

Opções terapêuticas nos adenomas hipofisários gigantes e invasivos

Experiência com 44 pacientes

José Carlos Lynch, Celestino Esteves Pereira, Reddy Simon Nunes, Alexandre de Castro do Amaral

Serviço de Neurocirurgia do Hospital dos Servidores do Estado e Clínica São Vicente, Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Entre 1986 e 1998, 44 pacientes com adenomas hipofisários gigantes foram tratados em nossa instituição. Adenomas não-funcionantes ocorreram em 63,6% dos casos e os adenomas secretantes em 36,4%. Diminuição significativa da acuidade visual foi encontrada em 79,5% dos pacientes e 20 olhos estavam cegos. Foram realizadas 48 operações nesses doentes. Vinte e oito pacientes foram operados por uma via transcraniana: em 19 casos, a via pterional foi a escolhida; em 6 casos, optamos pela via orbitozigomática e, em 3, a via subfrontal. A via transesfenoidal foi utilizada em 20 casos. Foi possível a remoção total em 26 (59,0%) casos, subtotal em 18 (40,9%). A mortalidade, nessa série, foi de 9% e, a morbidade, de 47,7%.

Adenomas hipofisários gigantes e invasivos são lesões de cura extremamente difícil. No entanto, muitos desses tumores podem ser totalmente removidos por microcirurgia com abordagens pela base do crânio com morbidade e mortalidade aceitáveis e sobrevida a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE

Adenomas hipofisários. Adenomas hipofisários gigantes.

ABSTRACT

Surgical treatment of giant pituitary adenomas

Between 1986 and 1998, 44 patients with giant pituitary adenomas were surgically treated in our institution. Nonfunctioning adenomas were found in 63,6% of the cases and secreting adenomas in 36,4%. Thirty-five patients presented significant visual impairment and 20 eyes were blind. Forty-eight operations were performed in this series. Twenty-eight patients were operated by a transcranial operation: pterional approach in 19 cases, the orbito-zigomatic in 6 and the subfrontal in 3. Transsphenoidal approach was performed in 20 patients. Total removal of the adenoma was achieved in 26 (59%) cases. The mortality rate in this series was 9%. Morbidity, which included diabetes insipidus, CSF fistula, meningitis, pneumocephalus, hydrocephalus and hematoma, occurred in 47.7%.

Giant and invasive pituitary adenomas are extremely difficult lesions to cure, but most of these tumors can be radically removed through skull base approaches with a reasonable mortality and morbidity and long term survival.

KEYWORDS

Pituitary adenomas. Giant pituitary adenomas.

Introdução

Apesar da disseminação do diagnóstico por imagem e dos métodos de radioimunoensaio, 28% dos pacientes operados com adenomas hipofisários, no Hospital dos Servidores do Estado (HSE) e na Clínica São Vicente (CSV), apresentavam tumores de grande volume e comportamento invasivo.

Pacientes com essas lesões raramente obtêm cura pelo tratamento cirúrgico, radioterápico ou medicamentoso. Entretanto, na maioria dos casos, consegue-se o controle da doença por vários anos, frequentemente com reversão do quadro oftalmológico e da endocrinopatia.

Nosso objetivo é relatar a estratégia terapêutica instituída pelo nosso serviço no tratamento desses volumosos tumores.

Casuística

No período entre março de 1986 e março de 1998, foram diagnosticados e tratados cirurgicamente 49 pacientes com adenomas hipofisários gigantes, no HSE e CSV. Realizamos a análise retrospectiva dos prontuários, dos estudos radiológicos e de relatos operatórios. Cinco pacientes foram excluídos dessa série por apresentarem dados incompletos. Desse grupo, 24 pacientes eram do sexo masculino e 20 do feminino; a idade variou entre 17 e 69 anos, com uma mediana de 47 anos. O seguimento dos doentes variou de 9 a 132 meses. Os sinais e sintomas apresentados pelos doentes são mostrados na tabela 1.

Sinais e sintomas	Nº de pacientes	% do total
Déficit visual	30	68,1
Cefaléia	20	45,4
Alteração da libido	10	22,7
Crescimento das extremidades	08	18,1
Aumento de peso e estrias	03	6,8
Paralisia do oculomotor	03	6,8
Hipertensão intracraniana	03	6,8
Déficit motor focal	03	6,8
Alteração do comportamento	03	6,8
Amenorréia + galactorréia	02	4,5
Crises convulsivas	02	4,5

Achados oftalmológicos

Cada olho foi avaliado individualmente. Dos 88 olhos estudados, 20 (22,7%) apresentaram acuidade visual normal; 20 (22,7%) eram amauróticos e 48 (54,6%) apresentaram déficit de acuidade que variou de leve a intenso. Vinte e três (26,2%) mostravam campimetria normal, 20 (22,7%) não tinham percepção luminosa e 45 (51,1%), algum tipo de alteração na campimetria (Tabelas 2 e 3). A fundoscopia foi normal em 31 (35,2%) dos olhos e alterada em 57 (64,8%). Em três (6,8%) pacientes, detectamos oftalmoplegia unilateral.

