

106

## Adenomas hipofisarios con invasión intracavernosa. Resultados del abordaje transcraneal al seno cavernoso

A. Spallone; J.L. González-González\*; F. Mostes de Oca\* y R. Verdial-Vidal\*\*

Neurological Centre of Latium, Roma, Italia. \*Servicio de Neurocirugía Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba. \*\*Servicio de Neurocirugía Hospital Universitario General Calixto García, La Habana, Cuba.

### Resumen

Los adenomas hipofisarios representan el 13% de los tumores intracraneales. Generalmente el abordaje transesfenoidal es suficiente para su manejo, pero de un 5 a un 7% de los mismos se comporta de forma invasiva. El tratamiento de este subgrupo ha sido tradicionalmente incompleto (exéresis transesfenoidal parcial + radioterapia) y conduce a una elevada tasa de recidivas.

**Objetivos.** Evaluar los resultados obtenidos con el abordaje transcavernoso en los adenomas hipofisarios con extensión intracavernosa.

**Material y método.** Se realiza un estudio retrospectivo de 9 pacientes, cuya lesión fue abordada a través del triángulo antero medial mediante craneotomía fronto-órbito-zigomática en la Nuova Clinica Latina de Roma y el Hospital Hermanos Ameijeiras de Ciudad de la Habana entre Junio del 1999 y Junio del 2003.

**Resultados.** En 8 casos se logró la exéresis total microscópicamente y parcial en 1. Con mejoría y/o normalización de los niveles hormonales y de la sintomatología preoperatoria. Se observaron complicaciones transitorias en 6 pacientes y la secuela más importante fue la paresia del III nervio craneal.

**Conclusiones.** La exéresis transcavernosa es una técnica eficaz cuando se pretende reseca radicalmente la lesión, lograr remisión de los síntomas y conseguir descenso hormonal en el caso de los productores, aunque las complicaciones y secuelas pueden ser importantes.

**PALABRAS CLAVE:** Adenomas invasivos. Seno cavernoso. Aborde transcraneal. Craneotomía fronto-órbito-zigomática (FOZ). Triángulo antero medial.

Pituitary adenomas invading the cavernous sinus. Transcranial transcavernous approach

### Summary

Pituitary adenomas represent a significant proportion (+o-13%) of all intracranial tumors. Surgical treatment is as rule performed by transsphenoidal approach. However, a small but not insignificant subgroup of pituitary adenomas (5 to 7%) invade the lateral parasellar structures and the cavernous sinus in particular, and poses obvious problems to the therapeutic strategy, since transsphenoidal removal of these adenomas is usually incomplete.

**Objective.** To evaluate the results of transcranial removal of a consecutive series of pituitary adenomas invading the cavernous sinus.

**Material and method.** A retrospective study of 9 patients harbouring pituitary adenomas invading the cavernous sinus who had been submitted to transcranial surgery was conducted. These patients were operated on in the time span June 1999 - December 2003, in the Nuova Clinica Latina (now NCL- Neurological Center of Latium), Rome Italy, and the Hospital "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba, using a fronto-orbitozigomatic (FOZ) craniotomy, anterior clinoidectomy and a limited dissection of the cavernous sinus through the antero-medial triangle.

**Results.** Total macroscopical removal was achieved in 8 cases, partial in 1, who showed improvement or normalization of the hormonal levels and of the preoperative symptoms. Transitory complications occurred in 6 patients, one of them showed a permanent neurological deficit (paresis of the III cranial nerve).

**Conclusions.** Transcranial transcavernous approach is an effective technique for attempting total removal of intracavernous pituitary adenomas. It allows to achieve remission of symptoms and hormonal control in the medium-long term. However complications are relatively frequent, and permanent sequelae are not negligible.

