嗅神経芽細胞腫に対する内視鏡下経鼻手術—その術式の検討

中 川 隆 之¹⁾, 児 玉 悟²⁾, 小 林 正 佳³⁾,
荻 野 枝 里 子¹⁾, 坂 本 達 則¹⁾, 伊 藤 壽 一¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾大分大学医学部耳鼻咽喉科

³⁾三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

近年、嗅神経芽細胞腫に対する内視鏡下経鼻手術の有効性が数多く報告されているが、有効性検証を目的とした前向き臨床試験の報告はない。本研究では、将来的な前向き臨床試験の基準とする術式確立を目的として、内視鏡下経鼻手術を行った嗅神経芽細胞腫5例を対象とした後ろ向き研究を行った。対象は女性1例、男性4例であり、臨床病期はDulguerovの病期分類でT1、2例（Kadish A、1例、B、1例）、T2、3例（Kadish C、3例）であった。内視鏡下経鼻手術では、篩骨洞天盖、上、中鼻甲介、篩板、嗅糸の切除を原則とし、詳細な切除範囲は術中病理検査にて決定し、全例術後放射線治療を行った。病理組織学的な断端における腫瘍浸潤の有無、再発の有無、嗅覚温存、合併症について解析した。結果、12-51ヶ月の観察期間中再発は認められず、3例で嗅覚が温存され、術後合併症は認めなかった。病理組織学的には、篩板浸潤が疑われるT2、1例で嗅糸周辺硬膜にて腫瘍細胞が認められた。以上の結果から、篩板浸潤が疑われるT2症例では、より厳密な嗅糸を含めた硬膜の術中病理診断を行い、切除範囲を決定すべき事が示唆された。

キーワード：前頭蓋底、嗅神経芽細胞腫、内視鏡、拡大経鼻アプローチ

Endoscopic Endonasal Resection of Olfactory Neuroblastomas: Our Experience

Takayuki Nakagawa¹⁾, Satoru Kodama²⁾, Masayoshi Kobayashi³⁾,
Tatsunori Sakamoto¹⁾, Eriko Ogino-Nishimura¹⁾, Juichi Ito¹⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University

²⁾Department of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, Faculty of Medicine, Oita University

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Mie University

The objective of this study was to establish a standard surgical procedure for endoscopic endonasal resection of olfactory neuroblastomas for future prospective clinical studies. We retrospectively reviewed 5 patients (4 males, 1 female) who underwent primary endoscopic endonasal resection of olfactory neuroblastomas. Of these, the Dulguerov stage at presentation was T1 in 2 patients (Kadish A and B in 1 each) and T2 (Kadish C) in 3 patients. The endoscopic endonasal surgery involved the resection of the middle and superior turbinates, cribrioform plate, ethmoidal fovea and olfactory fila with the intraoperative histological analyses of the margins. The main parameters compared were margin assessment, prognosis, preservation of olfaction, and complications. In one T2 case, tumor cells were identified in the margins of the olfactory fila, while resection with negative margins was achieved in the other 4 cases. No recurrence was found during observation periods ranging from 12 to 51 months (median: 25 months). Olfaction was maintained in 3 patients.

No postoperative complications were identified. These findings indicated that more precise studies of intraoperative margin in the olfactory fila and dura matter are required for T2 patients.

Key words: anterior skull base, esthesioneuroblastoma, endoscopy, expanded endonasal approach

(2012年7月25日受稿, 2012年9月13日受理)

緒 言

近年, 手術器械および手術手技の進歩に伴い, 内視鏡下経鼻手術の適応は, 鼻副鼻腔の炎症性, 腫瘍性病変から頭蓋底, 眼窩, 翼口蓋窩の炎症性, 腫瘍性病変へと拡大しつつある。頭蓋底疾患については, 良性腫瘍に加え, 一部の悪性腫瘍も内視鏡下経鼻手術が用いられている¹⁾。嗅裂に発生することが多い嗅神経芽細胞腫も近年内視鏡下経鼻手術が用いられることが多い疾患であり, 侵襲の少ない内視鏡下経鼻手術を第一選択とする報告も散見される^{2,3)}。嗅神経芽細胞腫は, 鼻副鼻腔腫瘍の0.25%, 鼻腔悪性腫瘍の5%をしめるとされており¹⁾, 頻度の高い疾患ではないが, ある程度の臨床経験を経れば, 経験する疾患ともいえる。