Acuidade visual	Nº de olhos	% do total
Déficit moderado	27	30,7
Normal	20	22,7
Amaurose	20	22,7
Déficit leve	18	20,5
Déficit intenso	03	3,4
Total	88	100,0

Campimetria	Nº de olhos	% do total
Hemianopsia bitemporal	26	29,5
Normal	23	26,2
Sem percepção luminosa	20	22,7
Déficit temporal unilateral + cegueira no outro olho	11	12,5
Quadrantopsia temporal superior	03	3,4
Hemianopsia homônima	02	2,3
Escotoma bitemporal	02	2,3
Quadrantopsia nasal inferior	01	1,1
Total	88	100,0

Achados endocrinológicos

Em 28 (63,6%) pacientes, os tumores eram do tipo não-funcionante, oito (18,1%) apresentavam acromegalia, três (6,8%) doença de Cushing. Dez (22,7%) revelaram prolactinemia elevada, sendo que, em cinco, os tumores eram prolactinomas; três estavam associados à acromegalia e, em dois, os tumores eram não-funcionantes (Tabela 4).

Alterações hormonais	Nº de casos	% do total
Adenomas não-funcionantes	28	63,3
Acromegalia	08	18,1
Prolactinoma	05	11,4
Cushing	03	6,8
Total	44	100,0

Achados neurológicos

Três pacientes (6,8%) apresentavam quadro clínico de hipertensão intracraniana, três, déficit motor focal, e, dois (4,5%), crises convulsivas.

Achados radiológicos

Em todos os casos observamos alguma alteração na sela turca sendo que a erosão do dorso e clinóides associadas à destruição do assoalho foi o achado mais freqüente, observado em 36 (86,3%) pacientes (Tabela 5).

O tamanho dos adenomas variou de 3 cm a 9 cm no seu maior eixo, com uma mediana de 4 cm. Quarenta e dois (95,5%) adenomas apresentavam expansão supraselar, 32 (72,7%) parasselar, 35 (79,5%) alcançavam o terceiro ventrículo, sendo que 24 preenchiam a porção anterior e 11 se estendiam até o foramen de Monro. Quatorze (31,8%) invadiam a fossa anterior e 14 (31,8%) a fossa posterior. Doze (27,3%) invadiam a fossa média, e 12 (27,3%) o seio esfenoidal.

Tabela 5
Achados radiológicos da sela turca

Imagem radiológica	Nº de casos	% do total
Erosão do assoalho selar	11	25,0
Erosão do dorso e assoalho	10	22,7
Erosão do dorso + clinóides e destruição do assoalho	07	15,9
Erosão do dorso e destruição do assoalho	05	11,4
Sela alargada	04	9,1
Erosão do dorso	03	6,8
Erosão das clinóides anteriores	02	4,5
Duplo contorno	02	4,5
Total	44	100,0

Resultados do tratamento

Foram realizadas 48 cirurgias nos 44 pacientes, sendo 28 (58,3%) craniotomias e 20 (41,7%) cirurgias transesfenoidais. Quatro pacientes foram operados por ambas as vias. Das 28 craniotomias, em 19 casos (67,8%) foi utilizada a via pterional. Em três pacientes (10,7%), utilizou-se a via subfrontal e, em seis (21,4%), a via orbitozigomática (Tabela 6).

Tabela 6
Vias de acesso utilizadas

Acesso cirúrgico	Nº de casos (%)	% do total
Via transcraniana	28	58,3
• Pterional	[19 (67,8%)]	
• Orbitozigomática	[06 (21,5%)]	
• Subfrontal	[03 (10,7%)]	
Via transesfenoidal	20	41,7
Total	48*	100,0

* Quatro pacientes foram operados por duas vias.

Foi possível a remoção total em 26 (59,0%) casos e subtotal em 18 (40,9%). Em nenhum caso o procedimento limitou-se apenas à biópsia (Figuras 1, 2 e 3).

Vinte pacientes foram submetidos à radioterapia pós-operatória e cinco continuaram o tratamento com bromocriptina. Doze (27,2%) pacientes apresentaram *diabetes insipidus*, sendo que apenas um necessitou de uso contínuo de DDAVP. Três (6,8%) evoluíram com fístula líquórica, dois (4,5%) com meningite, dois (4,5%) com hematoma no leito tumoral, um (2,2%) com hidrocefalia e um (2,2%) com pneumoencéfalo hipertensivo após cirurgia transesfenoidal. Uma paciente (2,2%) apresentou abscesso cerebral 45 dias após a cirurgia (Tabela 7).