**KEY WORDS:** Invasive adenomas. Cavernous sinus. Transcranial approach. FOZ craniotomy. Antero-medial triangle.

Recibido: 10-06-06. Aceptado: 30-07-06

## Introducción

Los adenomas hipofisarios son considerados lesiones benignas y representan el 13% de los tumores intracraneales. El abordaje transesfenoidal es suficiente para el manejo de la mayoría de los casos y proporciona buenos resultados<sup>5,11,25,40</sup>. Sin embargo, de un 5 a un 7% de los mismos se comporta más agresivamente, presenta cuadros invasivos y puede alcanzar un gran tamaño. El tratamiento de este subgrupo ha sido tradicionalmente incompleto (exégesis transesfenoidal parcial+radioterapia) y conduce a una elevada tasa de recidivas<sup>3,18,22,36</sup>.

Los adenomas son invasivos cuando han filtrado o perforado los confines anatómicos normales de la glándula (diafragma selar, dura basal o seno cavernoso)<sup>1</sup>. En consecuencia, la invasión tiende a ser más común con el incremento del volumen tumoral, los microadenomas pueden también ser invasivos y grandes tumores pueden desplazar las estructuras vecinas sin invadirlas<sup>14</sup>. Recientes avances en biología molecular han demostrado que los adenomas con un comportamiento invasivo, tienen una composición genética diferente y Krisht sostiene que deben ser tratados en modo radical<sup>15</sup>.

El desarrollo de técnicas para abordar la base del cráneo durante las décadas finales del siglo pasado y de la vía transnasal transesfenoidal endoscópica en la última década de dicho siglo, ha abierto el espectro del manejo quirúrgico de estas lesiones en sentido diametralmente opuestos (abordaje y disecciones extensas y abordajes mínimamente invasivos).

Hasta el año 1965 la literatura neuroquirúrgica adoleció de referencias relativas al ataque quirúrgico directo con éxito al seno cavernoso. En ese año Parkinson describió su método para la reparación directa de una fístula carótido cavernosa-traumática bajo hipotermia y paro cardíaco<sup>26,27,28,29</sup>. El desarrollo de nuevas técnicas de neurorradiología intervencionista, a partir de los setenta, disminuyó el entusiasmo por el ataque directo a este tipo de lesiones vasculares. En los ochenta, el renovado interés por la microanatomía de la región, propició los conocimientos requeridos para que varios entusiastas la abordaran con éxito bajo condiciones anestésicas normales<sup>13</sup>. El desarrollo de un abordaje combinado epi y subdural, en principio sugerido por Dolenc<sup>10</sup> con menores modificaciones posteriores a cargo de diferentes autores, ha sido la clave para que ésta se haya convertido en una técnica estándar para tratar lesiones vasculares y neoplásicas en el seno cavernoso.

La cirugía del seno cavernoso fue considerada de alto riesgo y con escasa posibilidad de éxito debido al sangrado excesivo y de difícil control, a la parálisis postoperatoria de nervios craneales, y al daño potencial a la carótida intracavernosa. Dado que la aplicación de terapias médicas

derivadas del progreso en la neurofarmacología pituitaria y la individuación de la radiocirugía estereotáxica, pugnan por demostrar su eficacia como nuevas opciones de manejo<sup>15</sup>, nos animamos a dar a conocer los resultados preliminares en esta serie de pacientes portadores de adenomas hipofisarios con extensión intracavernosa, intervenidos como fruto de la colaboración entre la Neurological Centre of Latium (NCL) de Roma, Italia, y el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y lineal de una cohorte de 9 pacientes con adenomas hipofisarios extendidos al seno cavernoso, operados en los Servicios de Neurocirugía del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana y la NCL de Roma entre Junio del 1999 y Diciembre del 2003.

En cada caso se registró: edad (en años cumplidos), sexo, variedad del adenoma según el tipo de producción hormonal, sintomatología pre y postoperatoria, grado de reelección (total o parcial) según observación intraoperatoria y estudios de imágenes postoperatorias (IRM y TAC), dosificación de hormonas pituitarias antes y después de la operación, complicaciones, secuelas permanentes y calidad de vida post operatoria según la escala de Karnofsky<sup>21</sup>.

