оперативния достъп и минимално изместване на мозъка по време на интервенцията. По този начин рискът от грешка при навигирането до целта е сведен до минимум.



Фиг. 20.* Клампа на Mayfield с триточкова фиксация на главата на пациента осигуряваща стабилността необходима при работа с невронавигационната система. Двойната звезда от Vertek сега се прикрепя към клампата в нестерилни условия.



Фиг. 21.* Позициониране на пациента чрез осигуряване на свободен коридор между лицето на пациента, невронавигационната референтна звезда и оптичния локалайзър. Пасивната сонда се верифицира чрез поставянето на върха ѝ върху референтната звезда.



Фиг. 22.* Чрез оптичният локалайзър (референтна звезда с инфрачервени пасивни сфери) навигационната система проследява позицията на пасивната сонда и на референтната звезда в реално време.



Фиг. 23.* Позицията на пациента позволява най-висока точка да заеме точката на планирания достъп.

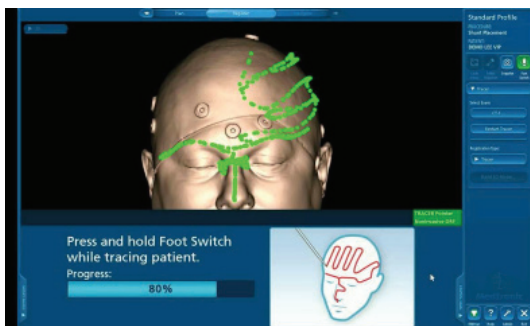
Регистрация

Процесът на регистрация позволява сливане на физическото

пространство на пациента с виртуалното образно пространство на навигационната система. Описани са различни регистрационни методи: Tracer® registration, Touch-n-Go registration, PointMerge® registration и автоматични регистрационни методи като StealthAiR® registration и O-arm® registration (BVM StealthStation 2021). В настоящото изследване е използвана Tracer® регистрация чрез комбинация както от ръчно селектиране на статични точки (Фиг. 24), така и от проследяване (surface tracing) на повече от 100 точки върху повърхностната анатомия на пациента (Фиг. 25), което води до сливане на физическото пространство на пациента и виртуалното 3D пространство на невронавигацията.



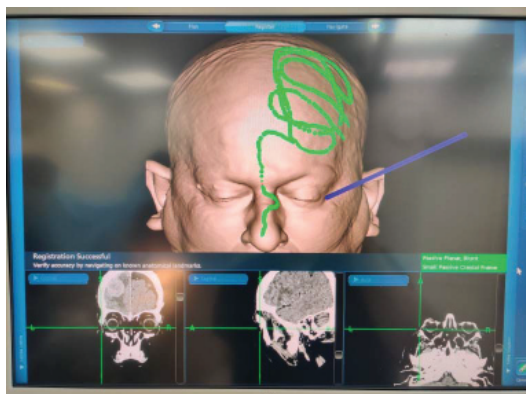
Фиг. 24.* Процесът на Tracer регистрация започва чрез посочване на статични точки по повърхностната анатомия на пациента.



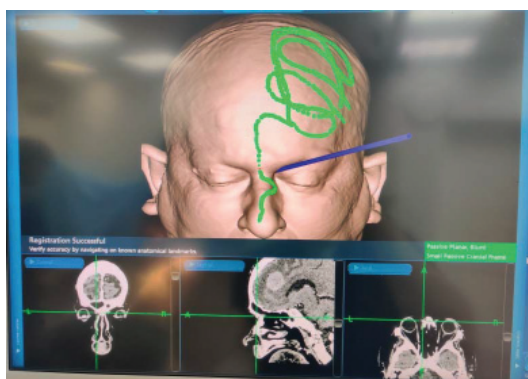
Фиг. 25.* Проследяване (surface tracing) на повече от 100 точки върху повърхностната анатомия на пациента води до сливане на физическото пространство на пациента и виртуалното 3D пространство на невронавигацията.

Верификация

Точността и прецизността се верифицират чрез анатомични ориентирни. Могат да се използват ориентирни като латерален (Фиг. 26) и медиален (Фиг. 27) очен кант, средна линия (Фиг. 28), мастоиден израстък, външен слухов проход, както и повърхностни репери от индивидуалната анатомия на пациента.



Фиг. 26.* Верификация чрез позициониране на пасивната сонда в областта на латералния очен кант.



Фиг. 27.* Верификация чрез позициониране на пасивната сонда в областта на латералния очен кант.



Фиг. 28.* *Верификация чрез позициониране на пасивната сонда по средна линия спрямо анатомията на пациента.*

Маркиране на точката за достъп и оперативния разрез

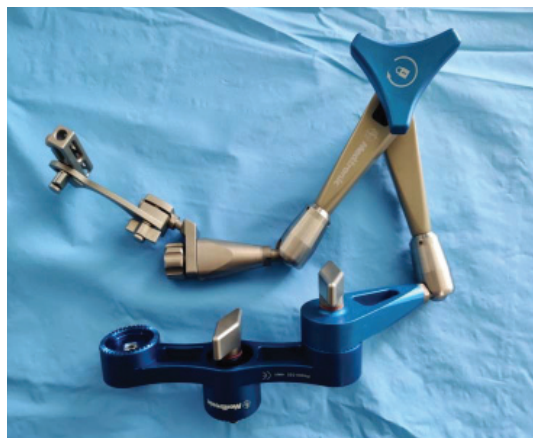
С помощта на пасивната сонда се маркира планираната точка на достъп (Фиг. 29). Разрезът на меки тъкани се планира така, че да позволява оформяне на кожно ламбо в случай на необходимост от провеждане на широка краниотомия с цел ексцизия на лезия или контрол на интрацеребрално кървене.



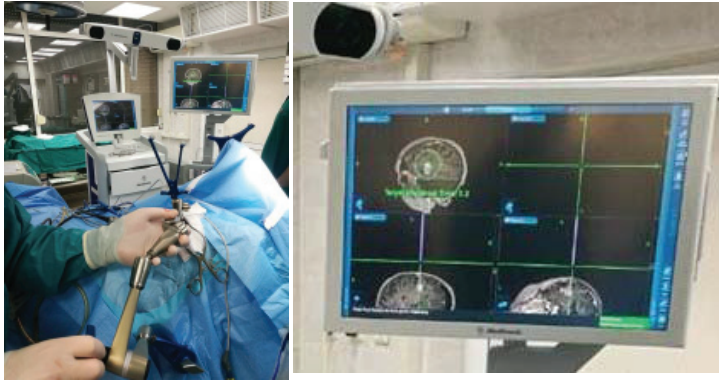
Фиг. 29.* *Маркиране на планираната точка на достъп. Прикрепената към клампата двойна звезда позволява прикрепяне на едно нестерилно артикулационно рамо за фиксация на референтната звезда и прикрепяне на второ стерилно артикулационно рамо за провеждане на биопсичната интервенция.*

Биопсия

Нестерилната референтна звезда се премахва от нестерилното артикулационно рамо. Щателно почистване на оперативното поле. Полето се застила със стерилни чаршафи. Поставя се стерилна референтна звезда. Стерилна пасивна сонда се използва за повторна верификация на оперативната точка на достъп. Продължава се с прав разрез на меки тъкани. Извършва се пунктиформна краниотомия. Прикрепя се стерилното артикулационното рамо и устройството за прецизно насочване от биопсичния сет Vertek към двойната звезда (Фиг. 30). Vertek показалеца се регистрира чрез референтната звезда, поставя се в устройството за прецизно насочване и се апроксимира над направената краниотомия. С помощта на насочващите индикатори които автоматично се осигуряват от навигационната система при поставянето на Vertek показалеца, траекторията до целта се верифицира с точност под 2 мм, което позволява окончателно фиксиране на устройството за прецизно насочване в позиция осигуряваща максимална точност (Фиг. 31).



Фиг. 30.* Прикрепяне на стерилното артикулационното рамо и устройството за прецизно насочване към двойната звезда.

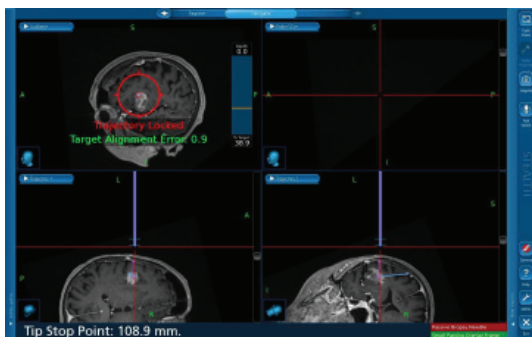


Фиг. 31.* С помощта на Vertek показалеца и насочващите индикатори осигурени от невронавигационната система, траекторията до целта се верифицира и устройството за прецизно насочване се фиксира при отклонение от целта (*target alignment error*) под 2 мм.

След фиксиране на артикулационното рамо и устройството за прецизно насочване с поставения в него Vertek показалец и линиране на планираната траектория в условие на минимално отклонение от целта (*target alignment error* < 2 mm) се преминава към заключване на траекторията чрез съвременно натискане на навигационния педал (Фиг. 32). При заключване на траекторията навигационната система автоматично изчислява и предоставя точната дължина при която биопсичната игла достига до планираната таргетна точка (*tip stop point*) (Фиг. 33).

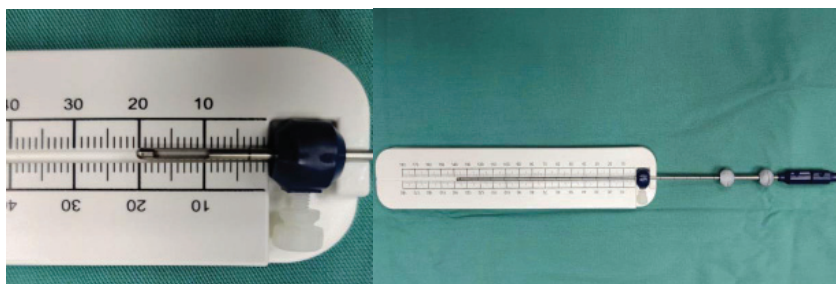


Фиг. 32.* Заключване на траекторията чрез съвременно натискане на навигационния педал.



Фиг. 33.* Фиксирана траектория с отклонение от целта 0.9 мм и дължина на биопсичната игла от 108.9 мм, при която върхът на иглата достига до планираната таргетна точка.

Представената от навигационната система дължина на биопсичната игла се отбелязва и фиксира върху биопсичната игла чрез игловия стопер (Фиг. 34).

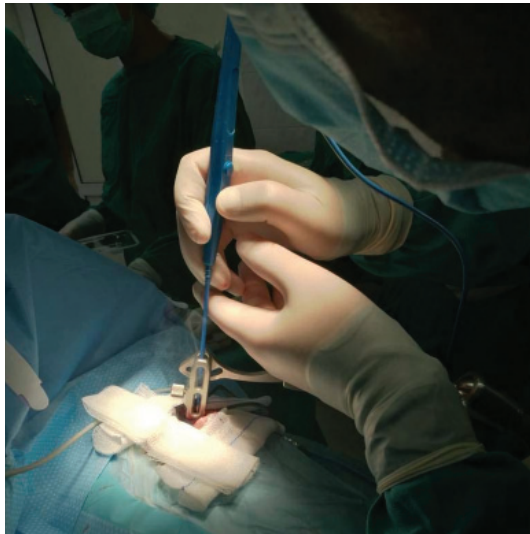


Фиг. 34.* Стопер за задаване на точната биопсична дължина до планираната целева точка, която се предоставя от навигационната система.

Следва изваждане на Vertek показалеца от устройството за прецизно насочване (Фиг. 35). Извършва се дуротомия и коагулация на арахноидея и пия матер (Фиг. 36). Позиционира се 2.2 мм редуccionна тръба в устройството за прецизно насочване (Фиг. 37).



Фиг. 35.* Изваждане на Vertek показалеца от фиксираното устройство за прецизно насочване над трепанационното отворстие.

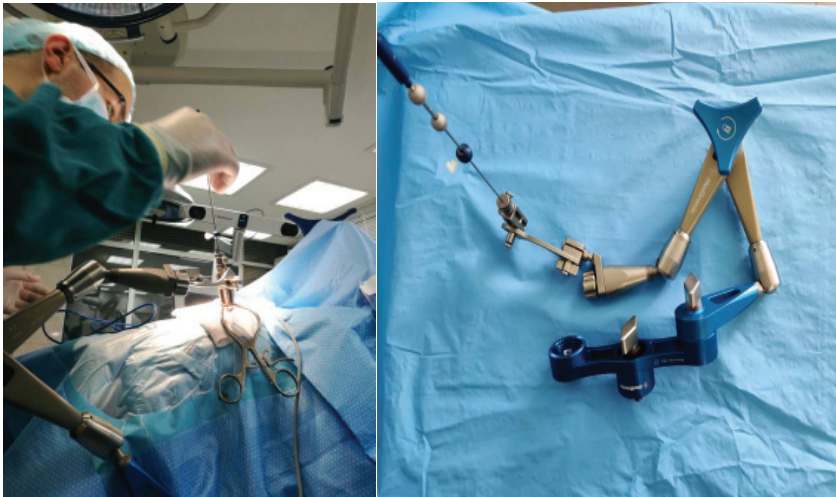


Фиг. 36.* Дуротомия и коагулация на арахноидея и пия матер с помощта на монополярна и биполярна каутеризация.