Tabela 7
Morbidade e mortalidade

Morbidade e mortalidade	Nº de casos (%)	% do total
Morbidade total:	21	47,7
<i>Diabetes insipidus</i>	12	27,3
fístula líquórica	03	6,8
hematoma no leito tumoral	02	4,5
meningite	02	4,5
pneumoencéfalo	01	2,3
hidrocefalia	01	2,3
Mortalidade	04	9,0

Dos 68 olhos com algum tipo de alteração, 36 apresentaram melhora, 28 permaneceram inalterados e, em dois, ocorreu piora da acuidade visual. Os oito olhos restantes eram dos quatro pacientes que faleceram.

A mortalidade dessa série foi de 9,0% (quatro casos).

Discussão

Não existe consenso quanto ao termo adenoma gigante. Molitch²² define como adenoma gigante aquele tumor com diâmetro maior que 4 cm ou que apresente extensão supra-selar acima de 2 cm. Para Barrow e Tindall³, adenomas gigantes são aqueles maiores que 2,5 cm no seu maior eixo. Nelson²³ e Symon e cols.³⁵ restringem o termo adenoma gigante somente para aquelas lesões que se estendem 4 cm acima do jugo esfenoidal ou que apresentem crescimento multidirecional.

Para Morh e cols.²¹, adenomas gigantes são aqueles que se enquadram nos tipos C e D da classificação de Hardy¹².

Habitualmente, os adenomas com expansão supra-selar possuem características invasivas, como comprovam Selman e cols.³⁵ e Knosp e cols.¹⁵ que observaram, respectivamente, invasões microscópicas durais em 94% e 83% dos adenomas hipofisários com expansão supra-selar, respectivamente. Vários autores, entretanto, preferem limitar o uso do termo adenoma invasivo para o adenoma que, além de infiltrar a dura-máter da sela, invade estruturas adjacentes^{1,3,17,20,23,26,32}.

É importante também diferenciar adenomas invasivos dos adenomas malignos, porque não são sinônimos. O termo invasivo indica disseminação local do tumor. Para se firmar o diagnóstico de adenoma maligno, é necessário o aparecimento de metástases extracranianas^{3,20,23}. As variações biológicas do comportamento dos adenomas não são refletidas nas análises histopatológicas, pois as formas agressivas e não-agressivas apresentam aparências histológicas

idênticas. Uma nova visão é a procura específica de mutações genômicas que, estando presentes no tecido tumoral, podem indicar um fenótipo agressivo. A mutação do gene supressor tumoral P53 pode ser de utilidade na identificação de tumores com comportamento agressivo³⁷. Landolt e cols.¹⁷ e Thapar e cols.³⁶ concluíram que a determinação do anticorpo Ki-67 também pode avaliar a capacidade de crescimento tumoral e planejar terapias adjuvantes.

Microadenomas e macroadenomas com pequena expansão supra-selar estão sendo mais freqüentemente diagnosticados, principalmente os funcionantes. No caso dos prolactinomas, o emprego de bromocriptina, na maioria das vezes, apresenta excelentes resultados. Nos outros adenomas, a cirurgia transesfenoidal é utilizada com baixa morbidade e mortalidade, pequeno índice de recidiva tumoral, melhora ou cura da endocrinopatia e reversão do déficit visual, como se observa em várias séries publicadas^{4,6,8,9,11,14,16,18,22,27,29,34,39,40}.

No caso de adenomas gigantes e invasivos, a cura se torna difícil e rara. A mortalidade e morbidade do tratamento são significativamente mais elevadas quando comparadas com as de adenomas com pequena expansão supra-selar^{13,19,20,23,28,32,33,35}.

Symon e cols.³⁵ operaram 16 pacientes por via transcraniana; a remoção total foi possível em 11 casos e a mortalidade, nessa série, foi de 18,7%. Pia e cols.²⁸ operaram 77 adenomas gigantes, 23 por via transesfenoidal e 54 pela via transcraniana; observaram 22 recidivas e ocorreram oito (10,3%) óbitos. Mohr e cols.²¹ relatam a experiência que obtiveram com 77 casos de adenomas gigantes. Somente três pacientes foram operados pela via transcraniana. A mortalidade nessa série, foi de 5,2%. No nosso grupo de pacientes, a mortalidade cirúrgica foi de 9,0% (quatro casos).