A todos los pacientes se les practicó una craneotomía frontotémporo-orbitozigomática en una sola pieza, como han propuesto Spallone et al<sup>37</sup>. La entrada al seno cavernoso tuvo lugar en todos los casos a través del triángulo anteromedial (entre el III nervio craneal y la carótida) a partir del poro oculomotor, según técnica de disección sistemática del seno cavernoso descrita por Van Loveren et al<sup>39</sup>. En presencia de extensión al seno esfenoidal, o muy antero-inferiormente en la silla turca, se realizó una tuberculectomía y abordaje transcraneal transesfenoidal tal como es recomendado por Rand<sup>30</sup>.

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos y, dado el limitado número de casos, procesados en forma manual. Los resultados se exponen en tablas de distribución de frecuencia simple y tablas de contingencia.

## Resultados

Los pacientes tenían entre 24 y 55 años de edad, con una media de 39,9. Siete fueron mujeres y 2 hombres. Siete adenomas fueron funcionantes y, de ellos, 4 productores de prolactina (PRL), 1 de ACHT, 1 de GH y 1 mixto (OH + PRL). Sólo 2 resultaron no productores.

Los estudios de imágenes ratificaron la exéresis total microscópica en 8 casos y parcial en 1 (tabla 1). Los síntomas preoperatorios, de 8 tipos diferentes, desaparecieron o

**Tabla 1**  
Grado de resección\* y morbilidad por tipo de adenoma

Tipo de producción hormonal	Grado de Resección		Morbilidad	
	Total	Parcial	Transitoria	Permanente
Prolactina	3	1	4	1
GH	1	0	1	0
Plurihormonal	1	0	1	0
ACHT	1	0	0	0
No productor	2	0	1	0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>1</b>

\*Según observación transoperatoria, IRM y TAC contrastadas

**Tabla 2**  
Comportamiento de los síntomas preoperatorio y postoperatorio

Síntoma	Desaparición		Mejoría		No mejoría		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Cefalea	3	75	1	25	0	0	4	100
Defectos campimétricos	0	0	3	100	0	0	3	100
Crecimiento acral	0	0	1	100	0	0	1	100
Epilepsia	1	100	0	0	0	0	1	100
Amenorrea	0	0	2	66,7	1	33,3	3	100
Galactorrea	3	100	0	0	0	0	3	100
Disminución de la libido e impotencia	2	50	0	0	2	50	4	100
Oftalmoplejía transitoria	1	100	0	0	0	0	1	100

**Tabla 3**  
Evolución hormonal postoperatoria

Tipo de producción hormonal	Reducción a cifras no tumorales	Normalización	No variación
Prolactina	3	1	0
GH	0	1	0
Plurihormonal	1	0	0
ACHT	0	1	0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

mejoraron con la intervención, salvo en 1 caso la amenorrea. (Tabla 2)

Los niveles hormonales descendieron en el postoperatorio en 7 de los 8 pacientes con lesiones funcionantes (a cifras no tumorales (range) en 4 normales (range) en 3). (Tabla 3)

Se presentó morbilidad transitoria en 6 casos y permanentemente en 1 (no secretor), (Tablas 1 y 4). La secuela más importante fue paresia del III nervio craneal.

La calidad de vida en el post operatorio (a 1 año del mismo) según la escala de Karnofsky, alcanzó 100 puntos en 6 pacientes, 90 en 2 y 70 en 1. (Tabla 5)

**Tabla 4**  
**Complicaciones y secuelas por tipo**

Tipo de complicación	Nº. Pacientes
Paresia del III n.c.	5
Paresia del IV n.c.	1
Fístula de LCR	1
Tipo de secuelas	Nº. Pacientes
Paresia del III n.c.	1

**Tabla 5**  
**Puntuación obtenida por Escala de Karnofsky en el postoperatorio**

Valor	Nº. Pacientes
70	1
90	2
100	6

## Discusión

### Caracterización

Los adenomas invasivos predominan en el adulto<sup>7,16,41</sup>. En la infancia y la pubertad representan del 2 al 6% del total de adenomas operados y son más frecuentes en esta última<sup>9</sup>. Se afirma que en estas edades son más agresivos que en el adulto; se ha encontrado en ellos una elevada inmunorreactividad para mutaciones del gen supresor de la génesis tumoral p53, un marcador utilizado en los adultos para evaluar el grado de invasividad y tendencia a la recurrencia de los adenomas pituitarios<sup>17</sup>.