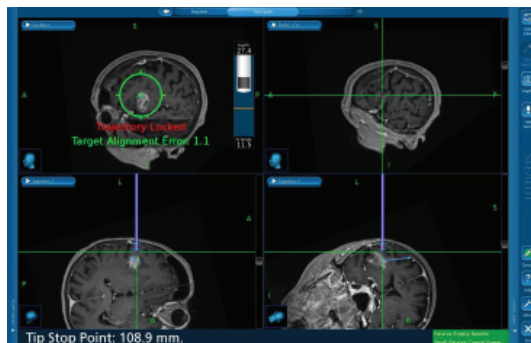


Фиг. 37.* *Позициониране на 2.2 мм редуционна тръба.*

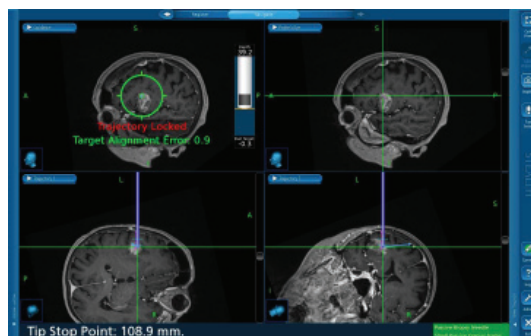
Поставената редуционна тръба позволява въвеждане на биопсичната игла в условие на затворен биопсичен прозорец (Фиг. 38). Върхът на иглата и посоката на биопсичния прозорец се проследяват и контролират в реално време (Фиг. 39 и Фиг. 40).



Фиг. 38.* *Въвеждане на биопсичната игла в условие на затворен биопсичен прозорец.*



Фиг. 39.* Проследяване на дълбочината на проникване на биопсичната игла и разположението на биопсичния прозорец спрямо лезията в реално време в проекции по преценка на оператора.



Фиг. 40.* Разположение на върха на иглата на 0.3 мм след набелязаната оперативна цел.

След позициониране на биопсичната игла се пристъпва към отваряне на биопсичния прозорец чрез ротация на вътрешната канюла на биопсичната игла до положение на 180° от изходната позиция (на затворен биопсичен прозорец). С цел оптимално навлизане на паренхим в биопсичния прозорец се създава отрицателно налягане в биопсичната игла чрез 5 мл аспирация чрез прикрепена към иглата 10мл спринцовка (Фиг. 41). Затваряне на биопсичния прозорец се осъществява чрез ротация на вътрешната канюла на биопсичната игла в положение до 360° от изходната позиция (на отворен биопсичен прозорец).



Фиг. 41.* Създаване на отрицателно налягане чрез аспирация на 5мл въздух чрез 10 мл спринцовка осигурява навлизане на оптимално количество тъкан в биопсични прозорец.

Затваряне на биопсичния прозорец отделя биопсичен материал който се добива чрез изваждане на вътрешната канюла (Фиг. 42). Материалът се отделя, а канюлата се промива с физиологичен серум. Пристъпва се към връщане на вътрешната канюла в положение на затворен биопсичен прозорец придружено от аспирация с цел предотвратяване на инжектиране на въздух в биопсичното ложе.



Фиг. 42.* *Изваждане на вътрешната канюла на биопсичната игла в условие на затворен биопсичен прозорец и отделяне на добития материал за патологохистологично изследване.*

Процедурата се повтаря чрез поетапно завъртане на външната канюла на 90° , 180° , 270° от изходната позиция (Фиг. 16) в аксиален план до набавяне на 4 биопсични материала от всяко планирано ниво в сагитален план (Фиг. 17).

Добитият биопсичен материал се изпраща за предварително интраоперативно патологохистологично изследване.

След поставяне на положителна диагноза на интраоперативното патологохистологично изследване биопсичната игла се изважда в условие на затворен биопсичен прозорец.

Според поставената интраоперативна хистологична диагноза се продължава с краниотомия и резекция на интрапаренхимната лезия, или с пластика на дура матер и послойно затваряне на меки тъкани.

3.4. Постоперативен период

След екстубация пациентът се настанява в интензивен стационар за 24 ч. интензивно наблюдение. След 24 ч. се провежда контролна КТ на главен мозък. При наличие на новопоявила се огнищна симптоматика контролното образно изследване се провежда в спешен порядък.

4. Метод за създаване на протокол за провеждане на невронавигирана иглена биопсия

Протокол за провеждане на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториално разположени лезии в главния мозък е разработен въз основа както на натрупания клиничен опит, така и на обстоен преглед на специализираната литература. Методологията за създаване на протокол, рутинното му въвеждане в клиничната практика и постепенното му модифициране включва множество стъпки (Фиг. 43) (Енчев 2015, Кондев 2020).

Хирургичен протокол стандартизира оперативната процедура, осигурява повтаряемост и сравнимост на оперативните резултати и намалява вероятността от техническа грешка в изпълнението на процедурата. Всяка невронавигирана иглена биопсия включва четири етапа: етап на предоперативна подготовка, етап на планиране, етап на хирургична интервенция и постоперативен етап. Добрата предоперативната подготовка намалява значително предотвратимите грешки и усложнения в неврохирургията (Енчев 2015). Внимателното планиране на хирургичните цели и на безопасният достъп до тях в голяма степен влияе на диагностичната продукция и на постоперативните усложнения (Taweksomboonyat et al. 2019). Коректното позициониране на пациента, методът на регистрация и верификация, внимателното планиране на оперативния разрез, техническото изпълнение на биопсичната манипулация вземайки в предвид хетерогенната природа на първичните мозъчни лезии и стереотактичния характер на манипулацията свързан с проследяването както на върха на биопсичната игла, така и на биопсичния прозорец в реално време, са компонентите на хирургичната интервенция, като неточност във всеки един от тях може да доведе до тежки последици. Липса на стандарти по отношение на постоперативното проследяване на пациента до голяма степен играе роля в трудното сравняване на резултатите при различните автори.



Фиг. 43.* Алгоритъм включващ стъпките необходими за изграждането на протокол за провеждане на невронавигирана иглена биопсия на супратенториално разположени лезии, въвеждането на протокола в рутинната клинична практика и модифицирането му на база на постигнатите резултати и обратна връзка от страна на екипа.

5. Метод за обучение на екипа при провеждане на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални лезии

Преди въвеждането на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториално разположени лезии в рутинната клинична практика през месец Януари 2019 год. се направи обстойно проучване на научната литература и обучение на лекарския персонал на Клиника по неврохирургия на УМБАЛ- „Св. Марина“ с цел правилното ѝ приложение.

Обучението се проведе с активното участие на ръководителя на хирургичното звено и включи: обстоен литературен обзор за използването на невронавигираните хирургични методики и запознаване на хирургичния персонал с актуалните данни; запознаване с възможностите и начините на приложение на невронавигационната система и биопсичния сет; дискусия с въпроси и отговори между ръководителя на звеното, изследователя и членовете на хирургичния екип; обучение за техническото използване на невронавигационната система и биопсични сет Vertek, както и инструктаж за използването им в операционните зали.

Периодично е провеждано обучение на назначени лекари в клиничното звено включително след завършване на ретроспективния анализ.

6. Метод за въвеждане на невронавигирана иглена биопсия в клиничната практика

Методът за въвеждане на невронавигирана иглена биопсия в клиничната практика включва четири етапа:

Етап едно обхваща периода на натрупване на знания относно невронавигираната иглена биопсия и пациенти със супратенториални лезии, процеса на обучение за правилното ѝ техническо изпълнение, тренинг и оценка на придобитите знания.

Етап две е периодът на формулиране на нагласа. Периодът включва личен пример от страна на ръководителя на хирургичното звено при използване на невронавигационния апарат и биопсичния сет. В перспектива цели да бъде основно застъпен като биопсичен метод в рутинната практика.

Етап три е реалното поведение по отношение на употребата на невронавигираната иглена биопсична техника. Включва точно използване на невронавигационната система и биопсичен сет при спазване на

изградените правила и избягване на negliжиране или неспазване на отделни точки от протокола за невронавигирана иглена биопсия.

Етап четири е времето включващо техническото изпълнение по време на интервенциите включени в ретроспективния анализ на изследването. Включва предоперативна подготовка, провеждане на предоперативни образни изследвания, планиране на оперативната целева точка и достъпа по черепния конвекситет, позициониране на пациента в операционната зала, регистрация, верификация, планиране на кожния разрез, стереотактична биопсия от супратенториално разположена лезия съобразно факторите: най-дълга ос, траектория позволяваща биопсия на повече лезии при наличие на такива, поетапно взимане на материал от четири посоки в аксиален план на планираните в сагитален план нива в зависимост от размера на лезията спрямо биопсичния прозорец и хетероденсната природа повечето интрапаренхимни лезии, както и преценка за ексцизия на лезията предвид интраоперативния хистологичен резултат.

Четири етапа са свързани в повтарящ се цикъл, като взаимно се определят, потенцират и зависят един от друг. Липсата на спиране в цикъла се обяснява с необходимостта от промени поради недостатъци при използването на протокола за невронавигирана иглена биопсия или промени в условията на прилагането му (Енчев 2015, Кондев 2020).

7. Статистически методи

7.1. Дескриптивен анализ

Дескриптивен анализ е използван за описание на основните характеристики на извадката и на показателите включени в изследването.

За основа на анализа са използвани измерители на централните тенденции като средна аритметична стойност и непараметрични тестове като Fisher exact test при търсене на значими разлики в честотно представяне на категорийни стойности при малки извадки.

По отношение на статистическата значимост при непараметричните тестове е приета стойност на $p \leq 0.05$.

7.2. Аналитичен анализ

Independent T –test е използван за сравняване на средните стойности на оперативното време и размерите x и y на лезиите в рамките на групите пациенти с ексцизия и с изолирана биопсия. Статистически значими са приети разлики между групите при $p \leq 0.05$.

Корелационен анализ е използван за изследване на зависимостите между различни клинични показатели за установяване на силата на тяхното взаимно въздействие. Оценката на силата на зависимостта между променливите е базирана на резултатите от коефициента на Пирсън (r) и на Спирман (ρ). Корелацията се измерва от -1 до 1 , като силна корелация има стойност над 0.5 , при ниво на статистическа значимост $p=0.05$. Степента на асоциация между променливите е определена като: значителна при $r > 0.5 < r = 0.7$; голяма при $r > 0.7 < r = 0.9$ и изключително голяма при $r > 0.9$ при $p \leq 0.05$.

Логистична регресия е използвана за установяване на диагностична продукция (Diagnostic yield) в пациентската група.

Статистическата обработка на данните се извърши с компютърна програма SPSS v23 и Jamovi 2.2.0. Графичното представяне на данните се представи с помощта на Jamovi 2.2.0 и Microsoft Excel, Windows 10.

РЕЗУЛТАТИ

1. Разработка на протокол за невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални лезии

Създаден е протокол за невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториално разположени интрапаренхимни лезии. Протоколът е създаден на база литературен обзор и използвана техника при всички неврохирургични пациенти в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“ гр. Варна, на които е проведено невронавигирана биопсична интервенция.

Хирургичен протокол стандартизира оперативната процедура, осигурява повторяемост и сравнимост на оперативните резултати и намалява вероятността от техническа грешка в изпълнението на процедурата. Протоколът включва 15 точки:

1. Предоперативната подготовка.
2. Планиране на оперативната целева точка.
3. Планиране на точката за достъп върху черепния конвекситет.
4. Позициониране на пациента.
5. Регистриране.
6. Верифициране на регистрацията.
7. Отбелязване на точката за достъп и планиране на оперативния разрез.
8. Верифициране на траекторията при отклонение от целта под 2 мм.
9. Отбелязване и фиксиране на дължината на траекторията до целта върху иглата чрез стопер.
10. Отваряне на биопсичния прозорец на въведената биопсична игла и упражняване на отрицателно налягане чрез 5 мл аспирация с 10мл спринцовка.
11. Стереотактично взимане на биопсичен материал чрез поетапно завъртане на външната канюла на 90° , 180° , 270° в аксиален план и на 1-1.5 биопсични прозореца проксимално и дистално в сагитален план спрямо размера на лезията.
12. Изпращане на материал за интраоперативно патологохистологично изследване.
13. Спрямо получения резултат преценка за необходимост от разширяване на достъпа и открита ексцизия на лезията.
14. Постоперативно интензивно наблюдение за 24 ч.
15. Контролна КТ на гл. мозък след 24 ч.

2. Индикации и контраиндикации за провеждане на невронавигирана иглена биопсия под обща упойка при пациенти със супратенториални лезии

Индикации за провеждане на невронавигирана иглена биопсия включват пациенти с диагностицирана лезия, суспектна за първичен или вторичен тумор на главен мозък, подлежаща на хистологична верификация; имунокомпрометирани пациенти с образно доказани лезии в главен мозък с вероятна инфекциозна генеза; пациенти при които разположението на диагностицираната лезия е в дълбок и функционално значим регион на главния мозък, което я превръща в цел неподходяща за открита радикална хирургия; възрастни или онкологични пациенти с лош пърформанс статус- пациенти при които хистологична верификация е необходима за продължаване на лечението, но радикална хирургия е високорискова, непрепоръчителна и нецелесъобразна.

Абсолютни контраиндикации за провеждане на биопсия включват пациенти с лезии считани за твърде малки за да бъдат достигнати точно и безопасно; пациенти с форми на коагулопатия.

Пациенти с обширни черепни дефекти, при които поставяне на клампа на Mayfield или директно прикрепяне на референтната звезда към черепа е невъзможно създават значително предизвикателство, но тези обстоятелства не ги дисквалифицират за провеждане на биопсична навигирана интервенция. В тези случаи въвеждането на електромагнитен генератор на електромагнитно поле и локалайзър фиксиран към меките тъкани на пациента би могло да компенсира липсата на възможност за ригидна фиксация на главата на пациента.

3. Обучение на оперативния екип за приложение на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални лезии.

Рутинното използване на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални лезии е предшествано от теоретична подготовка и технически тренинг на персонала. На неврохирургичния екип в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св.Марина“ гр. Варна е проведена обучителна лекция относно използването на невронавигационната система и биопсичен сет. Лекарите са запознати с протокола за невронавигирана иглена биопсия. Проведена е дискусия

преди и след провеждане на ретроспективния анализ на оперираните пациенти в Клиника по Неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“.

4. Рутинно използване в неврохирургичната практика на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални лезии в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна.