近年, 外切開による手術と比較し, 嗅神経芽細胞腫治療における内視鏡下経鼻手術の利点を示す報告がいくつかなされている。Devaiah et al.²⁾は, 361例のmeta-analysisから, 外切開による手術を受けた症例と比較して, 内視鏡下経鼻手術による腫瘍切除を受けた症例の方が, 統計学的に有意に良好な生存率を示すと報告している。また, Folbe et al.³⁾は, 23例の後ろ向き研究から, 外切開で行われた手術は, 内視鏡下経鼻手術に置き換えることが可能であったとしている。これらの報告は, 嗅神経芽細胞腫に対する手術アプローチとしての内視鏡下経鼻手術の有用性を示唆している。一方, Soler and Smith⁴⁾は, 5つの文献をもとに, 嗅神経芽細胞腫の手術治療として, 内視鏡下経鼻アプローチと外切開によるアプローチのどちらが優れるのかを考察している。結論として, 嗅神経芽細胞腫に対する手術療法として, 2つの手術アプローチを比較するエビデンスレベルの高い研究はなく, どちらの手術アプローチを選択するのではなく, 切除断端陰性である完全切除を実現することが重要としている。その根拠として, ランダム化した術式の比較試験を行うことは事実上不可能であること, 統計学的な解析を行うに十分な症例を集めることが困難であること, 予後の評価には長期の経過観察が必要なことをあげている。しかしながら, 外切開による手術と比較して, 内視鏡下経鼻手術には, 低侵襲性という大きな利点があり, 嗅神経芽細胞腫に対する内視鏡下経鼻手術の位置づ

けを明確にする臨床研究が求められる。手術手技としての有効性を評価するという観点から, Soler and Smithの総説で結論されているように, 病理組織学的な完全切除の正否が第一のポイントとなる。症例数が少なく, 単一の施設での臨床試験が困難である点については, 多施設で明確かつ詳細な評価方法を定めることにより解決可能と考えられる。術式に関しても, 単に内視鏡下経鼻手術とせずに切除範囲とその方法についてもある程度基準化することが望ましい。本論文では, 筆頭著者が施行し, 同様の術式を用いた5例での病理組織学的所見を元に, 基準とすべき術式について考察する。

方 法

対象

筆頭著者が術者として, 同一手術方法を用いて, 内視鏡下経鼻アプローチにより腫瘍切除を行った嗅神経芽細胞腫5例を対象とした。術後放射線治療照射を諸家の報告に従い全例ルチーンで施行した(T1, 2例では, ライナックにて50グレイ, T2, 3例では, 強度変調放射線治療を用いて50あるいは60グレイ)。照射範囲は, 左右眼窩内側壁の間, 篩骨洞および嗅裂をすべて含む範囲とし, 鶏冠, 嗅球を含めた。

術式

対象とした5症例で行った術式について述べる。原則として, 反対側鼻腔への浸潤が認められない場合は, 片側切除とし, 嗅覚を温存することを企図した。切除範囲を簡潔に述べると, 頭蓋底側では, 篩板, 上および中鼻甲介基部, 嗅上皮を一塊で切除し, 外側では, 篩骨洞外側粘膜への浸潤が疑われる場合は, 眼窩内側壁骨切除を追加し, 正中側では, 篩骨垂直板を原則切除し, 反対側への浸潤が疑われる場合は, 鶏冠, 反対側篩板, 上および中鼻甲介, 嗅上皮を切除した(図1)。手術は, 術中迅速病理組織検査を含め, 段階的に行った。術式を理解しやすくするために, 以下に段階別に手術操作について記載する。

1) 腫瘍部分切除: 腫瘍の基部は残し, 適切な止血凝固処置を行いながら, 腫瘍の減量を行い, 引き続き行う第一段階の術中病理組織検査における組織採取のための視野とスペースを確保した。主として, 中鼻甲介内側面,