Aunque para muchos autores los prolactinomas predominan en el sexo femenino<sup>7,10,16,41</sup>, algunos sostienen que tienden a adquirir mayor tamaño e invasividad en los hombres. Se ha sugerido que este fenómeno se explica porque la escasez de síntomas endocrinos en el sexo masculino retrasa el diagnóstico. Sin embargo, una mayor reactividad ante los anticuerpos K-67 en este sexo sugiere que el índice de proliferación celular en los adenomas productores de prolactina es también superior en ellos<sup>4,8</sup>. Esta observación también se ha reportado en adenomas productores de GH<sup>32</sup>. Otros autores, sin embargo, no han podido establecer diferencias en la frecuencia de presentación entre uno u otro sexo<sup>6,12</sup>.

Según Krisht, la mayoría de los grandes adenomas invasivos son no funcionantes y se manifiestan por compresión mecánica de las estructuras selares y paraselares. El

síntoma de presentación más común es la pérdida progresiva de visión, aunque una parte de los pacientes no la reconocen. La isquemia y la apoplejía pituitaria provocando neuropatía compresiva aguda pueden ser también sus causas. Las oftalmoplejías por compromiso de los nervios craneales del seno cavernoso, provocan diplopia, aunque con menor frecuencia que en los meningiomas. Otros síntomas reportados son: obstrucción nasal, fístula de LCR, exoftalmos y diabetes insípida<sup>15</sup>.

En los pacientes con prolactinomas invasivos, los niveles de prolactina usualmente son superiores a 1000 ng/dl, lo que se ha atribuido al paso directo de ésta al sistema venoso<sup>3,35</sup>. Los síntomas endocrinos en los productores de GH y de ACTH son en principio iguales que en los no invasivos. Estos últimos, habitualmente microadenomas, sólo ocasionalmente se comportan de esta forma<sup>15</sup>.

Chang et al<sup>6</sup> encontró 16 (29 %) pacientes con apoplejía pituitaria entre 56 adenomas invasivos. Entre los casos de Eisenberg et al<sup>12</sup> predominaron los síntomas por compresión óptica y disfunción de los nervios craneales III, VI y IV en ese orden.

Roux observó, en las IRM, infiltración a uno o ambos senos cavernosos en el 17,7% de los macroadenomas y 12,5% del total de adenomas estudiados<sup>31</sup>. Ahmadi<sup>1</sup>, Dolenc<sup>10</sup>, Eisenberg y Al Mefty<sup>12</sup> demostraron preoperatoriamente, con IRM y TC de alta resolución, hallazgos consistentes con expansión al seno cavernoso y visible englobamiento de la arteria carótida interna así como compresión, obliteración o desplazamiento intracavernoso de nervios intracraneales. No obstante, se ha señalado que la densidad que alcanzan los senos cavernosos después de la inyección de contraste en la TAC puede ser similar a la del tejido tumoral. Ante tal eventualidad se recomienda siempre realizar IRM<sup>14</sup>.

Varios autores han afirmado que entre los adenomas invasivos predominan los no funcionantes<sup>6,12,15,38</sup>, pero en algunas series los prolactinomas son mayoría<sup>16,31</sup>. En este último grupo se inscriben los resultados del presente artículo.

### Eficacia

La exéresis transesfenoidal puede mejorar el déficit visual en los adenomas invasivos al reducir la compresión del quiasma, pero el pronóstico a largo plazo especialmente en los pacientes jóvenes no es satisfactorio, sobre todo en adenomas secretores<sup>14,15</sup>, y el advenimiento de las técnicas de cirugía de base de cráneo ha originado conductas más agresivas con aspiraciones curativas<sup>15</sup>.

La irrupción de los agonistas de la dopamina de acción prolongada, ha mejorado y facilitado de forma considerable el manejo de los prolactinomas, pero aproximadamente un 20% de éstos aún no responde favorablemente a dicha

terapéutica, e insistir con ella en estos casos sólo conllevaría a fibrosar el tumor, haciendo más difícil y arriesgada su manipulación quirúrgica.