Nesses volumosos tumores, a estratégia cirúrgica deve ser dirigida para se obter o máximo de remoção tumoral com o mínimo de mortalidade e morbidade e, quando indicado, o tratamento prossegue com o uso de medicamentos específicos e/ou radioterapia⁸.

Como essas lesões apresentam expansões intracranianas diversas, as vias de acesso cirúrgico empregadas devem ser escolhidas dependendo do padrão de crescimento tumoral em cada caso específico.

A via transesfenoidal, popularizada por Hardy¹², é indicada nas lesões intra e supra-selares e com crescimento para o seio esfenoidal. Vários autores utilizam essa via, mesmo para adenomas que apresentam grandes expansões supra-selares. Acreditam que por esse acesso cirúrgico se possa remover total ou parcialmente esses volumosos adenomas, descomprimindo o quiasma e os nervos ópticos, com melhora do déficit visual e da endocrinopatia, com baixa morbidade e mortalidade^{4,6,8,9,11,14,16,18,21,27,29,39,40}.

A presença de um tumor em forma de ampolheta, cirurgia transcraniana ou radioterapia prévia, estrutura fibrosa do adenoma e expansão subfrontal, temporal ou para a fossa posterior, seriam as contra-indicações para a via transesfenoidal^{3,4,5,7,9,21,40}.

Saito e cols.³¹ propõem que nos adenomas com grande expansão supra-selar a via transesfenoidal seja utilizada em dois tempos distintos, o que facilitaria a completa remoção tumoral. Para Anson e cols.¹, a via transesfenoidal não é adequada para a remoção total desses tumores e sugerem a via transfacial.

Utilizamos a via transesfenoidal como descrita por Hardy¹² em 20 (40,6%) dos pacientes dessa série, obtendo excelente resultado em relação à remoção do volume tumoral e à melhora da função visual.

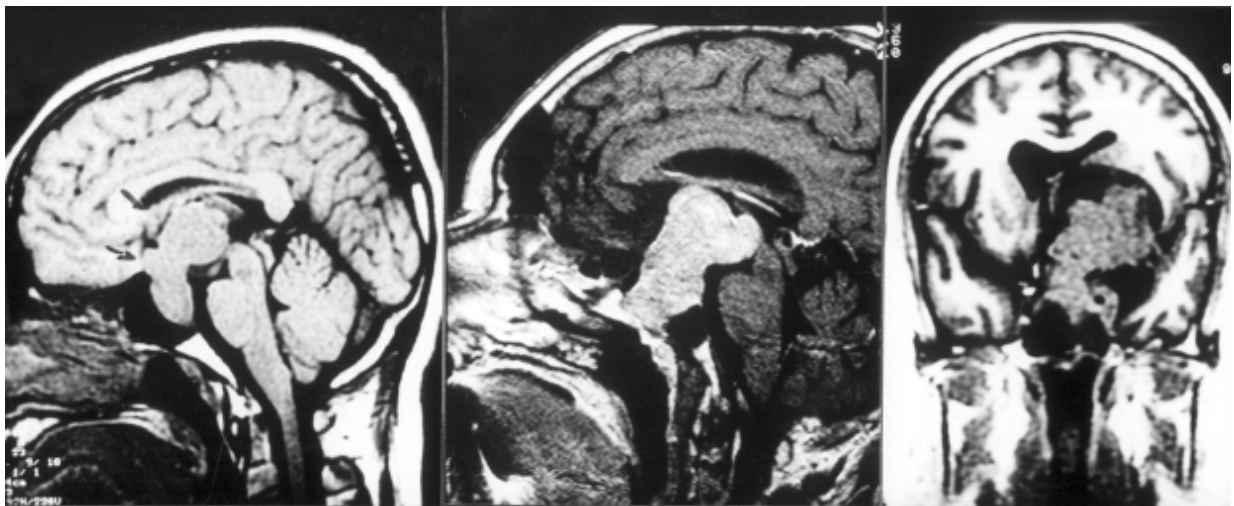


Figura 1 – Três exemplos de imagens mostrando adenomas gigantes e invasivos dessa série.