Невронавигационната система Medtronic Stealthstation 7 и биопсичния сет Vertek са въведени като рутинно средство при оперативно лечение на пациенти със супратенториални лезии, подлежащи на биопсична хистологична верификация, в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“, гр. Варна от месец януари 2019 година до момента.

Невронавигираната иглена биопсия е въведена в практиката след детайлно информиране и инструктиране на екипът от специалисти и специализанти по неврохирургия за спецификата на оперативната техника. Прилагането ѝ се извършва от лекар специалист или специализант по установения оперативен протокол.

5. Резултати при изследваните пациенти

За периода януари 2019 година - декември 2021 година в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“ са биопсирани 40 пациенти с 41 супратенториално разположени лезии от предоперативно диагностицирани общо 50 лезии.

При всички интервенции взимането на биопсичен материал е извършено чрез единична пунктиформна краниотомия и чрез една биопсична траектория.

Общ брой взети и изпратени материали за патологохистологично изследване за всички пациенти е 312 материала.

Общата регистрирана диагностична продукция (diagnostic yield) която демонстрира добиване на трайна патологохистологична диагноза е 95% т.е. в 95% биопсията се приема за успешна.

При двама от пациентите (5%) биопсията е отчетена като неуспешна. Един пациент (2.5%) с интраоперативна хистологична диагноза за Енцефалит, при който имунохистохимичното изследване диагностицира Лимфом и един пациент (2.5%) с интраоперативна хистологична диагноза за Глиоза, след проведената ексцизия е поставена диагноза артерио-

венозна малформация.

На проведената постоперативна КТ на главен мозък, при четирима (10%) от пациентите- двама в случаите с проведена изолирана биопсия и двама в случаите с комбинирана биопсия и последваща ексцизия, е регистрирана дискретна хеморагия в оперативното ложе, която остава без клинична изява.

Не са отчетени клинично изявени постоперативни усложнения, както и смъртен изход свързан с оперативната интервенция.

Постоперативно част от пациентите са насочени за провеждане на онкологично лечение, при някои пациенти е проведено открито хирургично лечение на втори етап, а в случая на поставената микробиологична диагноза е проведено разширено антибиотично лечение.

5.1. Дескриптивни данни за групата пациенти

Данните от изследваната популация са онагледени и представени в таблици и в графики в дисертационния труд. Общо 40 пациенти са разделени в групи от 15 бр пациенти при които е проведена изолирана биопсия и 25 пациенти при които е проведена биопсия и открита ексцизия на лезията.

5.2. Аналитичен анализ за групата пациенти

Independent T-test

Тестът е използван за проверка за статистическа разлика между групите на изолирана биопсия и тази с биопсия и ексцизия по отношение на оперативното време. Регистрирана е очаквана статистически значима разлика в продължението на оперативната интервенция, предвид последващата ексцизия на биопсираната лезия в групата от 25 пациенти. Средно оперативно време при пациентите с проведена изолирана биопсия е 109.33 ± 25.56 минути, докато при пациенти с последваща ексцизия средното оперативно време е 206.4 ± 38.2 минути (Табл. 3). Очаквана по-голяма продължителност на интервенцията се наблюдава в групата с проведена ексцизия.

Табл. 3.* *Independent t-test* е използван за сравнение на средно аритметично операционното време на пациенти с изолирана биопсия и пациенти с биопсия и ексцизия. Резултатите демонстрират статистическа значима разлика във времето в двете групи ($t=-8.73$, $p=0.01$). Средното оперативно време за пациенти с ексцизия е 206 ± 38.1 минути, а за пациенти с биопсия 109 ± 25.6 минути.

Fisher's exact test=2.67, p=0.102		Ексцизия		общо
пол		няма	има	
Мъже	N	5	15	20
	%	33.3%	60.0%	50.0%
Жени	N	10	10	20
	%	66.7%	40.0%	50.0%
Общо	N	15	25	40
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Independent t-test е използван за сравняване на размера на лезиите в групите пациенти с биопсия и ексцизия. По отношение на x размера, разликите между групите са статистически значими ($t=-3.07$, $p=0.004$), като средния размер на лезията при пациенти без ексцизия е 27.4 ± 13.6 , а с ексцизия 42.4 ± 15.8 . По отношение на y размера, разликите между групите са статистически значими ($t=-2.99$, $p=0.005$), като средния размер на лезията при пациенти без ексцизия е 25 ± 13 , а с ексцизия 38.9 ± 14.9 . (Табл. 4, Табл. 5)

Табл. 4.* *Сравняване на размера на лезиите в двете групи пациенти с и без ексцизия по отношение на X и Y координати в проведените образни изследвания в най-представителния аксиален план.*

	Group	бр	Ср.аритм	медиана	Стнд. откл.	Стнд. грешка
x	Без ексцизия	15	27.4	29.0	13.6	3.50
	С ексцизия	25	42.4	43.0	15.8	3.16
y	Без ексцизия	15	25.0	27.0	13.0	3.37
	С ексцизия	25	38.9	39.0	14.9	2.98

Табл. 5.* *Independent t-test* е използван за сравняване на размера на лезиите в групите пациенти с биопсия и ексцизия. По отношение на *x* размера, разликите между групите са статистически значими ($t=-3.07$, $p=0.004$).

		Statistic	df	p
x	Student's t	-3.07	38.0	0.004
y	Student's t	-2.99	38.0	0.005

5.3. Анализ за корелационна зависимост

Корелационен анализ е използван за изследване на зависимостите между различни клинични показатели за установяване на силата на тяхното взаимно въздействие. Оценката на силата на зависимостта между променливите е базирана на резултатите от коефициента на Пирсън (r) и на Спийрман (ρ). Корелацията се измерва от -1 до 1, като силна корелация има стойност над 0.5, при ниво на статистическа значимост $p=0.05$. Степента на асоциация между променливите е определена като: значителна при $r > 0.5 < r = 0.7$; голяма при $r > 0.7 < r = 0.9$ и изключително голяма при $r > 0.9$ при $p \leq 0.05$.

Използва се корелационен анализ по метода на Spearman (ρ), който тества за статистически значима връзка между променливите: MRI секвенция SWI, постоперативна хеморагия в оперативното ложе и смърт. Анализът не потвърди пряка зависимост. Корелацията се измерва от -1 до 1, като силна корелация има стойност над 0.5, при ниво на статистическа значимост $p=0.05$. (Табл. 6)

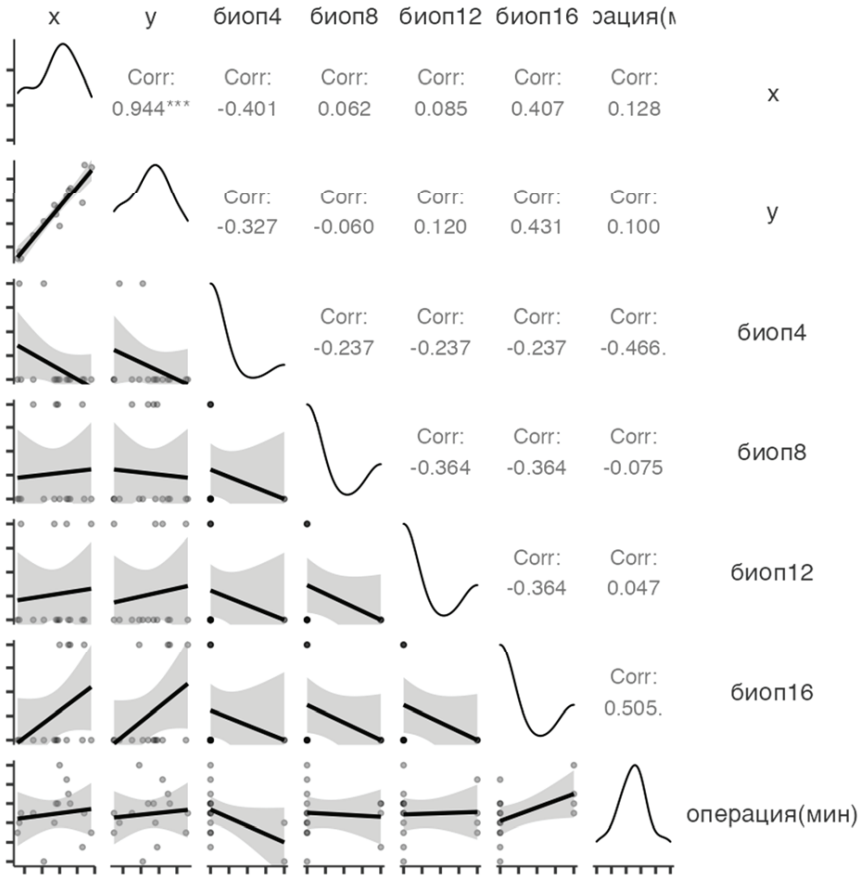
Табл.6.* *Корелационен анализ за пряка зависимост между секвенция SWI и постоперативни усложнения.*

		MPT (SWI)	дискретна хеморагия в оперативното ложе	смърт
MPT(SWI)	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
дискретна хеморагия в оперативното ложе	Spearman's rho	-0.231	—	
	p-value	0.151	—	
смърт	Spearman's rho	-0.111	0.480	—
	p-value	0.495	0.002	—

Използва се корелационен анализ по метода на Pierson(r) който е приложим при числово измерени данни. За групата двете групи пациенти се изследваха размерите на лезията X и Y, броят изпратени материали и оперативно време. Корелацията се измерва от -1 до 1, като силна корелация има стойност над 0.5, при ниво на статистическа значимост $p=0.05$. Статистически значимите стойности са означени със знака „*“ (Табл. 7, Табл. 8 и Фиг. 44, Фиг. 45)

Табл. 7.* *Корелационен анализ по метода на Pierson(r) за групата пациенти при които е проведена изолирана биопсия. Анализът демонстрира силно положителна асоциация (връзка) между размерите x и y ($r=0.944$, $p=0.001$) свидетелстваща за паралелното им нарастване, т.е. при нарастване на x, нараства и y и обратно. Потвърди се и очакваната положителна корелационна зависимост между добития брой биопсични материали (16 бр.) и продължителността на операцията ($r=0.505$, $p=0.05$) показваща правопрпорционалната тенденция на нарастване на операционното време при по-голям брой биопсични материали.*

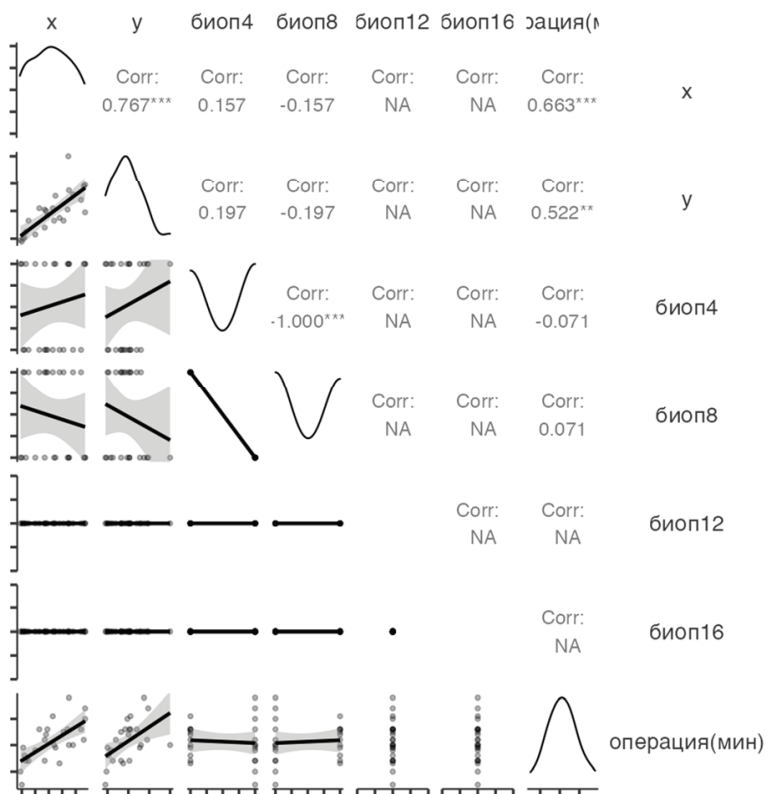
		x	y	биоп4	биоп8	биоп12	биоп16	Операция (мин)
x	Pearson's r	—						
	p-value	—						
y	Pearson's r	0.944***	—					
	p-value	<.001	—					
биоп4	Pearson's r	-0.401	-0.327	—				
	p-value	0.138	0.234	—				
биоп8	Pearson's r	0.062	-0.060	-0.237	—			
	p-value	0.826	0.832	0.396	—			
биоп12	Pearson's r	0.085	0.120	-0.237	-0.364	—		
	p-value	0.763	0.671	0.396	0.183	—		
биоп16	Pearson's r	0.407	0.431	-0.237	-0.364	-0.364	—	
	p-value	0.132	0.109	0.396	0.183	0.183	—	
Операция (мин)	Pearson's r	0.128	0.100	-0.466	-0.075	0.047	0.505*	—
	p-value	0.650	0.724	0.080	0.790	0.868	0.050	—
Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$								



Фиг. 44.* Графично представяне на корелациония анализ по метода на *Pierson(r)* за групата пациенти при които е проведена изолирана биопсия.