図1 切除範囲。症例2では、左側嗅裂に腫瘍が存在し、術中病理検査にて反対側への浸潤が認められたため、反対側篩板を含めて切除した。症例4では、右側嗅裂と篩骨洞内に腫瘍が認められ、術中病理検査にて篩骨洞粘膜に浸潤を認めたため、眼窩内側壁も削除した。切除範囲を点線で示す。

鼻中隔、蝶篩陥凹からの組織採取に留意した腫瘍組織の減量を施行した。腫瘍切除を行わなくても、十分な視野とスペースが得られる場合、腫瘍部分切除は行わなかった。

2) 篩骨洞蝶形骨洞手術：中鼻道から鉤状突起切除、前篩骨洞開放、蝶形骨洞開放を行い、眼窩内側壁がすべて視野に入る状態とし、篩骨洞あるいは中鼻道内に腫瘍進展が認められた場合、上記の視野が得られるように腫瘍部分切除を追加した。

3) 鼻副鼻腔内病理組織検査：中鼻甲介内側面、鼻中隔、蝶篩陥凹、篩骨洞、蝶形骨洞、中鼻甲介外側面、眼窩内側壁から組織採取し、迅速病理検査を施行した。篩骨洞あるいは中鼻道内に腫瘍進展が認められた場合には、篩骨洞外側（眼窩内側壁）粘膜および中鼻甲介後端部粘膜採取を行った。初回の組織採取は、術前画像診断に基づき、断端陰性となる切除範囲を想定し、組織採取部位を決定した。最初に想定した術中病理診断で、断端陽性であった場合、追加切除を行い、再び病理組織診断を施行し、断端陰性となる鼻副鼻腔領域の切除を行った。

4) Draf typeIIB前頭洞手術：上記の病理組織検査結果待ちの時間を利用して、Draf typeIIBに相当する前頭洞

底の骨削除を行い、最前方に位置する1本目の嗅糸を露出、確認した（図2A）。

5) 眼窩内側壁切除：篩骨洞粘膜への浸潤が疑われる場合、眼窩内側壁骨とともに篩骨洞外側壁粘膜をすべて切除した。眼窩内側壁の骨削除範囲は、前方は鉤状突起付着部、上方は前篩骨動脈管、下方は上顎洞自然口上端とし、いわゆる紙様板を切除し、眼窩尖では、篩骨洞あるいは蝶形骨洞粘膜剥離、切除後、骨表面の削除を行った。

6) 前篩骨動脈切断：眼窩内側壁骨を一部削除し、前篩骨動脈を露出し、同部から正中に向かい、中鼻甲介に至るまで前篩骨動脈を露出した。眼窩内側壁に近い部位で凝固を行った後に、中鼻甲介付近で凝固し、そのやや外側で凝固切断を行った（図2B）。

7) 篩板切除：前篩骨動脈が中鼻甲介付近で頭蓋内に入る部分で骨削除を開始し、硬膜を露出させ、前頭洞後壁に向かい、前方へ硬膜と篩板との剥離、骨削除を進め、前頭洞後壁に到達後、1本目の嗅糸に向かい内側に骨削除を進めた。次に、骨削除開始部分から、後方に向かって硬膜と篩板との剥離、骨削除を進め（図2C）、蝶形骨前壁に達する部分で再び内側に骨削除をすすめ、篩板を

図2 内視鏡手術所見。症例5の内視鏡手術所見を示す。A：Draf IIbに準じて、右前頭洞（F）を開放した。矢印は最前方の嗅糸を示す。B：一部眼窩内側壁（Orbit）削除後、前篩骨動脈（矢印で断端を示す）を凝固切断した。C：篩板（Crib）を硬膜（矢印）から剥離、切除しているところ。F：前頭洞、Orbit：眼窩骨膜。D：嗅糸を前方から凝固、切断しているところ（矢印）。*：硬膜、Septum：鼻中隔、F：前頭洞。