El octreotide, un compuesto análogo de la somatostatina, puede disminuir los niveles de hormona del crecimiento previo a la cirugía en grandes adenomas invasivos productores de GH y después de ésta, si persisten elevados en el postoperatorio. Se ha reportado, además, que reduce la consistencia del adenoma, lo cual facilita su exéresis<sup>15</sup>.

Aunque se ha utilizado el ketoconazol para reducir la hipercortisolemia en los adenomas adenocorticotropos, la farmacoterapia es en este caso menos eficaz que en los prolactinomas y en los productores de GH. así pues, se reserva como complemento a la cirugía<sup>14</sup>. Ante condiciones médicas desfavorables donde la cirugía está contraindicada, las terapéuticas mencionadas pueden ser una opción según el caso. Recordemos que ellas son supresivas por naturaleza y aún cuando logren una buena respuesta, sus efectos desaparecen al interrumpir su suministro.

Exceptuando los prolactinomas, la cirugía es por tanto la primera opción a tener en cuenta, si no hay contraindicaciones<sup>15</sup> y salvo en invasiones localizadas resecaadas radicalmente, o en los adenomas secretores en los que se ha conseguido normalizar las cifras hormonales en cuyo caso no es mandatoria, la radioterapia es generalmente considerada<sup>14</sup>.

### Grado de resección

Ya en 1978 Mackay<sup>23</sup> recomendaba craneotomía y resección radical de los adenomas invasivos. En un estudio donde se comparaba la vía transesfenoidal con el abordaje transcranial transcavernoso, Matsuno<sup>24</sup> concluyó que este último es el recomendado para lesiones que invaden el seno, porque la mejor exposición que proporciona incrementa el grado de resección y hace más notable la mejoría de los síntomas endocrinos, principalmente en adenomas productores de GH y ACTH. A iguales conclusiones llegó Dolenc<sup>10</sup> en un estudio similar, añadiendo que la preservación del diafragma selar y de la dura que cubre la base craneal central alrededor de la silla, disminuyen las complicaciones. Su eficacia para conseguir resección radical, ha sido reportada también por Sekhar y Moller (85,7%)<sup>33</sup> y Eisenberg y Al Mefty (82,5 %)<sup>12</sup>. Estos últimos concluyen que es posible resecaar los tumores no meningomatosos que invaden el seno cavernoso de forma segura y radical, con buenos resultados a largo plazo de la función neuro oftalmológica y baja morbilidad y mortalidad, abogando por la cirugía radical de los tumores que invaden el seno cavernoso y en el caso de los adenomas, recomiendan decidir sobre bases individuales, pues la invasión al hueso esfenoidal y la radioterapia previa, impidieron la exéresis total en un grupo de sus pacientes. En el lado opuesto, Hashimoto<sup>22</sup> operó 8

pacientes con adenomas invasivos por vía TSE y llegó a la conclusión de que es una vía segura que a pesar del limitado campo que brinda, debe ser considerada antes de emplear una técnica más agresiva. Fraioli<sup>20</sup> consiguió la exéresis radical en solo el 50% de 8 pacientes intervenidos por vía transeptoefenoidal, pero refiere que sólo uno no presentó mejoría clínica. El abordaje transnasal endoscópico con el cual nosotros los autores tenemos una experiencia en marcha, se presenta como una técnica con vistas a aumentar la radicalidad de los abordaje transesfenoidales, pero hasta hoy, nuestros resultados y los citados previamente, muestran porcentajes superiores de exéresis radicales con ataques transcraneales al seno cavernoso.

### Evolución clínica y hormonal

Sephehrnia<sup>34</sup> observó superior mejoría de síntomas y signos entre los tratados radicalmente con abordaje directo que en aquéllos a los que se les realizó exégesis subtotal. Sekhar<sup>33</sup> constató mejoría del déficit preoperatorio de los nervios craneales en tres pacientes. Otros autores también han observado mejoría de la función de los nervios craneales, incluyendo la función visual<sup>10,12,22</sup>.