Табл. 8.* Корелационен анализ по метода на Pierson(*r*) за групата пациенти при които е проведена биопсия и ексцизия. Изследването демонстрира силно положителна корелационна зависимост между размера на лезиите и продължителността на операцията, показваща очакваната тенденция, че с увеличаване на размера на лезията оперативното време също нараства. Установи се абсолютна корелация при 4 броя и 8 броя изпратени хистологични материала: данните в теста предполагат връзка на интервенциите с ексцизия и по-малкия брой изпратени материали за хистологично изследване. Една от причините за силната корелационна зависимост може да бъде свързана с факта, че в групата на пациентите с ексцизия няма случай на повече от осем изпратени материала.

		x	y	биоп 4	биоп 8	биоп 12	биоп 16	операция (мин)
x	Pearson's r	—						
	p-value	—						
y	Pearson's r	0.767	—					
	p-value	<.001***	—					
биоп4	Pearson's r	0.157	0.197	—				
	p-value	0.454	0.344	—				
биоп8	Pearson's r	-0.157	-0.197	-1.000	—			
	p-value	0.454	0.344	<.001***	—			
биоп12	Pearson's r	NaN	NaN	NaN	NaN	—		
	p-value	NaN	NaN	NaN	NaN	—		
биоп16	Pearson's r	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	—	
	p-value	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	—	
операция (мин)	Pearson's r	0.663	0.522	-0.071	0.071	NaN	NaN	—
	p-value	<.001***	0.007**	0.736	0.736	NaN	NaN	—



Фиг. 45.* Графично представяне на корелационния анализ по метода на *Pearson(r)* за групата пациенти при които е проведена биопсия и ексцизия.

5.4. Диагностична продукция (diagnostic yield)

Общата регистрирана диагностична продукция (diagnostic yield), която демонстрира добиване на трайна интраоперативна патологохистологична диагноза е 95% т.е. в 95% биопсията се приема за успешна.

Логистична регресия е използвана за изследване на диагностична продукция в пациентската група. Тества се дали в рамките на пациентската извадка факторите възраст, пол, контрастна T1 MPT секвенция и анамнестични данни за предходна радиотерапия/операция/хистология, биха оказали някакво значение по отношение на диагностичната продукция

(Табл. 9). Стойностите на променливите които са изследвани в групата не показват статистическа значимост. По отношение на значимостта на диагностичната продукция и пола, в рамките на представителната извадка, данните демонстрират тенденция за по-висока диагностична продукция в групата на жените. Ограничения брой данни намалява до голяма степен сигурността, че при изследване на друга група от пациенти резултатите биха показали същото.

Табл. 9.* *Логистична регресия е използвана за изследване на диагностична продукция в пациентската група. Тества се дали в рамките на извадката факторите възраст, пол, контрастна Т1 МРТ секвенция и анамнестични данни за предходна радиотерапия/ операция/хистология биха оказали някакво значение по отношение на диагностичната продукция. N.A- няма достатъчно данни*

Общо	Диагностична продукция	Оперативен риск	p-стойност
Възраст		0.99	>0.05
<49	97.5% (39/40)		
>49	97.5% (39/40)		
Пол		3.715	<0.05
Мъж	90 % (18/20)		
Жена	100% (20/20)		
МРТ(T1C)		8.42	>0.05
да	95.2% (20/21)		
не	94.7% (18/19)		
Предходна радиотерапия		Не се отнася N.A	
Да	100% (2/2)		
не	94.4% (34/36)		
Предходна операция		Не се отнася N.A	
да	100% (3/3)		
не	94.3% (33/35)		
Предходна хистология		Не се отнася N.A	
да	100% (4/4)		
не	94.1% (32/34)		

ДИСКУСИЯ

Хистологичната диагноза е основен фактор при лечението на интракраниални лезии. Формулиране на лечебен план и прибързаното му стартиране без налична хистологична верификация в 25% от случаите търпи значителна промяна при поставяне на точна диагноза след провеждане на биопсична интервенция.

До момента основно място в миниинвазивните биопсични интервенции на интракраниалните лезии заема рамковата стереотаксия.

С бързото развитие на модерните компютърни системи, модернизиранието на невронавигационните системи и обещаващите данни за ефективност, безопасност и диагностична стойност, тенденциите в модерната неврохирургична практика са свързани с използването на безрамкова невронавигирана стереотаксия.

1. Диагностична продукция

Броят на литературните източници свързани с безрамковата невронавигирана биопсия и по-специално данни за успеха при поставяне на крайна интраоперативна хистологична диагноза е ограничен. Публикувани са два актуални систематични анализа сравняващи ефективността на класическата рамкова биопсия и невронавигираната иглена биопсия: първият анализ е на Dhawan et al. 2019 включващ петнайсет изследвания, а вторият е на Kesserwan et al. 2021, като той включва петнайсетте изследвания от предходният анализ и в допълнение включва допълнително пет нови изследвания. Систематичният анализ на литературата и съпътстващият мета анализ не демонстрират значителна клинична разлика между биопсичната техника базирана на стереотактична рамка и биопсията извършена чрез невронавигирана техника. Асимптоматична постоперативна хеморагия остава единствената докладвана статистически значима разлика между двете техники.

Постигане на крайна интраоперативна хистологична диагноза при невронавигираната биопсия има в 73%-100% (Dhawan et al. 2019). В настоящото проучване е отчетено добиване на крайна интраоперативна хистологична диагноза в 38 от случаите (95%) и липса на крайна интраоперативна диагноза в 2 от случаите (5%). Deepali et al. 2006 (Jain et al. 2006) изследват група от 86 пациента, при 16 (18.6 %) от които отчитат липса на дефинитивна хистологична диагноза на интраоперативното патологохистологично изследване. При проучване на Dammers et al.

2008 включващо 164 пациента, в 89% от случаите е постигната крайна интраоперативна диагноза. При проучване на Livermore et al. 2014 включващо 94 пациенти, крайната интраоперативна диагноза е поставена в 95.7% процента от случаите. Резултатите от настоящото проучване са в референтните граници спрямо оперативните резултати в литературните източници.

По отношение на диагностичната продукция проведените от Kesserwan et al. анализ потвърждава, че противно на класическото схващане, в сравнение с невронавигираната биопсична техника, биопсиите извършени чрез рамкова стереотаксия не демонстрират по-висока диагностична продукция. Една от причините в настоящото изследване да бъде включено разглеждане на броя взети и изпратени материали за интраоперативно патологохистологично изследване е хипотезата на екипът на Kesserwan et al. 2021 и на Dhawan et al. 2019, че поради идиосинкратични или субективни фактори, водещи до тенденцията хирурзите да предпочитат да биопсират малки, дълбоко разположени в мозъка лезии с рамкова стереотактична техника, а големи по-повърхностно разположени лезии да се биопсират невронавигирано чрез по-малко взети материали, би повлияло диагностичната продукция. Въпреки, че авторите не включват в техния анализ дълбочината, средния размер на лезията и броя взети материали, те отчитат статистически значима разлика по отношение на разположението по средна линия на биопсираните лезии в полза на групата пациенти оперирани чрез невронавигирана биопсия. Авторите отчитат, като важен фактор, с възможно влияние върху надеждността на някой от публикуваните серии, трайното преминаване на част от публикуваните проучвания от рамкова към безрамкова хирургична техника и съпътстващата тази промяна крива на обучение. Подобен период на обучение би променил резултатите в полза на пациентите оперирани с рамкова техника. Настоящото изследване обхваща само пациенти оперирани чрез невронавигирана иглена биопсия. Използваната техника и изградения хирургичен протокол са използвани без да е регистрирана промяна в някой от етапите включително по отношение на кривата на обучение.

Lu Y et al. 2015 изследват възможни фактори, които биха могли да повлияят на диагностичната продукция от провеждане на иглена биопсия, включително възраст, пол, характеристики на интраоперативните образни изследвания и анамнестични данни за предходна радиотерапия, предходна операция и предходна биопсия. Резултатите от изследването им насочват за статистически значимо ($p < 0.01$) повлияване на диагностичната продукция

по отношение на възраст: 75.9% диагностична продукция при пациенти под 40 години и 90.6% при пациенти над 40 години. Статистически значимо ($p < 0.01$) повлияване на диагностичната продукция отчитат и по отношение на анамнестичните данни: от 90.2% диагностична продукция при пациенти без предходна радиохирургия процентът на диагностичната продукция се понижава до 69.7% при пациенти провели предходна радиохирургия; от 90.9% диагностична продукция при пациенти без предходна операция процентът на диагностична продукция се понижава до 75.9% при пациенти провели предходна интервенция; от 90% диагностична продукция при пациенти без провеждана предходно биопсия процентът спада до 55.6% диагностична продукция при пациенти с провеждана предходна биопсия.

В настоящото проучване се извърши логистична регресия за изследване на диагностична продукция в пациентската група, като се тества дали в рамките на пациентската извадка факторите възраст, пол, контрастна T1 МРТ секвенция и анамнестични данни за предходна радиотерапия, операция, хистология, биха оказали някакво значение по отношение на диагностичната продукция. Не се регистрираха статистически значими фактори влияещи върху диагностичната продукция по отношение на възраст, характеристики на образните изследвания и анамнестичните данни. Възможна причина за значителните разлики по отношение на рисковите фактори повлияващи диагностичната продукция е относително малкият брой пациенти. Предвид докладваните рискови фактори от екипа на Lu Y и значителните разлики в диагностичната продукция при пациенти с предходна радиотерапия, операция и хистология, с цел потвърждаване е необходимо провеждане на допълнително изследване с включване на по-голям брой биопсирани пациенти.

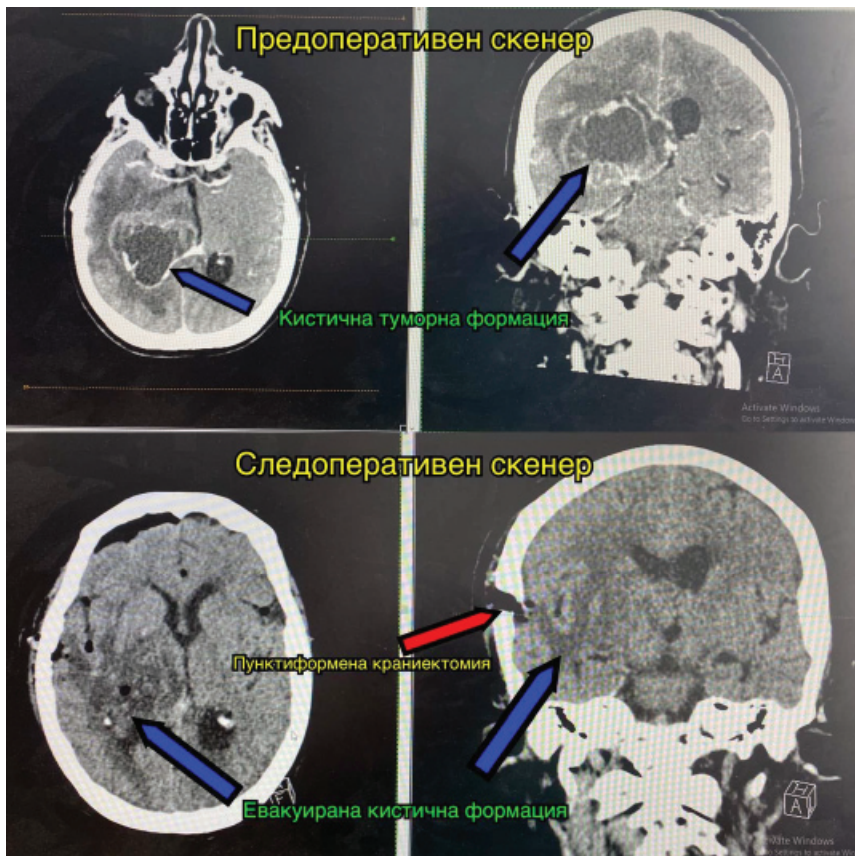
2. Интраоперативна хистопатологична диагноза

По отношение на интраоперативната хистопатологична диагноза, в проучване на Zhang et al. 2013 при серия от 62 пациенти, разпределението на дефинитивните хистологични диагнози е: глиален тумор- 50%, Лимфом- 10%, Метастази- 10% и инфекциозни заболявания- 6.4%. Taweesomboonyat et al. 2019 документират 85 пациенти, при които патологохистологичното изследване показва: Лимфом- 43.8%, Глиален тумор- 30.4%, Инфекциозно заболяване- 9%. В настоящото изследване интраоперативното патохистологично изследване при биопсиите с положителен резултат

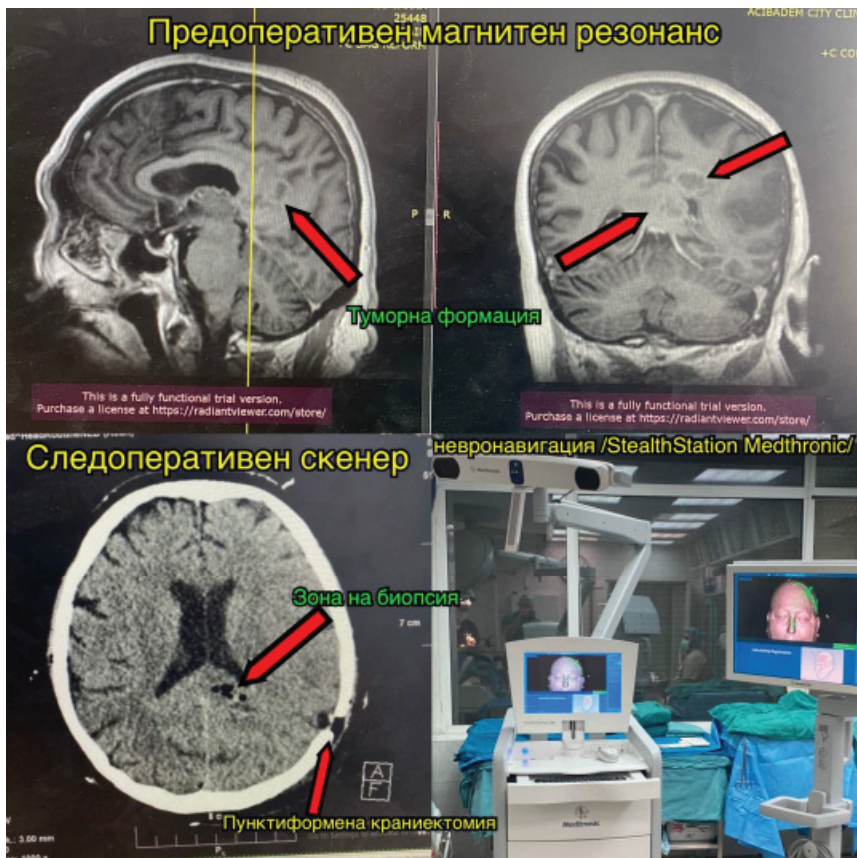
диагностицира глиален тумор при 75% от пациентите в изследваната група. 41 лезии са биопсирани при 40 пациенти, като при 19 (47.5 %) лезията е диагностицирана като Глиобластом (Фиг.46 и Фиг. 47), 10 (25%)- Дифузен астроцитом WHO grade II (Фиг. 48), 1 (2.5%)- Анапластичен астроцитом WHO grade III.