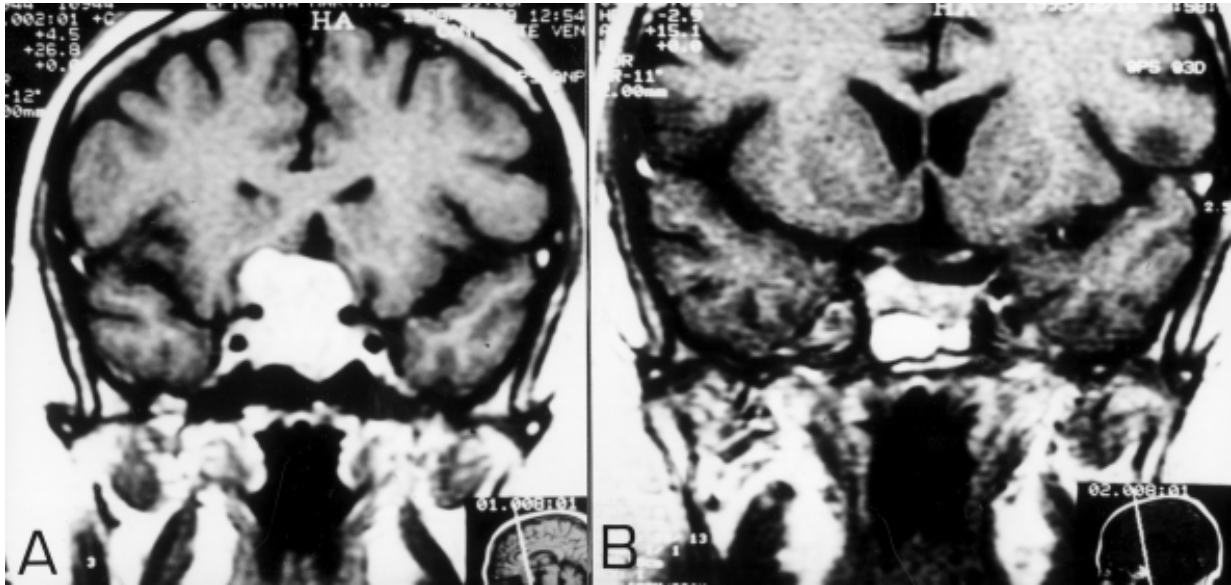


Figura 2 – A: ressonância magnética mostrando adenoma hipofisário com expansão supra-selar e invasão do seio cavernoso. B: ressonância magnética após ressecção transesfenoidal confirmando a remoção total do tumor.

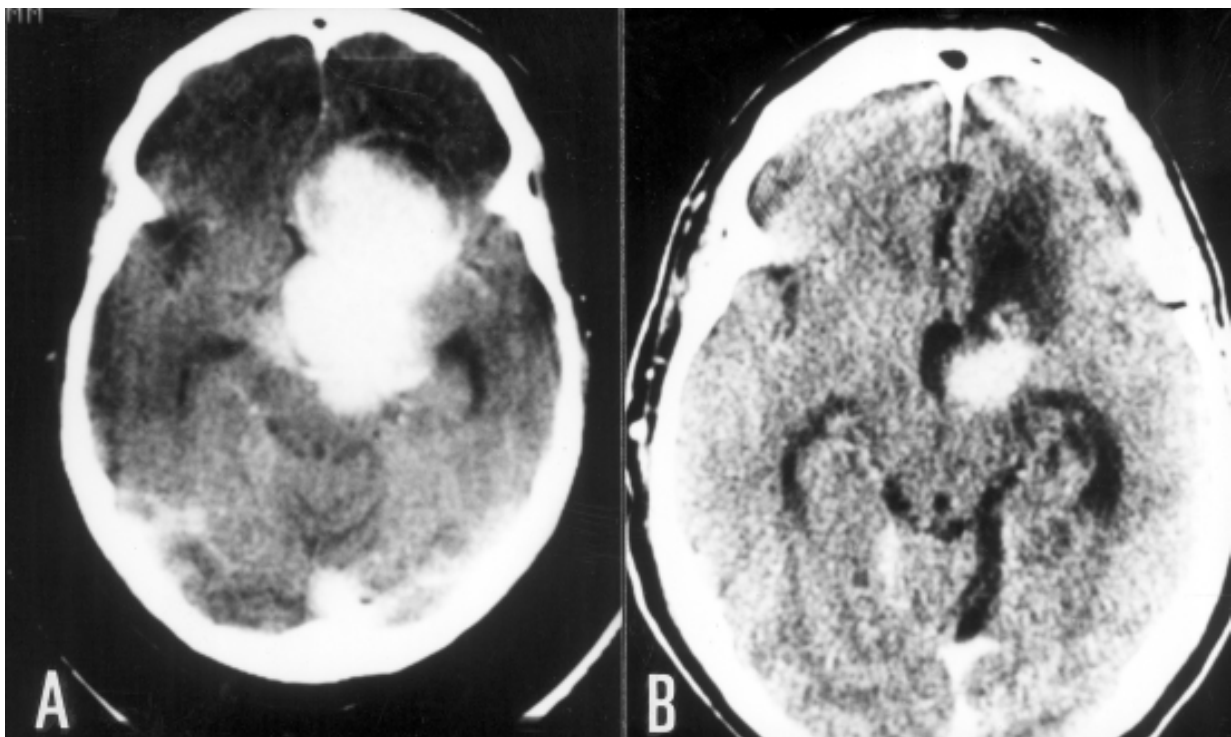


Figura 3 – A: tomografia computadorizada mostrando volumoso adenoma hipofisário com invasão subfrontal, temporal e compressão do tronco cerebral. B: tomografia após craniotomia orbitozigomática mostrando pequena lesão residual.