硬膜から分離した。

8) 嗅糸切断：鼻中隔粘膜の術中迅速病理組織検査結果に従い、鼻中隔粘膜の下方の切除線を決定し、蝶形骨洞前壁から前方に向かい粘膜切開を加えた。前方の断端も術中迅速病理検査所見に従って決定するが、少なくとも嗅糸の1本目よりも前方で、中鼻甲介の前端に相当する位置を目安とした。鼻中隔矯正術の要領で、鼻中隔粘膜を軟骨膜とともに挙上し、天蓋まで剥離を進め、嗅糸を明視下においた。嗅糸を前方から順に凝固切断し（図2D）、腫瘍組織を上、中鼻甲介、篩板、鼻中隔粘膜とともに一塊として摘除した。

9) 硬膜、嗅糸病理組織検査：この段階では、嗅糸断端あるいはその周辺の硬膜を採取し、術中病理検査標本とした。

10) 再建：再建方法は、頭蓋底の骨欠損部位の大きさ、硬膜欠損部位の大きさに応じて決定した。今回手術した5症例では、広範な硬膜欠損を伴った症例はなく、手術操作に伴う硬膜穿孔を脂肪片によるバスプラグ法で閉鎖し、頭蓋底骨欠損部位は大腿筋膜を頭蓋底骨と硬膜との間にサンドイッチする形で挿入しフィブリン糊で固定した。キチンコーティングガーゼを術後2日間挿入した。

評価項目
臨床的には、年齢、性別、Kadish⁵⁾およびDulguerov and Calcaterraの病期分類⁶⁾、組織学的なHymas grade⁷⁾、切除範囲（反対側および眼窩内側壁切除の有無）、術後合併症の有無、観察期間中の再発の有無、嗅覚温存について調べた。病理組織学的検査所見としては、摘出標本の永久病理検査にて断端陽性と診断された症例数とその部位について調べた。

結 果

対象とした症例の年齢、性別、臨床的病期分類としてKadishおよびDulguerov and CalcaterraのTNM病期分

類、組織学的なHymas gradeを表1に示す。年齢は、35-53（中央値47）歳、男性4例、女性1例であった。術前画像診断に基づく臨床的病期分類（図3）では、Kadish病期分類にてステージA 1例、B 1例、C 3例、Dulguerov and CalcaterraのTNM分類では、T1N0M0：2例、T2N0M0：3例であった。すなわち、篩板への浸潤が疑われない症例が2例、篩板への浸潤が疑われるが、明らかな硬膜浸潤はないと考えられる症例が3例という内訳となった。Hymas grade分類では、Grade I：1例、Grade II：4例であった。また、観察期間は、12-51（中央値25）ヶ月であった。

すべての症例で、術中病理診断にて断端陰性となるように切除範囲を設定した。篩骨洞外側粘膜への浸潤が認められたT2の1例では、眼窩内側壁骨切除を追加し、反対側嗅裂および中鼻甲介嗅裂側粘膜浸潤が認められたT2の1例では、両側での切除を施行した。提出標本の永久病理診断では、T2の1例で嗅糸断端に腫瘍細胞の残存が認められたが、他の4症例では、すべて断端陰性であった（表1）。

嗅覚温存については、片側切除を行った4例中3例で、嗅覚温存が可能であった（表1）。手術から術後放射線治療開始までの期間は、全例術後4週目に放射線療法を開始することができ、術後合併症は認められなかった。術中軽度の髄液漏が全例で認められたが、術後髄液漏の発生は認められず、感染症、術後出血も認められなかった。観察期間が12-51ヶ月と短いため、予後について結論づけることはできないが、現時点では、腫瘍再発は認めていない。

考 察

嗅神経芽細胞腫の病期分類については、古くからのKadish分類が広く用いられてきた⁵⁾。Kadish分類では、鼻腔内に限局するA、副鼻腔に進展するB、頭蓋、眼窩

表 1 症例サマリー

症例	年齢	性別	Kadish	Dulguerov	Hymas graede	追加切除	断端病理	嗅覚温存	術後放射線治療	観察期間(月)
1	35	F	B	T1	2	—	—	+	Linac 50Gy	51
2	47	M	C	T2	2	反対側	—	—	IMRT 60Gy	37
3	44	M	C	T2	2	—	+	—	IMRT 50Gy	25
4	47	M	C	T2	2	眼窩内側壁	—	+	IMRT 50Gy	15
5	53	M	A	T1	1	—	—	+	Linac 50Gy	12