При 4 от пациентите в групата (10%) патологохистологично изследване диагностицира вторична дисеминация в главния мозък на злокачествено новообразувание, при 2 (5%)- Лимфом и при 1 (2.5 %) - Ембрионален тумор WHO grade IV. Една от интервенциите с положителен хистологичен резултат (2.5%) води до диагностициране на абсцес и до поставяне на микробиологична диагноза (Фиг. 49).

При двама от пациентите (5%) в проучването биопсичният резултат е приет като негативен- 1 пациент (2.5%) с Енцефалит, при който имунохистохимичното изследване диагностицира Лимфом и пациент (2.5%) с интраоперативна хистологична диагноза за глиоза, след проведената ексцизия се диагностицира като артерио-венозна малформация.



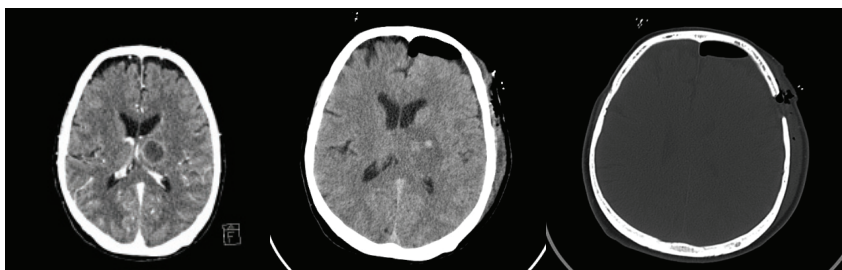
Фиг. 46.* Предоперативна (горе вляво и вдясно) и постоперативна (долу вляво и вдясно) КТ на главен мозък с данни за кистична формация в дясна темпоро-париетална област. Поставена е интраоперативна хистологична диагноза- Глиобластома Мултиформе.



Фиг. 47* Предоперативна (горе вляво и вдясно) и постоперативна (долу вляво) КТ на главен мозък с данни за туморна формация ангажираща corpus callosum и лява паритетална област. Поставена е интраоперативна хистологична диагноза- Глиобластома Мултиформе.



Фиг. 48.* Предоперативна МРТ (вляво) и постоперативна (централно и вдясно) КТ на 27 годишен мъж с левостранна фронто-темпорална лезия. Поставена е интраоперативна хистологична диагноза Дифузен астроцитом gr. II



Фиг. 49.* Предоперативна (вляво) и постоперативна (централно и вдясно) КТ на 67 годишна жена с левостранна таламична лезия. Поставена е интраоперативна хистологична диагноза абсцес.

Kesserwan et al. 2021 документират 20 броя проучвания с проведени 1206 броя безрамкови биопсии. Средни стойности по отношение на възраст, пол, анестезия, локализация на лезията и хистология са демонстрирани заедно с резултатите по същите показатели за настоящото проучване (Табл. 10).

Табл. 10.** Резултатите от настоящото изследване представени заедно с резултатите за невронавигираните интервенции от мета анализ на Kesserwan et al. 2021 включващ 20 броя проучвания с проведени 1206 биопсии.

Показатели		Мета анализ на 20 бр. проучвания	Настоящо проучване		
			Средни стойности	Изолирана биопсия	Биопсия и Ексцизия
Възраст (години)		51.5± 8.6	59.1±16.4	64.2±13.7	62.3±14.8
Пол (%)	Брой	364	15	25	40
	Жени	44.00%	67%	40%	50%
	Мъже	56.00%	33%	60%	50%
Анестезия (%)	брой	684	15	25	40
	Обща	97.40%	100%	100%	100%
	Местна	2.60%	0	0	0
Локализация на лезията (%)	Брой	476	24	26	50
	Лобове	56.90%	58%	66%	61%
	Средна линия	39.10%	17%	4%	11%
	Малък мозък	2.10%	0	0	0
	Множествена	1.90%	25%	31%	28%
Хистология (%)	Брой	641	15	25	40
	Високостепенен глиом	53.80%	27%	60%	47.50%
	Нискостепенен глиом	14.70%	47%	16%	27.50%
	Некласифициран глиом	2.20%	0	0	0
	Други новообразования	2.00%	6.50%	0	2.50%
	Метастази	5.00%	0	16%	10%
	Лимфом	10.30%	6.50%	4%	5%
	Други	12.00%	13%	4%	7.50%

В настоящото изследване прави впечатление завишената възраст на пациентите, по-изразено в групата на биопсиите съчетани с ексцизия. Значително по-голям е и броят жени в групата на изолираните биопсии (67%) в сравнение с анализирания осреднен процент (44%). Това е възможно, но малко вероятно обяснение за статистически значимия отрицателен ефект на мъжкия пол върху диагностичната продукция при проведената логистична регресия за пациентите в групата (OR 3.715; $p < 0.05$). Относително малкият брой включени пациенти в изследването е по-вероятно обяснение за намалената диагностична продукция по отношение на мъжкия пол в настоящата представителна извадка.

Основно предимство на рамковата стереотаксия е това, че компенсира необходимостта от обща анестезия. В анализа на Kesserwan et al. 2021 31,2% от стереотактичната рамкова хирургия е проведена под обща анестезия, докато 97,4% от невронавигираните биопсии изискват обща анестезия ($P < 0,05$). Този факт е от голяма клинична значимост, най-вече при пациенти в напреднала възраст, пациенти с лош пърформанс статус, които се нуждаят от хистологична верификация с цел продължение на лечението, но не могат да понесат обща анестезия. Всички оперативни интервенции в настоящото проучване са проведени под обща анестезия.

По отношение на локализацията прави впечатление по-големият процент множествена локализация (25% в групата на изолираните биопсии, 31% в групата на биопсия и ексцизия, 1.9% от литературните данни) в представителната извадка, за сметка на по-малкия процент локализация на лезиите по средна линия (17% в групата на изолираните биопсии, 4% в групата на биопсия и ексцизия и 39.1% от литературните данни). Предвид дълбоката локализация и високата вероятност за увреждане на функционално значими зони при открита хирургия, малкият процент на биопсирани и ексцизирани лезии е очакван. Всички биопсирани лезии при пациентите включени в настоящото изследване са със супратенториална локализация. По литературни данни 2.1% от невронавигираните биопсии са с локализация в ЗЧЯ.

По отношение на хистологичната диагноза се оформя тенденция високостепенните глиоми да бъдат биопсирани и ексцизирани (60% в групата на биопсия и ексцизия, 27% изолирана биопсия, 53.8% литературни данни). Нискостепенните глиоми се подлагат на изолирана биопсия (47% в групата на изолирана биопсия на фона на 16% в групата на биопсия и ексцизия и 14.7% по литературни данни). Метастатичните лезии подлежат на биопсия и ексцизия (16% в групата на биопсия и ексцизия, 0% в групата на изолирана биопсия и 2% от литературните данни).

Важно е да се отбележи и факта, че част от анализираниите серии имат по-голям процент влияние върху резултатите от мета анализите. По отношение на постоперативната асимптоматична хеморагия, серия публикувана от Michaud et al. 2013 допринася за 82.8% ($p=0.03$) от причината рамковата техника да бъде предпочитана пред безрамковата. При изключване на въпросната серия от системния анализ Kesserwan et al. 2021 демонстрират свеждане на разликата в двете хирургични техники в статистически незначима ($p=0.78$).

Dammers et al. 2010 регистрират добив на тъкан чието качество не позволява хистопатологична оценка в 1% от случаите при биопсии проведени с геффрирно изследване и до 11% при биопсии, при които е взет биопсичен материал, а хистопатологичното изследване е проведено на по-късен етап. В настоящото изследване при всяка интервенция след добив на 4 биопсични материала тъканта се изпраща за интраоперативна хистопатологична оценка (геффрирно изследване).

Изследване на Nishihara et al. 2014 разглежда 59 случая биопсирани чрез рамкова стереотаксия и 38 случая биопсирани чрез невронавигирана техника. Изследването демонстрира диагностична продукция от 94.9% за рамковата биопсия и 97.4% за невронавигираната биопсия ($p=0.944$), процент на заболяемост съответно 5.1% и 0% ($p=0.417$) и редукция на оперативния риск с 23.1% за невронавигираната биопсия при лезии с локализация в базални ядра. В случаи на пациенти с диагностициран глиален тумор в комбинация с локализация на формацията в базални ядра, редукцията на оперативния риск достига 30%. Nishihara et al. 2014 потвърждават липса на съществена разлика между рамковата и навигираната биопсична техника по отношение на диагностичната продукция и заболяемост, но по отношение на пациенти с лезия суспектна за глиален тумор локализиран в областта на базални ядра, с цел редукция на оперативния риск препоръчват използване на навигирана биопсична техника с възможност за виртуално проследяване на траекторията в реално време в образните МРТ изследвания на пациента.

Woodworth et al. 2005 изследват общо 21 пациенти с проведени 12 рамкови биопсии и 9 невронавигирани биопсии с последваща краниотомия на втори етап. Резултатите демонстрират сходна точност при невронавигираната и рамковата биопсия- съответно 89% и 66% ($p=0.21$). В 14% от случаите биопсичния материал е оценен като адекватен за поставяне на диагноза глиома, като в 5% глиалният тумор е стадирен като по-нискостепенен. В 5% от случаите интраоперативната находка е за некроза/глиоза. Биопсии на тумори над 50 см³ са определени като осем

пъти по-малко вероятни да диагностицират точният стадий на глиалния тумор в сравнение с лезии под 50см³ (OR, 8.8; 95% CI, 0.9-100, p=0.05). Авторите препоръчват взимане на по-голям брой биопсични материали по траектория планирана по дългата ос на лезията.

3. Постоперативни усложнения

Проучване на Taweesomboonyat et al. 2019 включващо 85 пациента отчита връзка между размера на лезията, диагностичната точност и постоперативните усложнения. Обемни лезии с диаметър над 3 см се асоциират с по-висок процент позитивен диагностичен резултат, а лезии с диаметър под 3 см с по-висок процент постоперативни усложнения. Средният размер на лезиите в проучването варира в рамките 33.1±16.9 мм x 30±16.0 мм., като не се регистрира значителна разлика в диагностичната точност при тумори над 3см.

Dhawan et al. 2019 съобщават, че постоперативните усложненията варират в диапазона 2.4 - 17.8% и до голяма степен зависят от критериите за оценка. Michaud et al.2013 отбелязват, че възможна причина за разликата по отношение на постоперативната хеморагия би могла да се дължи на факта, че постоперативната КТ контрола се провежда в различен времеви прозорец за различните техники.

Owen et al. 2009 отбелязват, че липсата на изтичане на кръв от биопсичната игла след въвеждането ѝ е силен прогностичен белег за липсата на функционално значимо интрацеребрално кървене, като според тях контролна КТ на главен мозък може да се остави за пациенти при които се наблюдава персистиращо кървене от биопсичната игла въпреки проведената иригация и за пациентите при които постоперативно се наблюдава новопоявила се огнищна неврологична симптоматика.

Важна точка в изградения клиничен протокол за провеждане на невронавигирана иглена биопсия в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“ е постоперативната КТ контрола. Изследването се планира за 24 ч. след провеждането на оперативната интервенция, като наличие на постоперативна новопоявила се огнищна симптоматика е показание за провеждане на постоперативната контрола в спешен порядък. Липсата на алгоритъм за постоперативното изследване е една от причините за трудното сравнение между оперативните резултати в различните серии. Допълнителен фактор е и липсата на стандарти за оценка на хеморагията от радиологична гледна точка. При проучвания оценяващи като значима постоперативна хеморагия с размери над 1 см, отчетеният процент

на постоперативни усложнения може да достигне 0%. В настоящото изследване като значими са оценени хеморагии с размери над 0.5 мм, като при четири от случаите (10%) постоперативната контролна КТ на главен мозък диагностицира дискретна хеморагия в оперативното ложе с размери над 0.5 мм. При всички пациенти хеморагията не води до клинична изява. Трябва да се има в предвид, че постоперативната КТ контрола при всички пациенти е проведена два и четири часа след завършване на оперативната процедура, като при пациентите с биопсия и ексцизия контролното изследване обхваща оценка на постоперативните промени свързани с разширената краниотомия и инвазивната природа на хирургичната ексцизия на биопсираната лезия. В 100% от случаите ексцизията обхваща ложето на биопсираната лезия. Въпреки че критериите за оценка на постоперативната хеморагия не се различават за двете групи пациенти, възможността за използване на директна хемостаза и прилагане на хемостатичен материал е фактор който в по-висока степен намалява вероятността от постоперативна хеморагия при тази група пациенти, но остава фактор не подлежащ на точно количествено измерване и не може да бъде компенсиран в условие на ретроспективен анализ. Възможен път за компенсиране подобен фактор в случай на бъдещо изследване свързано с темата е използване на възможностите на интраоперативната образна диагностика като интраоперативна КТ или МРТ. Провеждане на интраоперативна диагностика преди преминаване към ексцизия ще даде достоверни и сравними данни за наличие на интрацеребрална хеморагия след взетия биопсичен материал. Включване на подобна стъпка в рутинния протокол за невронавигирана биопсия обаче остава дискутабилно най-вече поради тясната достъпност на тази интраоперативна диагностична апаратура.