Nas situações em que a massa tumoral apresenta, além da expansão supra-selar, expansão para a fossa média e/ou anterior, ou ainda para a fossa posterior, a via pterional permite acesso multidirecional e as expansões subfrontal e temporal podem ser removidas com técnicas microcirúrgicas, como também as extensões localizadas no interior do terceiro ventrículo, após abertura da lâmina terminalis. Observamos, em cinco casos, que a retração do lobo frontal, para se obter acesso às porções mais superiores do tumor, pode ter sido excessiva. Tomografias pós-operatórias revelaram áreas de baixa densidade no lobo frontal que havia sido retraído com afastadores.

A via crânio-orbitozigomática vem sendo progressivamente mais utilizada nos casos em que o adenoma hipofisário apresenta crescimento multidirecional e/ou expansão importante para o interior do terceiro ventrículo. É uma abordagem muito versátil, dando ao neurocirurgião uma visão de múltiplos planos, o que permite acessar a via subfrontal, infratemporal e transilviana. Como a via orbitozigomática remove mais estrutura óssea da base do crânio que a via pterional, a tração exercida sobre as estruturas cerebrais é menor, evitando assim as lesões isquêmicas relacionadas com a retração cerebral excessiva.

A invasão do seio cavernoso é muito freqüente nesse tipo de tumores, obliterando os espaços venosos e envolvendo a artéria carótida parcial ou totalmente. Após removermos a porção supra-selar e intra-selar do tumor, a via orbitozigomática permite a remoção da porção tumoral localizada medialmente na artéria carótida cavernosa contralateral. Extremo cuidado com o manuseio dessa artéria é fundamental nessa fase da cirurgia. O sangramento venoso que se observa, no final da remoção do tumor, é facilmente controlado com agentes hemostáticos. Entretanto, quando o tumor se localiza lateralmente na artéria carótida contralateral, é impossível o acesso por essa via. A porção homolateral do tumor que invade o seio cavernoso pode ser visualizada com o uso de um espelho e removida cuidadosamente.

Dolenc⁷ propõe uma via transcraniana e predominantemente extradural para adenomas hipofisários que se estendam além da sela. Ohata e cols.²⁵ acreditam que somente pela via orbitozigomática é possível a remoção radical dos adenomas gigantes.

A via orbitozigomática foi empregada em seis pacientes da nossa série.

A via subfrontal uni ou bilateral é uma via utilizada há vários anos^{20,35}. Foi por nós empregada em três pacientes que apresentavam, além da expansão supra-selar, expansão subfrontal. Em dois pacientes, essa via complementou o acesso transesfenoidal que não possibilitou remover a porção subfrontal da expansão

supra-selar do adenoma. Essa via pode ser associada com abertura intracraniana do seio esfenoidal e a porção intra-selar do tumor removida sob visão direta. Em um caso, utilizamos essa variação.

Rush e cols.³⁰ preconizaram que a radioterapia poderia ser utilizada como a única forma de tratamento mesmo em pacientes com diminuição da acuidade visual. Na sua série, 78% apresentaram melhora da acuidade visual.

Vários autores sugerem o uso rotineiro da radioterapia após a remoção cirúrgica dos adenomas gigantes e invasivos por acreditarem que ela diminui a recidiva tumoral e prolonga o intervalo livre de doença^{6,9,20,23,35,38,40}. Outros optam por observar o paciente com controle por exames de imagens seriadas e só a indicam nos casos de remoção parcial ou quando ocorre recidiva tumoral, argumentando que essa orientação diminui os efeitos deletérios da radioterapia^{7,8,16,21,25,27,34,38}.

É importante ressaltar que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética realizadas logo após o ato cirúrgico podem detectar massas na região supra-selar que não correspondem a restos tumorais. Esses achados podem, sim, corresponder a hematomas, substâncias hemostáticas, músculos ou fâscia empregados no ato cirúrgico. Essas massas podem demorar até 18 meses para desaparecer nos estudos de imagens^{6,8,24}.

A radioterapia foi indicada em 20 (45,4%) dos nossos pacientes em que o controle pós-operatório revelou remoção subtotal do tumor ou nos casos comprovados de recidiva. A dose variou de 4.500 rads a 5.000 rads.