Matsuno<sup>24</sup> observó un descenso del nivel hormonal en un rango de 58,4% a 90,1% con la cirugía transcavernosa, mientras que con la vía transesfenoidal ha fluctuado entre 0% y 46,1%.

Sólo en él y en otra paciente también con un prolactinoma cuya cifra de prolactina se normalizo en el post-operatorio, persistieron impotencia e infertilidad respectivamente. Estos datos ilustran la capacidad de la exéresis radical para proporcionar mejoría humoral y sintomática.

### Complicaciones y secuelas

La mortalidad y la morbilidad han disminuido grandemente en la era microquirúrgica. Con la cirugía transesfenoidal, la meningitis y la fístula de líquido cefalorraquídeo ocurren en menos del 1% de los casos<sup>19</sup>. La hemorragia post operatoria es rara. La parálisis de los nervios oculomotores aparece especialmente después de la resección transesfenoidal de extensiones paraselares, y casi siempre es transitoria. El deterioro de los lóbulos pituitarios anterior o posterior excepcionalmente puede requerir terapia sustitutiva permanente<sup>14</sup>.

El hematoma del lecho tumoral ha sido señalado como la complicación más común y seria, después de la cirugía de los adenomas gigantes. De ahí la importancia de una cuidadosa vigilancia, a pesar de una perfecta hemostasia. En la serie de Hardy, ésta fue la causa de todos los fallecimientos. Por ello se ha recomendado realizar TC de forma rutinaria entre 12 a 24 horas posteriores a la cirugía<sup>15</sup>.

Muchos pacientes candidatos a abordajes transcraneales

radicales ya han sido irradiados. Secundariamente pueden presentar hipopituitarismo en el período preoperatorio. Durante la escisión quirúrgica del tumor, un cuidado extra es el pago para salvar una hipófisis comprimida y aplastada, que a menudo puede ser fácilmente diferenciada del tejido tumoral. Sin embargo, esto no debe alcanzarse a expensas de una significativa cantidad de tejido tumoral sin extirpar. Para evitar el empeoramiento de la visión y diabetes insípida, que en gran parte de los casos se presenta de forma transitoria, es importante preservar la irrigación arterial de las estructuras circundantes. El coma y la disfunción autonómica son complicaciones infrecuentes que pueden ocurrir como resultado del daño hipotalámico y pueden evitarse con una mínima retracción del tejido cerebral en la región hipotalámica<sup>15</sup>.

Debemos subrayar que, aunque la mayoría de las complicaciones en la presente serie fueron transitorias, sólo un caso no presentó complicación alguna.

Sepehrnia et al<sup>34</sup> han comunicado que las complicaciones operatorias eran más frecuentes en exégesis radicales con abordaje directos al seno. Junto con otros autores, hemos observado que el daño a la función de los nervios incluidos en esta particular anatomía, casi siempre transitoria y los hematomas del lecho quirúrgico, encabezan la lista de complicaciones en esta modalidad quirúrgica<sup>12,24,33</sup>. Un detallado conocimiento de la microanatomía de la región es primordial para evitar lesiones y secuelas. Una extensa casuística transesfenoidal previa nos permite sostener que hoy las complicaciones son menos frecuentes con su utilización. El número de secuelas permanentes fue en general bajo, tanto en nuestros estudios como en la bibliografía consultada<sup>2,33</sup>.

La calidad de vida postoperatoria de acuerdo a la escala de Karnofsky<sup>21</sup> fue aceptable considerando la intensidad de la enfermedad y la dimensión de la cirugía. Desafortunadamente no encontramos referencias equivalentes en la bibliografía consultada.

Concluimos que la exégesis transcavernosa de los adenomas invasivos es una técnica eficaz a tener en cuenta cuando se pretende remover radicalmente la lesión, conseguir descenso hormonal y remisión de los síntomas. Aunque las complicaciones, y en particular las relacionadas con lesión de nervios craneales, son aún frecuentes, la calidad de vida que se consigue con esta modalidad de tratamiento es en general aceptable. Los autores somos de la opinión que la comunidad neuroquirúrgica debe aceptar el reto que su complejidad impone, y perfeccionar sus puntos débiles para reducir su morbilidad. Para ello deberá plantearse refinar la dotación tecnológica y entrenar a los cirujanos en estas técnicas desde su etapa de residencia. Su conjugación con otras modalidades emergentes de tratamiento de eficiencia cada vez mejor documentadas, deberá mejorar el pronóstico de los adenomas invasivos al seno cavernoso.