По отношение на постоперативната смъртност са аналогични резултатите разглеждайки серията публикувана от Dammers et al. 2008. Причината за отчитане на смъртност при безрамковата биопсия от 2.2% и съответно от 2% при рамковата биопсия, в 64.4% се дължат на публикуваната от Dammers et al. серия. При изключване на серията от системния анализ Kesserwan et al. 2021 съобщават за постоперативна смъртност от 1.35% за безрамковата техника и 0.93% за рамковата стереотактична биопсия. При един пациент в настоящото изследване е регистриран смъртен изход без каузална връзка с проведената биопсия-остро влошаване на хронична сърдечна недостатъчност на шести ден след оперативната интервенция.

Публикувани са седем изследвания между 2005 и 2018 год. включващи

пациенти биопсирани чрез същата невронавигационна система използвана в настоящото изследване- Medtronic Stealthstation. Публикуваните данни относно отделното изследване, годината на публикация, броя пациенти включен в изследването, диагностичната продукция, смъртността, заболяемостта, постоперативната хеморагия, наличието на постоперативен неврологичен дефицит и оперативната продължителност се демонстрираха (Табл. 50).

Табл. 50. Публикувани изследвания включващи пациенти биопсирани чрез същата невронавигационна система използвана в настоящото изследване- Medtronic Stealthstation.**

Проучване	Година	Невронавигационна система	Брой Пациенти	Диагностична продукция	Смъртност	Заболеваемост	Хеморагия	Неврологичен дефицит	Продължителност на интервенцията (мин)
Georgiopoulos et al.	2018	Stealth Station	28	96.40%	0	21.4%	17.8%	3.5%	79.1 ±22.7
Livermore et al.	2014	Stealth Station	95	95.70%	-	-	-	-	117 ±42
Dammers et al.	2007	Stealth Station	164	89%	3.60%	11.5%	2.4%	1.2%	127 ±33
Jain et al.	2006	Stealth Station	15	86.60%	-	-	-	-	-
Woodworth et al.	2005	Stealth Station	9	88.80%	0	33.3%	11.1%	22.2%	-
McGirt et al.	2005	Stealth Station	110	-	-	18.1%	-	-	-
Smith et al.	2005	Stealth Station, Brain lab, ISG Wand	74	90.50%	1.30%	1.3%	0	1.3%	185 ±6

По отношение на диагностичната продукция публикуваните резултати са в диапазона 72.8- 95.6%. Очевидно резултатите публикувани при изследвания включващи малък брой пациенти, като това на McGirt et

al. и на Georgiopoulos et al. ще имат тенденция да подчертават по-рязко отклоненията от средните стойности на мета анализите. Предвид общият брой от 40 пациенти включени в настоящото изследване, отчетената диагностична продукция от 95% и отчетените резултати на публикуваните изследвания, можем да допуснем, че при изследване на по-голяма представителна извадка от хора биопсирани по представения хирургичен протокол ще отчете диагностична продукция 72.8 – 95%.

Публикуваните данни във връзка с усложненията свързани с невронавигираната безрамкова биопсия са същите, дори по-малко в сравнение с усложненията свързани с рамковата биопсична стереотаксия. Резултатите демонстрират ниски нива на постоперативен траен неврологичен дефицит (1.4% - 5.5%), интрацеребрална хеморагия (1.8% - 9%) и смъртност- около 1%. Публикуваните данни по отношение на рисковите фактори свързани с постоперативните усложнения след провеждане на биопсични процедури включват: множествено въвеждане на биопсичната игла, захарен диабет и локализация на биопсираната лезия в базални ядра и ЗЧЯ. Резултатите в изследване на Air et al. 2009 подчертават, че извършване на невронавигирана безрамкова биопсия на лезии разположени във функционално значими зони е също толкова безопасно и ефективно колкото и биопсия извършена във функционално незначими региони на главния мозък. Изследване на Nishihara et al. 2014 демонстрира, че в сравнение с рамкова биопсична техника, използване на навигирана безрамкова техника осигурява 23.1% намаляване на общия риск от биопсичната процедура за лезии разположени в базални ядра и 30% намаляване на общия оперативен риск при биопсиране на глиални тумори. В настоящото изследване всички биопсични процедури се извършиха чрез невронавигирана безрамкова биопсия с невронавигационна система Medtronic Stealthstation 7, Vertek биопсичен сет и пасивна биопсична игла на Medtronic, с една траектория и едно въвеждане на канюлираната игла. По данни на McGirt et al. 2005 и Air et al. 2009 основният фактор допринасящ за постоперативен неврологичен дефицит и кръвоизлив в биопсичното ложе при пациенти с интрацеребрални лезии разположени в дълбоки региони на главния мозък (базални ядра, таламус, ЗЧЯ), е паренхимната следа от биопсичната игла оставена след нейното единично или многократно въвеждане. Именно това е причината в настоящото проучване да се използва една траектория и едно въвеждане на външната канюла с възможност за многократно взимане на биопсичен материал на прогресивно увеличаваща се дълбочина, като въвеждане на иглата повече от веднъж се избягва с цел намаляване на вероятността от постоперативни

усложнения.

Изследване на Chen et al. 2009 изследва 299 случая при които е проведена стереотактична биопсия. В изследването е отчетена 90.6% диагностична продукция, 7.4% постоперативни усложнения, като при половината от тях усложненията водят до траен морбидитет. При 1.34% от изследваната група е проведена краниотомия с цел евакуация на хематом или евакуация на мозъчен абсцес. Авторите отчитат смъртност от 1.34%- при четирима от изследваната група пациенти. При двама от пет диагностицирани пациенти с чернодробна цироза развиват постбиопсична хеморагия. Авторите описват по-висока вероятност за развитие на постоперативна хеморагия при пациенти диагностицирани с чернодробна цироза, особено пациенти от Тайван и източния азиатски регион, където честотата на чернодробната цироза е относително висока.

4. Модифициран универсален неврохирургичен чеклист

Оперативният протокол за невронавирирана иглена биопсия изграден на база литературен обзор и въведен при интервенции на пациенти със супратенториално разположени лезии оперирани в Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-Св. Марина започва с предоперативна подготовка на пациента.

Освен стандартните параклинични изследвания и предоперативни консултации със специалисти по кардиология и анестезиология в този период се започва с попълване на модифициран универсален неврохирургичен чеклист (Modified Universal Neurosurgical Check-List Examiner- MUNCLE) за осигуряване на безопасност на неврохирургичните пациенти чрез елиминирание на грешките на медицинските екипи (Фиг. 51). Такива грешки са всички видове хирургия на грешно място, усложнения свързани с грешно позициониране на пациента за неврохирургична интервенция и усложнения дължащи се на неизправност на устройствата необходими за съответната процедура.

След отличните резултати от приложението на чеклистите за безопасност в интензивната и реанимационната медицина, както и в други хирургични области, чеклистите са въведени в неврохирургията. Попълването на този чеклист започва при хоспитализиране на пациента и продължава до завършване на оперативната интервенция с проверка за това дали постоперативна терапия, лабораторни изследвания и образни изследвания са назначени в историята на заболяване на оперирания пациент.

**МОДИФИЦИРАН УНИВЕРСАЛЕН
НЕВРОХИРУРГИЧЕН
ЧЕКЛИСТ (Modified Universal
Neurosurgical Check-List Examiner
(MUNCLE))**

1. Идентификация на пациента:
 - a. Име
 - b. Възраст
 - c. ID номер (ЕГН)
 - d. Адрес
2. Диагноза:
3. Планирана процедура:
 - a. Краниална
 - b. Спинална
 - c. Периферен нерв
4. Очаквана кръвозагуба в мл (.....). Да се поръча еритроцитна маса и/или плазма:
 - Да
 - Не
5. Проверка на компресивни чорупи:
 - Наличие
 - Коректно положение
6. Образни изследвания:
 - a. Име
 - b. Възраст
 - c. Дата на изследване
7. Позициониране на пациента:
 - a. По гръб
 - b. По корем
 - c. Странично
 - d. Полусядащо/Сядящо
8. Проверка на положението на процедурата (глава, гръбнак, крайник):
 - Писмена диагноза
 - Образни данни
 - Съвпадение между Писмена диагноза и Образни данни
9. Проверка на страната (ляво/дясно):
 - Писмена диагноза (ляво/дясно)
 - Образни данни (ляво/дясно)
 - Съвпадение между Писмена диагноза и Образни данни (ляво/дясно)
10. Проверка на нивото:
 - Писмена диагноза
 - Образни данни
 - Съвпадение между Писмена диагноза и Образни данни
11. Позициониране на главата:
 - a. Титиера
 - i. Проверка за прегъване на подлежащото ухо
 - ii. Проверка за компресия на подлежащото око
 - iii. Проверка за компресия на шията
 - b. Mayfield/Sugita пин-холдер
 - i. Позициониране- lineae temporalis superior
 1. Проверка за предшествващи фактори
2. Проверка за предшествващи краниотомия/краниектомия
 - ii. Налягане- 60N
 - iii. Заклочване
 - c. Елевация на гръдния кош- 10-15°
 - d. Елевация на главата- над сърцето
 - e. Ротация на главата
 - f. Накляняне на главата
12. Позициониране на крайниците:
 - a. Проверка на врата- без екстензивно опъване или компресия
 - b. Проверка на Подлежащо рамо и ръка- подлагане/омекотяване- без екстензивно опъване или компресия
 - c. Проверка на Надлежащо рамо и ръка- без екстензивно опъване или компресия
 - d. Проверка на Краката- подлагане/омекотяване- без екстензивно опъване или компресия
13. Позициониране на гърдите (при жени) и гениталите (при мъже):
 - a. Проверка на гениталите- подлагане/омекотяване- без екстензивно опъване или компресия
 - b. Проверка на гърдите- подлагане/омекотяване- без екстензивно опъване или компресия
14. Очертаване на кожата разрез:
 - a. Позиция
 - b. Форма
 - c. Размер
15. Позициониране, проверка и включване на:
 - a. Операционен микроскоп
 - b. Невронавигациона система
 - c. Невроендоскоп
 - d. Интраоперативен ултразвук
 - e. CUSA
 - f. LASER
 - g. С-рамо
 - h. Други
16. Проверка на постоперативните терапия и изследвания:
 - Постоперативна терапия
 - Постоперативни лабораторни изследвания
 - Постоперативни образни изследвания

Име на проверяващ:

Подпис:

Дата:

Час: preOp (.....) / postOp (.....)

Фиг. 51. ** MUNCLE - Modified Universal Neurosurgical Check-List Examiner

5. Образни изследвания

Една от основните точки в чеклиста за безопасност е верификация на предоперативните образни изследвания. Всички съвременни невронавигационни системи са базирани на образни изследвания за изграждане на виртуално образно пространство на пациента. Необходимо е осигуряване на актуално предоперативно изследване на пациента проведено с контрастна материя с цел максимално добра визуализация както на анатомичните структури, така и на оперативните цели. В настоящото изследване са използвани КТ, МРТ с контрастна материя и предвид мултимодалните възможности на невронавигационната система-комбинация от двете. Към момента селектирането на целевата точка се прави въз основа на КТ с контрастна материя или на неколичествени МРТ изображения: усилване на контраста в T1W и SET1W секвенции и усилване в хиперинтензитета в T2W или FLAIR секвенции. Wang et al. 2016 описват планиране на биопсични интервенции използвайки SWI МРТ секвенции които подобряват значително визуализацията на малокалибрените съдови структури в сравнение с конвенционалните T1W-Gd изображения, като документират спад в следоперативните усложнения. SWI осигурява по-висок контраст на изображението на среди с различна парамагнитна характеристика като хемосидерин феритин и деоксигенирана кръв. Тази МРТ секвенция ясно визуализира както вътречерепни микросъдове и микрокръвене, така и неоангиогенеза в туморната формация с характерен хипоинтенсен сигнал в секвенция SWI. Процесите на неоангиогенеза и неоваскуларизация в туморната формация не могат да бъдат визуализирани на КТ или други секвенции на конвенционална МРТ.

От страна на количествените образни изследвания като PET-CT с радиоактивни маркери, магнитно резонансна спектроскопия (MRS) и DSC-MRI, множество изследвания потвърждават възможността за използването им с цел увеличаване на прецизността при селектиране на оперативни цели спрямо стандартното МРТ изследване (Muragaki Y et al. 2008),(Hermann et al. 2008),(Weber et al. 2010), (Pafundi et al. 2013), (Lopez et al 2015). В настоящото изследване не са използвани неколичествени изследвания в процеса на интраоперативна навигация, като за използваните неколичествени МРТ изследвания, проведеният корелационен анализ на отражението на използваните при тринайсет пациента SWI секвенции не потвърди статистически значима промяна на следоперативните усложнения.

6. Тъканни проби

Два фактора ограничават надеждността на резултатите от една биопсична процедура: точността на насочване на биопсичната игла и качеството на тъканната проба използвана за хистопатологично изследване. При точността на насочване, основната цел е добиване на проба от сърцевината на лезията в условие на запазване на тъканите извън целевата зона. Както се демонстрира, високото качество на съвременните образни изследвания и внимателното планиране чрез използване на съвременна стереотактична хирургична апаратура подsigуряват диагностична продукция от 72.8% – 95.6% при невронавирирани иглени биопсични процедури.

По отношение на качеството на тъканната проба е установено, че обемът и цялостта на биопсичната проба са от първостепенно значение. Малко количество отделена тъкан, както и нейната фрагментация са основните ограничения водещи до затруднение при патологохистологичната интерпретация. Изследвания на Jackson et al. 2001 демонстрира, че основната причина за диагностични несъответствия и затруднена хистопатологична интерпретация при стереотактични биопсии е по-малко количество добита тъкан. Изследване на Torres et al. 2016 документира среден размер на иглените биопсии без диагностична стойност от 0.4 cm³ на фона на среден размер от 0.15 cm³ за диагностичните иглени биопсии (p=0.02) (Trojanowski et al. 2019).