A bromocriptina é um alcalóide do ergot e agonista da dopamina. Ela é indicada como terapia inicial para micro ou macroprolactinomas, em homens e mulheres. A bromocriptina é eficaz em 80% a 90% dos pacientes com microprolactinomas. Nos macroprolactinomas, observa-se diminuição do tumor (> 50%) em 60% a 75% dos casos³⁴. A medicação não cura esses adenomas e a suspensão da terapia resulta em recorrência da hiperprolactinemia^{6,34}. Barrow e cols.^{2,3} e Ciric e cols.⁵ defendem o tratamento com a bromocriptina também nos pacientes com prolactinomas gigantes e invasivos, e acreditam que mesmo essas volumosas lesões diminuem de volume, revertendo o quadro oftalmológico e corrigindo a endocrinopatia. A cirurgia só é indicada nos casos em que não há resposta à bromocriptina. Essa opinião é também defendida por outros autores^{1,21,22,23,34}. Fahlbusch e cols.^{9,10} sugerem o emprego da bromocriptina seguido de rápida descompressão cirúrgica. Nos nossos cinco casos de prolactinoma, a bromocriptina foi empregada somente no pós-operatório. Todos os pacientes apresentavam grave comprometimento visual e, dois deles, síndrome de hipertensão intracraniana, o que nos motivou a tentarmos a remoção imediata da massa tumoral antes da confirmação endocrinológica.

Conclusões

Em nosso meio, aproximadamente 30% dos adenomas hipofisários são diagnosticados muito tardiamente, quando já alcançaram grandes volumes e provocaram grave perda visual ou mesmo hipertensão intracraniana.

Os adenomas hipofisários gigantes e invasivos representam um enorme desafio terapêutico. Raramente, obtém-se a cura, entretanto, vários pacientes melhoram do déficit visual e da endocrinopatia e mantêm-se livres da doença por vários anos.

Os macroprolactinomas devem ser tratados inicialmente com bromocriptina. A cirurgia só deve ser indicada nas situações em que não ocorre resposta terapêutica.

Quando essas lesões apresentam expansões supra-selares simétricas, a via transesfenoidal é eficaz com baixa morbidade e mortalidade.

Os adenomas que apresentam crescimento multidirecional e/ou expansão superior com bloqueio do forame de Monro são inacessíveis pela via transesfenoidal e devem ser operados pela via transcraniana.

A via orbitozigomática é segura e efetiva para a cirurgia dessas volumosas lesões, facilita a remoção da porção posterior e superior do adenoma com redução importante da tração cerebral.

Quando a remoção total não é possível, a redução tumoral seguida de radioterapia é uma alternativa válida a ser indicada individualmente. Não existe um claro consenso a esse respeito. No entanto, existe uma tendência na comunidade neurocirúrgica de indicá-la nos casos de remoção subtotal ou recorrência tumoral.