## Bibliografía

1. Ahmadi, J., North, C.M., Segall, H.D., Zee, C.S., Weiss, M.H.: Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 257-262.
2. Al-Mefty, O., Smith, R.R.: Surgery of tumors invading the cavernous sinus. *Surg Neurol* 1988; 30: 370-381.
3. Barrow, D.L., Minuto, J., Tindall, G.T.: Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels. *J Neurosurg* 1988; 68: 554-558.
4. Braucks, G.R., Naliato, E.C., Tabet, A.L., Gadelha, M.R., Violante, A.H.: Clinical and therapeutic aspect of prolactinoma in men. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 1004-1010.
5. Brue, T., Pellegrini, I., Priou, A., Morante, I., Jaquet, P.: Prolactinomas and resistance to dopamine agonist. *Horm Res* 1992; 39: 84-89.
6. Chang, C.Z., Huang, Y.H., Howng, S.L.: Follow-up of invasive pituitary macroadenoma in 56 patients within a duration of 5 years. *Kaoshiung J Med Sci.* 2000; 339-344.
7. Cottier, J.P., Destrieux, C., Brunereau, L., Bertrand, P., Moreau, L., Jan, M., Herbreteau, D.: Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma. *Radiology: MR imaging.* 2000; 215: 463-469.
8. Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., Tourniaire, J.: Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2102-2107.
9. De Menis, E., Visentin, A., Billeci, D., Tramontin, P., Agostini, S., Marton, E., Conte, N.: Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Clinical analysis of 10 cases. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 92-97.
10. Dolenc, V.V.: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery.* 1997; 41: 542-552.
11. Duranteau, L., Chanson, P., Lavoigne, A., Horlait, S., Lubenzki, J., Kuhn, J.M.: Effect of the new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumor size in bromocriptin-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 25-29.
12. Eisenberg, M.B., Al-Mefty, O., DeMonte, F., G.Burson, T.: Benign nonmeningeal tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1997; 41: 542-552.
13. Eisenberg, M.B., Al-Mefty, O.: Normal anatomy of the cavernous sinus. In *The Cavernous Sinus: A comprehensive Text.* Philadelphia: Lippincott Williams 2000: 21-33.
14. Eisenberg, M.B., Al-Mefty, O.: Management options in the treatment of invasive pituitary tumors. In *The Cavernous Sinus: A comprehensive Text,* Philadelphia: Lippincott Williams 2000: 291-295.
15. Eisenberg, M.B., Al-Mefty, O.: Techniques for aggressive resection of invasive pituitary adenomas. In *The Cavernous Sinus: A comprehensive Text,* Philadelphia: Lippincott Williams 2000: 297-305.