Прави впечатление, че точността на насочване на биопсичната игла и качеството на тъканната проба използвана за хистопатологично изследване зависят в голяма степен от използваната хирургична техника. Основен фактор в техническото изпълнение на биопсията е отрицателното налягане, което е необходимо да бъде приложено за навлизане на биопсираната тъкан в биопсичния прозорец. В повечето публикувани изследвания налягането или не е количествено определено, не е контролирано, не е посочена точна стойност, или е определено като „лека аспирация“. Изследване на Rossmeisl et al. 2015 включва препоръки за провеждане на иглени биопсии с игла със странично разположен биопсичен прозорец тип Nashold и техника включваща прилагане на „леко отрицателно налягане“ използвайки спринцовка. В изследвания проведени от Flegel et al. 2012 и Wani et al. 2016 демонстрират техника с директна аспирация през биопсичната игла съответно с 0.5 мл и с 5 мл спринцовка, без да прецизират точната стойност на използваното от тях отрицателно налягане.

Изследване на Kreula et al. 1990 категорично демонстрира липсата на диагностичен биопсичен материал при изпълнение на оперативната техниката без прилагане на отрицателно налягане. Едновременно с това изследването на авторите онагледява как прилагането на аспирация не води до директно отделяне на тъканен материал, а до навлизане на тъкан в биопсичния прозорец. След преустановяване на приложеното отрицателно налягане навлязлата тъкан в биопсичния прозорец възстановява изходната си форма и разположение.

Изследване на Haseler et al. 2011 документира предимствата, недостатъците и последиците за безопасността на пациента във връзка с размера на спринцовката, генерирането на вакуум и натоварването упражнено върху ръцете на оператора при хирургия свързана с аспирационни процедури. Авторите демонстрират, че въпреки прогресивното нарастване на аспирационната сила на използваните спринцовки, с нарастване на размера им, ефективната разлика в максималното аспирационно налягане между използване на 10мл и 20 мл е ~15% (съответно 441 Torr и 517 Torr). Въпреки, че по-големите спринцовки генерират повече максимален вакуум, с увеличаване на размера се увеличава натоварването на ръката на оператора, контролът на изпълнение на биопсичната техника намалява, което води до непреднамерено движение на иглата в посока по траекторията на въвеждане, което може да бъде свързано със сериозни постоперативни усложнения. Haseler et al. 2011 описват $4.2 \text{ Torr-cm}^2 \times 10^3$ необходима сила за изтегляне на буталото на 10мл спринцовка на фона на $6.2 \text{ Torr-cm}^2 \times 10^3$ необходима сила за изтегляне на буталото на 20 мл спринцовка. В настоящото изследване е използвана техника чрез аспириране на 0.5 мл въздух (~340 Torr) използвайки 10мл спринцовка, като за изключване на непреднамерено движение на иглата взимането на биопсичния материал се извършва от двама души- лице което придържа биопсичната игла и чрез въртене на вътрешната канюла, отваря и затваря биопсичния прозорец, а чрез въртене на външната канюла контролира посоката на биопсичния прозорец и второ лице, което придържа спринцовката и аспирира при отваряне на биопсичния прозорец.

Изследване на Trojanowski et al. 2019 изследва качеството на взетия биопсичен материал при проведени поредица *ex-vivo* иглени биопсии на пресен свински мозък, използвайки игла тип Nashold и игла тип Sedan при налягане между 150 Torr и 450 Torr. Авторите описват подобна техника на взимане на биопсичен материал чрез завъртане на външната канюла- подобна техника като използваната в настоящото изследване, без да описват точната посока и дълбочина на взимане на материалите. Авторите

демонстрират 4% статистически значима разлика в полза на иглата на Sedan по отношение на качеството на добитите проби и 4% разлика в качеството на пробите в полза на метода чрез завъртане на иглата, в сравнение с описания от тях „класически метод“. Trojanowski et al. 2019 описват значително повишаване на биопсичната ефективност от 88.5% на 98% с прилагане на отрицателно налягане, като най-ниско налягане в изследването е 0.02 MPa (~150 Torr), а увеличаване на налягането след 0.06 MPa (~450 Torr) има намаляваща възвръщаемост по отношение на ефективността на биопсията- повишаване на ефективността с 1% на всеки 75 Torr. Авторите не откриват доказателства за понижаване на качеството на пробите добити в условия на аспирация при високо налягане в сравнение с тъканните проби добити при ниско аспирационно налягане.

Влияние върху диагнозата могат да имат хистопатологични артефакти свързани с метода на изпълнение на иглената биопсия (Trojanowski et al. 2019). Изследвания на Mair et al. 1989 и Chowhan et al. 2014 докладват по-високо качество на цитоархитекторниката при биопсии проведени с аспирация. Kim et al. 2011 посочват механичното увреждане на добитите тъкани проби по време на интервенцията, като фактор за потенциална неточност на поставената хистопатологична диагноза. Авторите описват артефакт, който представлява полукръгла или лентовидна тъканна компресия в периферията на добития тъканен материал. Артефакта се отдава на механиката на иглата със странично разположен биопсичен прозорец и може да се получи по време на въртене на вътрешната канюла на иглата за биопсия, като хистологично може да се тълкува погрешно като хиперцелуларитет, вретеновидост, повишена ограниченост или псевдопалисадност, особено в случаи на биопсиране на глиален тумор.

Lu et al. 2015 описват добиване на биопсичен материал, който не позволява хистопатологична оценка в 10% от случаите. Trojanowski et al. 2019 докладват средно 97% добив на тъкан подходяща за хистопатологична оценка, като процентът се покачва при взимане на материал с по-високо аспирационно налягане.

За недиагностични биопсии на дълбоко разположени лезии, McGirt et al. 2005 препоръчват взимане на по-голям брой биопсични проби пред осъществяване на биопсията чрез втора траектория. Освен това авторите установяват връзка между наличието на хипогликемия и развитието на постоперативен дефицит при популацията с поставена диагноза диабет подчертавайки предимството на добрия предоперативен контрол на нивата на серумна глюкоза при пациентите подлежащи на биопсична интервенция.

По отношение на броя на взетите тъканни проби по време на биопсичното изследване, Deerali et al. 2006 изследват 86 биопсични случая на пациенти между 6 и 75 години. В 55.8% от случаите лезията е с локализация в базални ядра. Демонстрираната диагностична продукция е 81.3%, като са добити между една и шест тъканни проби за хистопатологично изследване. В 68.7% от случаите са изпратени една или две тъканни проби. Отчетена е промяна в диагностичната продукция от 76.5% в случай на една проба до 84% и 88.2% съответно в случай на две и три проби и 100% диагностична продукция при биопсии с пет и шест изпратени тъканни проби. Авторите обобщават, че в тяхното изследване се оформя тенденция за по-висока диагностична продукция в случаите с по-голям брой изпратени тъканни проби. В настоящото изследване се биопсирани общо 41 лезии и са изпратени общо 312 биопсични материала. При биопсията на 16 лезии са изпратени 4 материала, при биопсия на 17 лезии са изпратени 8 материала, при биопсия на 4 лезии са изпратени 12 материала. При използване на техника чрез ротация на външната канюла на биопсичната игла и насочването на биопсичния прозорец на 0°,90°,180°,270° се постига стереотактично отделяне на четири биопсични проби, като се цели в сагитален план да се отдели материал от централната област на лезията, както и от гранична област на поемане на контраст с цел предотвратяване на неправилно патологохистологично стадиране при първичните новообразувания на главния мозък. Прави впечатление че лезиите, при биопсията на които са добити по-голям брой биопсични материали са в групата на пациентите с проведена изолирана биопсия. При тази група пациенти удължаването на оперативното време е за сметка на по-големия брой взети биопсични проби. Обратно, при биопсичните интервенции с последваща ексцизия биопсичните проби са четири или осем, като удължаването на оперативното време е за сметка на последващата ексцизия. Във връзка с изследването на Deerali et al. 2006 в настоящото изследване се оформя тенденция за постигане на висока хистологична продукция в условие на висок брой тъканни проби при пациенти, при които не се провежда постбиопсична ексцизия, а при пациентите, при които се провежда ексцизия, се постига интраоперативна хистологична верификация чрез изпращане на малък брой тъканни проби.

7. Продължителност на оперативната интервенция

Значителна разлика е докладвана по отношение на оперативното време при рамковите биопсични интервенции и невронавигираните биопсии. Smith et al. 2005 изследват група от 213 биопсирани пациенти- 139 чрез рамкова биопсия и 74 чрез навигирана биопсия. Авторите не описват значителна разлика в изследваните групи по отношение на демографските данни, хистопатологична диагноза, пропорции в недиагностичните биопсии и оперативните усложнения. 6% от интервенциите с рамкова техника са оперирани под обща упойка. 95% от невронавигираните биопсии са проведени под обща упойка. Средно оперативно време за рамковите биопсии в изследването е 113 ± 3 мин, докато докладваното средно оперативно време за невронавигираните биопсични интервенции е 185 ± 6 мин. ($p < 0.0001$). Авторите коментират, че значителната разлика в оперативното време между двете биопсични техники отразява разликата в интраоперативното планиране и настройване на техниката, както и разликата в времето от първи до последен разрез. Невронавигираната биопсия изисква време за настройване на навигационната система и извършване на процесът на регистрация и верификация преди започване на манипулацията. Освен това цялото планиране на интервенцията при рамковата биопсия става извън операционната зала. По отношение на невронавигираната биопсия, съвременната невронавигационна планировъчна система и мобилната невронавигационна станция позволяват планиране на процедурата извън или в близост до оперативната зала. Екипът на Dorward et al. 2003 потвърждава, че разликата в оперативното време е в полза на рамковата биопсия, въпреки, че в тяхното изследване времето под обща анестезия включва поставянето на рамката и провеждането на интраоперативната КТ/МР изследване.

Изследване на Livermore et al. 2014 включващо 351 биопсични интервенции: 256 чрез рамкова биопсия и 95 чрез невронавигация. Отчита средно оперативно време включващо общата анестезия от 122 мин за рамковите биопсии и 103 за невронавигираните биопсии, което авторите представят като средно общо оперативно време от 117 ± 42 мин.

Dammers et al. 2007 изследват 391 биопсични интервенции: 227 стереотактични биопсии и 164 проведени невронавигираните биопсични интервенции. Изследването демонстрира отчитане на средно оперативно време от 149 ± 32 мин за биопсичните интервенции проведени с рамкова стереотактична техника и 127 ± 33 мин за интервенциите проведени с невронавигирана техника ($p < 0.001$).

Georgiopoulos et al. 2018 изследват 28 невронавигирани биопсични интервенции при средно оперативно време 79.1 ± 22.7 мин и 28 рамкови биопсии при средно оперативно време от 113.3 ± 17.2 мин. Изследването демонстрира средна стойност на общата продължителност на подготвителния период на биопсичната интервенция като цяло от 63.2 ± 13.8 мин и средна продължителността на подготвителния период в операционната зала за невронавигираните биопсични интервенции от 20.4 ± 6.3 ($p=0.01$) на фона на средна продължителност на подготвителния период в операционната зала за рамковите биопсии от 29.6 ± 5.9 мин ($p=0.001$). Въпреки посочените статистически значими разлики в подготвителния период на интервенциите изследването не демонстрира значителни разлики по отношение на средното оперативно време от разрез до последен шев и по отношение на общото време прекарано в операционната зала.

Verploegh et al. 2015 изследват 247 последователни биопсии като отбелязват ~ 10 мин по-дълго оперативно време при биопсии провеждани със система BrainLAB Varioguide (120 ± 28 мин) отколкото при биопсични интервенции провеждани с Medtronic Treon Vertek (108 ± 36 мин).

Настоящото изследване отчете средно оперативно време при пациентите с проведена изолирана биопсия от 109.33 ± 25.56 минути и средно оперативно време при пациенти с последваща ексцизия от 206.4 ± 38.2 минути. Предоперативната подготовка на пациентите по отношение на планиране на оперативните цели е проведена извън операционната зала чрез планировъчна система Medtronic Planning Station S7. Отчетеното оперативно време не включва времето на обща анестезия. Оформи се тенденция на удължаване на оперативното свързано с по-големия брой биопсични материали обезпечаващи коректна патологохистологична оценка в групата на пациентите с проведена изолирана биопсия. Тенденция за компенсиране на удълженото оперативно време свързано с провеждане на постбиопсична разширена ексцизия на биопсираната лезия се оформи свързана с по-малък брой добити тъканни материали.

Едно обяснение за по-малкия брой материали може да бъде свързано с размера на биопсираните лезии: 84% от пациентите с лезии с размери над 30мм са в групата на пациентите с проведена биопсия и ексцизия, само 46.7 % са в групата с проведена изолирана биопсия, 53.3% от пациентите с лезии с размери под 30 мм са в групата на изолирана биопсия и 16% са в групата на пациентите с проведена биопсия и ексцизия. Изследване на Taweesomeboonyat et al. 2019 включващо 85 пациента отчита връзка между размера на лезията, диагностичната точност и постоперативните

усложнения. Обемни лезии с диаметър над 3 см се асоциират с по-висок процент позитивен диагностичен резултат, а лезии с диаметър под 3 см се асоциират с по-висок процент постоперативни усложнения. Именно по-високият очакван позитивен диагностичен резултат от биопсия на лезии над 3 см и възможността за компенсиране на очакваното удължено оперативно време дава обяснение за по-малкият брой взети биопсични материали в групата на проведените биопсии с последваща ексцизия. При изолираните биопсии, въпреки от части удължавайки оперативното време, използване на една траектория и взимане на по-голям брой материали осигурява максимална редукция на евентуалните постоперативни усложнения.