Referências

1. ANSON JA, SEGAL MN, BALDWIN NG, NEAL D: Resection of giant invasive pituitary tumor through a transfacial approach: technical case report. *Neurosurgery* 37:541-6, 1996.
2. BARROW DL, MIZUNO J, TINDALL GT: Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels. *J Neurosurg* 68:554-8, 1988.
3. BARROW DL, TINDALL GT: Giant pituitary tumor in current therapy. In: Long DL (ed): *Neurological Surgery*. Toronto, Decker, 1989, vol 2, pp 127-31.
4. BARROW DL, TINDALL GT: Loss of vision after transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 29:60-68, 1990.
5. CIRIC I: Surgical treatment of giant pituitary prolactinomas. In: Al-Mefty O, Oritano TC, Harley HL (eds): *Controversies in Neurosurgery*. N York, Thieme, 1996, pp 5-7.
6. CIRIC I, MIKHAEL M, STAFFOR T, LAWSON L, GARCES R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59:395-401, 1983.
7. DOLENC VV: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery* 41:542-52, 1997.
8. EBERSOLD MJ, QUAST LM, LAWS ER, SCHEITHAUER B, RANDALL R: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64:713-9, 1986.
9. FAHLBUSCH R, BUCHFELDER M: Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 92:93-9, 1985.
10. FAHLBUSCH R, BUCHFELDER M, SCHRELL V: Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists. *J Neurosurg* 67:807-15, 1987.
11. GUIDETTI B, FRAIOLI B, CANTORE GP: Results of surgical management of 319 pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 85:117-24, 1977.
12. HARDY J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16:185-217, 1969.
13. HASHIMOTO N, HANDA H, YAMASHITA J, YAMAGAMI T: Long-term follow-up of large or invasive pituitary adenomas. *Surg Neurol* 25:49-54, 1986.
14. KNAPPE UJ, LUDECKE DL: Transnasal microsurgery in children and adolescents with Cushing's disease. *Neurosurgery* 39:484-93, 1996.
15. KNOSP E, STEINER E, KITZ K, MATULA C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. Magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33:610-18, 1993.
16. LANDEIRO JA, BRAGA FM: Macroadenomas não-funcionantes da hipófise. Controle endócrino e oftalmológico. *Arq Bras Neurocirurg* 16:61-76, 1997.
17. LANDOLT AM, SHIBATA T, KLEIHUESP: Growth rate of human pituitary adenomas. *J Neurosurg* 67:803-6, 1987.
18. LAWS ER, TRAUTMANN JC, WOLLENHORST WJR: Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm. Visual results in 62 patients. *J Neurosurg* 46:717-22, 1977.
19. LUNDBERG PO, DRETTNER B, HEMMINGSSON A, STENKUIST B, WIDE L: The invasive pituitary adenoma. *Arch Neurol* 34:742-49, 1977.
20. MARTINS AN, HAYES GJ, KEMP LG: Invasive pituitary adenomas. *J Neurosurg* 23: 268-276, 1965.
21. MOHR G, HARDY J, COMTOIS R, BEAUREGARD H: Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 17:60-2, 1990.
22. Molitch ME: Medical treatment of giant pituitary prolactinomas. In: Al-Mefty O, Oritano TC, Harkey HL (eds): *Controversies in Neurosurgery*. New York, Thieme, 1996, pp 2-5.
23. NELSON BP: Management of large pituitary tumors. *Cont Neurosurg* 8:1-5, 1986.
24. NELSON BP, ROBINSON AG, HIRSCH W Jr: Postoperative computed tomographic evaluation of patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation therapy. *Neurosurgery* 28:238-41, 1991.
25. OHATA K, HAKUBA A: The transcranial approach to pituitary macroadenomas with cavernous sinus extensions. In: Al-Mefty O, Oritano TC, Harkey HL (eds): *Controversies in Neurosurgery*. New York, Thieme, 1996, pp 12-14.

26. ORTIZ-SUAREZ H, ERICKON DL: Pituitary adenomas of adolescents. *J Neurosurg* 43:437-9, 1975.
27. PASZTOR E, KEMÉNY AA, PIFFKÓ P: Transsphenoidal surgery for suprasellar pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 67:11-7, 1983.
28. PIA HW, GROTE E, HILDEBRANDT G: Giant pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 8:207-20, 1985.
29. RICHMOND IL, WILSON CB: Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Neurosurg* 49:163-8, 1978.
30. RUSH SC, KUPERSMITH MJ, LERCH I, COOPER P, RANSOHOFF J, NEWALL J: Neuro-ophthalmological assessment of vision before and after radiation therapy alone for pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 72:594-9, 1990.
31. SAITO K, KUWAYAMA A, YAMAMOTO N, SUGITA K: The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 36:668-76, 1995.
32. SCHEITHAVER BW, KOVACS KT, LAWS ER, RANDALL R: Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 65:733-44, 1986.
33. SELMAN WR, LAWS ER, SCHEITHAVER BW, CARPENTER SM: The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64:402-7, 1986.
34. SHIMON I, MELMED S: Management of pituitary tumors. A review. *Ann Intern Med* 129:472-483, 1998.
35. SIMON L, JAKUBOWISK J, KENDALL B: Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:973-82, 1979.
36. THAPAR K, KOVACS K, SCHEITHAVER BW, STEFAMEANU L, HORVATH E, PERNICONE PJ, MURRAY D, LAWS ER Jr: Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 38:99-107, 1996.
37. THAPAR K, SCHEITHAVER BW, KOVACS K, PERNICONE PJ, LAWS ER Jr: P53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: Correlation with invasiveness and tumors growth fractions. *Neurosurgery* 38:765-71, 1996.
38. TINDAL GT: Surgical approaches to pituitary macroadenomas with cavernous sinus extension: The transcranial vs. transsphenoidal approach. In: Al-Mefty O, Oritano TC, Harkey HL (eds): New York, Thieme, pp 20-2.
39. WILSON CB: A decade of pituitary microsurgery. *J Neurosurg* 61:814-33, 1984.
40. WILSON CB: Endocrine-inactive pituitary adenomas. *Clin Neurosurg* 38:10-31, 1980.

Original recebido em junho de 1999

Aceito para publicação em dezembro de 1999

Endereço para correspondência:

Dr. José Carlos Lynch

Av. das Américas, 1155, Sala 510 – Barra da Tijuca

CEP 22613-000 – Rio de Janeiro, RJ