16. Eisenberg, K., Steiner, E., Klaus, K., Matula, C.: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings: A clinical study. *Neurosurgery*. 1993; 33: 610-618.
17. Espay, A.J., Azzarelli, B., Williams, L.S., Bodensteiner, J.B.: Recurrence in pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Child Neurol*. 2001; 16: 364-367.
18. Falbush, R., Buchfelder, M.: Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988; 92: 93-99.
19. Falbush, R., Buchfelder, M.: Surgical complications. In Landolt AM, Vance ML, Reilly PL, eds. *Pituitary adenomas*. New York: Churchill Livingstone, 1996: 395-408.
20. Fraioli, B., Esposito, V., Santoro, A., Iannetti, G., Giuffrè, R., Cantore, G.: Transmaxillophenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. *J Neurosurg* 1995; 82: 63-69.
21. Greenberg, M.S.: Outcome assesment. In *Hand Book of Neurosurgery*. Vol 1. Lakeland: Greenberg Graphic Inc; 1996: 425.
22. Hashimoto, N., Kikuchi, H.: Transsphenoidal approach to intrasellar tumors involving the cavernous sinus. *J Neurosurg*. 1990; 73: 513-517.
23. Mackay, A., Hsombuchi, Y.: Treatment of intracavernous extensions of pituitary adenomas. *Surg Neurol*. 1978; 10: 377-383.
24. Matsuno, A., Sasaki, T., Saito, N., Mochizuki, T., Fujimaki, T., Kirino, T., Tatakura, K.: Transcavernous surgery; an effective treatment for pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 1995; 133: 156-165.
25. Nicola, G.: Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas with extrasellar extension. *Prog Neurosurg*. 1975; 6: 142-199.
26. Parkinson, D.: A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery: anatomical studies and case report. *J Neurosurg*. 1965; 23: 474-483.
27. Parkinson, D.: Transcavernous repair of carotid cavernous fistula: case report. *J Neurosurg*. 1967; 26: 420-424.
28. Parkinson, D.: Carotid cavernous fistula: direct repair with preservation of the carotid artery: technical note. *J Neurosurg* 1973; 38: 99-106.
29. Parkinson, D., Dows, A.R., Whytehead, L.L., Syslak, W.B.: Carotid cavernous fistula: direct repair with preservation of carotid. *Surgery*. 1974; 76: 882-889.
30. Rand, R.W.: Transfrontal transsphenoidal craniotomy in pituitary and related tumors. In *Microsurgery*. Saint Louis: The C.V. Mosby Company; 1985: 135-145.
31. Roux, F.X., Obreja, C., Moussa, R., Devaux, B., Nataf, F., Turak, B., Page, P., Meder, J.F.: Intracavernous extension of hypophyseal macroadenomas: infiltration or invagination? *Neurochirurgie*. 1998; 44: 344-351.
32. Schaller, B.: Gender-related differences in growth hormone-releasing pituitary adenomas. A clinicopathological study. *Pituitary*. 2002; 5: 247-253.
33. Sekhar, L.N., Moller, A.R.: Operative management of tumors involving the cavernous sinus. *J Neurosurg*. 1986; 64: 879-889.
34. Sepehrnia, A., Samii, M., Tatagiba, M.: Management of intracavernous tumors: an 11-year experience. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991; 53: 122-126.
35. Shucart, W.A.: Implications of very high serum prolactin levels associated with pituitary tumor. *J Neurosurg*. 1980; 52: 226-228.
36. Soule, S.G., Powell, M., Jacobs, H.S.: Prolactinomas resistance to dopamine agonists: insight into pathogenesis and therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994; 6: 393-397.
37. Spallone, A., Rizzo, A., Konovalov, A.N., Giuffrè, R.: Fronto-orbito-zigomatic approach: a clinical modification. *Skull Base Surgery*. 1996; 2: 125-128.
38. Tamia, T., Ono, Y., Date, I., Kawachi, M., Matsumoto, K., Ohmoto, T.: Extradural temporopolar approach for giant pituitary adenomas invading the cavernous sinus and parasellar regions. *No Shinkei Geka*. 1998; 26: 803-811.
39. Van Loveren, H., El-Kallini, M., Keller, J., Tew, J.M.: Surgery of the cavernous sinus. In Regachary S, Wilkins RH, Eds. *Neurosurgical Operative Atlas*. Vol 2. AANS Publications Committee. Chicago; 1992: 334-344
40. Wilson, C.B.: A decade of pituitary microsurgery: the Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg*. 1984; 61: 814-834.
41. Yokoyama, S., Hirano, H., Koichi, M., Goto, M., Imamura S, Kuratsu J. Are nonfunctioning pituitary adenomas extending into the cavernous sinus aggressive and/or invasive? *Neurosurgery*. 2001; 49: 857-863.

---

Spallone, A.; González-González, J.L.; Mostes de Oca, F.; Verdial-Vidal, R.: Adenomas hipofisarios con invasión intracavernosa. Resultados del abordaje transcraneal al seno cavernoso. *Neurocirugía* 2007; 18: 294-300.

---

*Correspondencia postal:* Profesor Aldo Spallone. Neurological Centre of Latium. Via Patrica 15. 00178. Roma. Italia