Dulguerov and Calcaterraの病期分類

鼻腔
副鼻腔(蝶形骨洞省く)

蝶形骨洞
篩板への進展

頭蓋内、眼窩進展
硬膜浸潤なし

硬膜浸潤あり

Kadishの病期分類

図 3 Dulguerov and CalcaterraのT分類とKadish病期分類

内へ進展するCに分類される。より近年に発表された Dulguerov and Calcaterraの分類⁶⁾では、KadishのA, B は、T1, KadishのCがT2からT4に分類され、篩板、硬膜への浸潤により、頭蓋内進展が分類されており、Computed tomography (CT) およびMagnetic resonance imaging (MR) 所見に基づいた治療開始前の病期分類として作成されている。今回用いた症例は、術前画像診断に基づくDulguerov and Calcaterra病期分類では、T1：2例、T2：3例、と比較的早期といえる病期に相当するものとなる。Dulguerov et al.のmeta-analysis⁸⁾によれば、T1の5年生存率は、81%、T2では93%と良好であり、T3、T4はそれぞれ59%、48%と悪化する。一方、Kadish分類を用いれば、A：1例、B：1例、C：

3例となり、早期2例、進行3例ととらえることができる。Dulguerov et al.のmeta-analysisでの5年生存率は、それぞれ72%、59%、47%となる。Dulguerov and Calcaterra病期分類のT2は、篩板への浸潤が認められるが、篩板を超えない、明らかな頭蓋内進展を認めない状態であり、T3は頭蓋内進展を認めるが、硬膜浸潤が認められない状態とされ、T4は明らかに硬膜を含めた脳組織への浸潤が認められる状態としている。局所制御、手術プランニングの観点からは、Dulguerov and Calcaterra病期分類が適しているのではないかと考えられる。また、予後の観点からも、篩板を超える浸潤の有無により、5年生存率が大きく異なることから、臨床的に有用な分類といえるが、Kadish分類も予後との相関

性を示すとされている^{1,8)}。過去の文献では、Kadish分類が多く用いられており、過去の文献との比較という観点からは、Kadish分類を用い、術式の決定には、Dulguerov and Calcaterra病期分類を用い、T1, T2症例に対しての内視鏡下経鼻手術の有効性を検討していきたい。

今回用いた術式では、篩板を硬膜との間で剥離、切除し、原則篩板切除、硬膜は可及的に温存する方針とし、最終的な切除範囲は術中病理診断にて決定した。T2と術前診断された症例の1例で、切除標本の嗅糸周辺硬膜に腫瘍組織の残存が認められた。術中病理診断では、最も腫瘍に近接する嗅糸を含む硬膜をサンプルとして採取し、陰性との診断が得られたが、他の嗅糸付近の組織から腫瘍組織が認められた。したがって、画像診断上T2と診断される症例でも、顕微鏡レベルでは、嗅糸に沿って頭蓋内に腫瘍が進展している可能性があり、より入念な嗅糸および周辺硬膜の術中病理診断を行うべきであることが示唆された。嗅糸断端で腫瘍残存が認められた症例では、幸い術後2年を経て再発は認めていないが、今後の厳重な経過観察が必要と考えている。一方、今回用いた術式で、病理組織学的な断端陰性を基準とすれば、T1症例では十分な切除範囲が得られたのではないかと考えられる。T1の2症例では、すべて嗅覚が温存されており、低侵襲という内視鏡下経鼻手術の利点が活かされている。T1症例においては、今回用いた術式による片側切除を基準術式として問題ないと考えられる。