8. Технически особености

Ноември месец 2021 год. фирма Medtronic публикува спешно известие за безопасност, с референтен №FA1204, с данни за установяване на аномалия в софтуера на Stealthstation cranial и Synergy cranial при процедура за биопсия (Depth et al. 2021). Софтуерът може да влезе в състояние, при което дълбокомерът за биопсия не се синхронизира с останалата навигационна информация на екрана и може да покаже неправилна позиция на иглата за биопсия. Във връзка с това Medtronic правят следните препоръки при работа с навигационната система, които трябва да се взимат в предвид при всяка интервенция проведена с невронавигационната система:

1. Да не се изключва изгледа Guidance view (изглед за водене) след заключване на траекторията на биопсията в софтуера Cranial.
2. След заключване на навигационната траекторията на биопсичната игла операторът винаги трябва да се увери, че изгледът Guidance view (изглед за водене) остава активен в поне един от квадрантите на екрана.
3. Изисква се визуално потвърждаване точността на навигирането и потвърждаване на съпадението между графичния образ на дълбокомера за биопсия, стойностите на разстояние до целта и информацията за позиция до целта, предоставена от 2D прицелния маркер представящ позицията на върха на навигирания инструмент.
4. Да се използва механичният ограничител за дълбочина на иглата за биопсия

При установяване на несъответствие между графиката на дълбокомера за биопсия и другата 2D информация от Medtronic препоръчват следният начин на действие:

Тенденциозно нарушаване на зрителния коридор между камерата, биопсичната игла или периферната рамка с цел индикаторите на навигационния екрана да станат червени.

Възстановяване на зрителния коридор между камерата, биопсичната игла или периферната рамка и възстановяване на зеления им статус.

Използване на иконата Cycle views (изгледи на цикъл) (Фиг. 52) с цел опресняване на изгледа за водене.

Визуално потвърждаване на точността и съвпадението между графичния образ на дълбокомера съвпада със стойностите за разстояние до целта, представена от 2D прицелната маркировка.



Фиг. 52.** *Задължително опресняване на екрана при всяка интервенция с цел предпазване от проява на аномалия в софтуера свързана с нарушаване на синхронизацията на дълбокомера с останалата навигационна информация (BVM StealthStation 2021).*

Описаната аномалия може да се прояви при системи Medtronic StealthStation S7 и i7 работещи със Synergy Cranial Ver. 2.2.8. и StealthStation Cranial S7 ver. 3.1.1-3.1.3.

За периода 01-Януари-2019 до 10-Септември-2021 до Medtronic са достигнали четири сигнала от които един потвърден за проява на въпросната аномалия (Depth et al. 2021). В настоящото изследване е използвана StealthStation Cranial version 3.1.2, като са спазвани всички технически препоръки на Medtronic, без данни за проява на описаната аномалия.

9. Биопсия или ек்சизия?

По отношение на интраоперативната хистопатологична диагноза, в 75% от случаите в разгледаната извадка лезията е диагностицирана като глиален тумор, 10% като метастаза и 4% като лимфом. Стандартното лечение на високостепенните първични тумори на главния мозък включват хирургия с цел хистологична верификация, постоперативна лъчетерапия и съпътстваща или адювантна химиотерапия (Müller et al. 2019). Въпреки диагностичните и терапевтичните възможности на съвременната медицина, прогнозата на пациенти с глиобластома мултиформе остава песимистична- преживяемост в рамките на една година от ~39% (Ostrom et al. 2017). Основно решение което е необходимо да се вземе е дали да се проведе хирургично лечение целящо постигане на радикалност, да се проведе биопсия с цел хистологична верификация и последващо онкологично лечение, или хирургичното лечение да се отложи в случаите на лош пърформанс или други контраиндикации.

Множество литературни източници посочват асоциацията между степента на резекция и продължителността на живот при пациенти с високостепенни първични тумори на главния мозък. Тази асоциация превръща в основна цел максималната туморна ек்சизия в условие на минимално функционално нарушение. Тази цел определя резултатите от лечението и е тясно свързана с вземане на активно решение от оператора да спре отделянето на допълнителна туморна тъкан. Прекалено ранно спиране на отделянето на туморна тъкан крие риск от рецидив на туморната формация и намалена преживяемост на оперирания пациент. Прекалено късно спиране на отделянето на туморна тъкан води до отделяне на по-голямо количество инфилтрирана от туморната формация паренхимна тъкан, което крие риск от поява на преходен или траен постоперативен функционален дефицит. Активното решение в контекста на неврохирургичните интервенции е свързано с няколко фактора: състояние, възраст, придружаващи заболявания на пациента, клинична картина, локализация на лезията, отношението полза/риск свързани с планираната интервенция и на последно място но не и по важност-мотивацията на пациента.

Müller et al. 2019 посочват основни техники за разграничаване на туморна тъкан от нормален мозъчен паренхим: използване на образни изследвания за интраоперативно навигиране като МРТ, ултразвук, флуоресценция, невромониторирание и картографиране чрез невростимулация.

Множество изследвания коментират комбинациите от фактори

свързани с процеса на взимане на невроонкологични решения при пациенти с високостепенен първичен тумор на главен мозък:

Gan et al. 2015 изследват 351 пациенти при 32% от които е проведена тотална резекция, при 37% парциална резекция и биопсия при 24%. При 56% е проведена постоперативна радиотерапия, съчетана или последвана от химиотерапия с отчетен среден период на преживяемост за групата от 14.4 месеца.

Graus et al. 2013 изследват 834 пациенти при 66% от които е проведена хирургична резекция. Изследването демонстрира 14% постоперативни усложнения. 57% постоперативно провеждат лъчетерапия и химиотерапия, а 22% не провеждат никакво лечение. Авторите подчертават, че от групата на пациенти проведете оперативно лечение, при започналите постоперативно химиотерапия и лъчетерапия преди 42 ден се наблюдава по-дълъг период без прогресия на основното заболяване.

Scoccianti et al. 2010 изследват 1059 пациента от които само 11.6% са оперирани чрез биопсична техника. Постоперативно 70.7% са изкарали курс химиотерапия и лъчетерапия. Среден период на преживяемост за групата е 9.5 месеца. Преживяване до втората година авторите описват в 24.8% и в 3.9% съответно.

Zouaoui et al. 2014 изследват 952 пациента, при 541 е проведена резекция и при 411 е проведена биопсия. При 180 не е проведено последващо лечение. При 772 е проведена радиотерапия и химиотерапия (темозоломид), при 236 пациенти изолирана радиотерапия, при 157 химиотерапия. Средна преживяемост за това изследване е 286 дни, като основни фактори са години, пърформанс статус и туморна локализация.

Chang et al. 2005 изследват 788 пациента, при 75% е проведено хирургично лечение. Картографиране на мозъчния кортекс е изпълнено при 19%, интраоперативна навигирана техника при 29%. Постоперативно е проведена радиотерапия в 87%, а химиотерапия- 54%.

Вижда се, че процентът на оперираните пациенти с невронавигирана биопсия варират в широки граници между 5% и 44%. В широки граници са и резултатите от рамковата хирургия: между 28-47%. Не съществуват стандарти за оценка на решенията взети от мултидисциплинарните екипи с неврохирургично участие.

Müller et al. 2019 въвеждат използване на вероятностни карти (probability maps) за локализация на лезията, биопсия и резекция, базирани на ЯМР преди и след операция. Картите позволяват сравнение на избора на пациент и хирургичното решение между различните екипи. Авторите демонстрират отклонение при преpraщане (вид отклонение,

което се появява, когато видовете индивиди, включени в проучване, не са представителни за индивидите в общата популация.) на пациенти с тумори в лявото полукълбо и диференциално отстраняване на тумора в десен нуклеус каудатус в два проследявани медицински екипа.

Оценяване на пациент с вторична дисеминация на злокачествено новообразувание в областта на мозъка изисква задълбочено разглеждане и комплексен подход към терапията. Локален контрол на метастатичната лезия може да се упражни чрез резекция или чрез радиохирургия, по отделно или в комбинация. Съвременните проучвания демонстрират, че най-добро повлияване от лечение се очаква при пациенти с една метастатична лезия, добър пърформанс статус и добър контрол на основното заболяване. При тези пациенти препоръките включват агресивна терапия чрез резекция и адювантна радиохирургия на туморното ложе. Оперативните резултати при лечение с открита хирургия и с радиохирургия са близки, но хирургията има преимущество най-вече в случаите с необходимост от спешно облекчаване на неврологична симптоматика.

Внастоящото изследване 10.3% от всички пациенти са диагностицирани с вторична дисеминация на злокачествено новообразувание в главния мозък. При всички диагностицирани с метастаза пациенти е проведена ексцизия на лезията. От всички пациенти с проведена биопсия и ексцизия 16.7% са с метастаза.

Предвид липсата на доказателства в съвременната литература за надделяване на резултатите от използването на стереотактична биопсична техника над резултатите при използване на безрамкова невронавигирана биопсия и въз основа на доказателствата за безопасност и ефективност може да се формулира препоръка за приложение на безрамковата биопсична техника в рутинната неврохирургична практика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Началото на всяко съвременното невроонкологично лечение е свързано с индивидуална преценка и подход от страна на медицинския екип по отношение на селектиране на оптимален метод за набавяне на точна хистологична диагноза. Основните начини за подsigуряване на хистологична верификация за провеждане на онкологично лечение са биопсията и ексцизия (резекция).

Когато е възможно се предпочита извършване на широка резекция, но често биопсичната хирургия остава единствена оперативна възможност при лезии разположени в дълбоки региони на главния мозък, функционално значими зони, дифузни лезии и пациенти с лош пърформанс статус, при които открита резекция е високорискова.

Съвременната неврохирургична практика е насочена към възможностите на мининвазивната невронавигирана биопсична хирургия.

Въз основа на разширен литературен обзор и на използваната хирургична техника се формулира оперативен протокол с цел оптимизиране на невронавигираните методи, намаляване на грешките на хирургичния екип при евентуално неспазване на определените оперативни етапи, постигане на качествени, сравними и съпоставими оперативни резултати, както и въвеждане на протокола в рутинната клинична практика.

Техниката приложена в настоящото проучване демонстрира диагностична продукция в 95%, постоперативни усложнения от 10% от които 0% с клинична изява и 0% смъртност свързана с оперативната интервенция.

Невронавигираната безрамкова биопсия под обща анестезия, приложена при пациенти над 18 години, със супратенториални интрапаренхимни лезии е ефикасна и безопасна интервенция с висока диагностична стойност.

ИЗВОДИ

Невронавигираната биопсия е миниинвазивен хирургичен метод, който осигурява на неврохирурга обективна и доказателствена интраоперативна информация за хистологичната природа на интрааксиалната лезия, което е основен фактор при взимането на решение за радикална хирургия.

Предвид липсата на доказателства в съвременната литература за надделяване на резултатите от използването на стереотактична биопсична техника над резултатите при използване на безрамкова невронавигирана биопсия и въз основа на доказателствата за безопасност и ефективност може да се формулира перпоръка за приложение на безрамковата биопсична техника в рутинната неврохирургична практика.

Формулираният протокол за приложение на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални интрацеребрални лезии осигурява висока диагностична продукция в условие на постоперативни усложнения и смъртност сравними с рамковата биопсична техника от литературните източници.

Протоколът за приложение на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални лезии, чрез проследяване на биопсичната игла и биопсичния прозорец в реално време, осигурява възможност за стереотактично добиване на тъканен материал в различни участъци от хирургичните цели, компенсирайки често затруднената патологохистологична оценка в следствие хетероденсната природа на мозъчните тумори.

Протоколът за приложение на невронавигирана иглена биопсия при пациенти със супратенториални интрацеребрални лезии подсигурава добиване на оптимален брой биопсични проби с цел хистологична диагноза и стадиране на една или множество лезии в условия на оптимално оперативно време и постоперативни усложнения сравними с рамковата биопсична техника от литературните източници.

Невронавигираната иглена биопсия повишава увереността на хирурга при взимане на решение относно необходимостта от радикална хирургия.

ПРИНОСИ

1. Въвеждане на хирургичен протокол за приложение на невронавигирана иглена биопсия и оценка ефекта от приложението му в рутинната практика на Клиника по неврохирургия към Университетска болница „Св. Марина“ гр. Варна.
2. Осъществяване на обучение на лекарския неврохирургичен екип на Клиника по неврохирургия на УМБАЛ-„Св. Марина“, за същността, целите и употребата на протокол за невронавигирана иглена биопсия при пациенти с интракраниални лезии.
3. На базата на обстоен литературен обзор на съществуващата специализирана литература са формулирани индикации и контраиндикации за приложение на невронавигирана иглена биопсия при пациенти с интракраниални лезии.
4. Въвеждане и рутинно използване на протокол за работа с невронавигирана иглена биопсия при оперативни интервенции на пациенти със супратенториални интракраниални лезии.
5. Оценка и ретроспективен анализ на ефективността на невронавигираната иглена биопсия

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Моунов М. Monocentric clinical experience with frameless biopsy of supratentorial intraaxial lesions. *Int. Bull. Otorhinolaryngol.* 2022;17(4):4-12. Journal article.

Y. Enchev, **М. Моунов.** Surgical protocol for frameless needle stereotactic biopsy of supratentorial intraparenchymal lesions. XVII World Congr. Neurosurg. WFNS-Bogota, Colomb. 2022-03-13 Conference abstract and oral presentation.

М. Мойнов, Я. Енчев, Б. Илиев, Т. Кондев, Б. Иванов, Е. Мойнова, Ст. Мариянова, Д. Димов. Приложение на невронавигирана иглена биопсия в неврохирургичната практика-начален опит. Периодично издание XXVIII Национална конференция по неврохирургия 06.10.2019. Conference abstract and oral presentation.

E. Harizanova, Y. Enchev, B. Iliev, T. Konev, **М. Моунов,** S. Mariyanova. Stereotactic neuronavigation-assisted evacuation of intracranial abscess localized in the thalamus. A case report. *Scripta Scientifica Vox Studentium* 2 (1), 23-27 2018 Journal article.