今回の結果から、Dulguerov and Calcaterraの臨床病期分類のT2症例においては、より拡大した切除の必要性が示唆される。患側の篩板および篩骨洞天蓋に接する部分の硬膜切除、および嗅糸の全切除を基準として行うか、嗅糸周辺の硬膜の入念な術中病理診断を施行し、結果に応じて拡大切除を行う、いずれかの方針が求められる。諸家の報告を参照すると、Stammbergerのグループでは、基本的にわれわれが用いた術式と同様の方法を用いている¹⁰⁾。一方、Castelnuovoのグループは、原則術中病理診断に従い切除範囲を決定しているが、Kadish Cであれば、基本的に硬膜、嗅球切除を行うとし⁹⁾、Pittsburgh大学のグループでは、基本的に硬膜、嗅球切除を両側で行う術式を用いている³⁾。Johns Hopkinsのグループは、原則術中病理診断に従い切除範囲を決定しているが、頭蓋底浸潤が疑われた場合は、硬膜、嗅神経を腫瘍とともに切除するとしている¹¹⁾。手術侵襲を考えると、Kassamは、内視鏡下経鼻頭蓋底手術800症例の解析から、術中、術後合併症の有意な危険因子として、硬膜内操作の有無をあげている¹²⁾。したがって、T2症例では、

広範な硬膜切除に加え、嗅球の切除を想定した準備を行い、徹底した術中病理診断を行い、切除範囲を決定する方針が妥当ではないかと考える。さらに、広範な硬膜切除に加え、嗅球切除を想定した準備に加え、術後髄液漏防止の観点から、頭蓋底再建に多層筋膜および有茎鼻中隔粘膜弁を用いた再建を想定することも必要となる。

結 論

今回、内視鏡下経鼻手術を行った嗅神経芽細胞腫5例の病理組織学的検査結果から、Dulguerov and Calcaterraの臨床病期分類におけるT1,あるいは、Kadish分類におけるA, Bに対しては、篩板切除を行う片側切除を基準術式が適することが示唆され、Dulguerov and Calcaterraの臨床病期分類におけるT2では、硬膜および嗅糸を含めた嗅神経経路の詳細な術中病理診断を行い、切除範囲を決定すべきことが示唆された。全ての症例で、術後合併症は認められず、術後放射線治療も速やかに行うことが可能であり、片側切除を施行した4例中3例で嗅覚機能が温存されたことから、今回用いた術式は、内視鏡下経鼻手術の低侵襲性という利点を活かすものといえる。今回の結果を基盤として、本邦における嗅神経芽細胞腫に対する内視鏡下経鼻手術の有効性解析を目的とした前向き臨床試験デザインを行いたいと考える。

参考文献

- 1) Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al : European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. Rhinol Suppl. 2010 ; 22 : 1-143.
- 2) Devaiah AK, Andreoli MT : Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients. Laryngoscope 2009 ; 119 : 1412-1416.
- 3) Folbe A, Herzallah I, Duvvuri U, et al : Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study. Am J Rhinol Allergy 2009 ; 2 : 91-94.
- 4) Soler ZM, Smith TL : Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? Laryngoscope 2012 ; 122 : 244-245.
- 5) Kadish S, Goodman M, Wang CC : Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. Cancer

- 1976 ; 37 : 1571-1576.
- 6) Dulguerov P, Calcaterra T : Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope* 1992 ; 102 : 843-849.
- 7) Hyams VJ : Olfactory neuroblastoma. In: Hyams VJ, Baksakis JG, Michaels L (eds). *Tumors of the upper respiratory tract and ear*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC ; 1988 : p.240-248.
- 8) Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC : Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 683-690.
- 9) Castelnuovo P, Bignami M, Delù G, et al : Endonasal endoscopic resection and radiotherapy in olfactory neuroblastoma: our experience. *Head Neck* 2007 ; 29 : 845-850.
- 10) Unger F, Haselsberger K, Walch C, et al : Combined endoscopic surgery and radiosurgery as treatment modality for olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). *Acta Neurochir (Wien)* 2005 ; 147 : 595-602.
- 11) Gallia GL, Reh DD, Salmasi V, et al : Endonasal endoscopic resection of esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins Hospital experience and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2011 ; 34 : 465-475.
- 12) Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, et al : Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. *J Neurosurg* 2011 ; 114 : 1544-1568.