



## **Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Scienze Neurologiche

**Scuola di Specializzazione in NEUROCHIRURGIA**

*(Dir. Prof. Francesco Maiuri)*

**Tesi di Specializzazione**

**Approccio Endonasale Transsfenoidale Esteso per**

**Lesioni Soprasellari Non-Adenomatose**

Relatore

Ch.mo Prof.

**Enrico de Divitiis**

---

Candidato

**Dott. Felice Esposito**

Matr. N. 650/100001

---



Anno Accademico 2003/2004



**UNI** VERSITA' DEGLI STUDI DI  
**NA** POLI FEDERICO II



## INDICE

Abstract	iv
Introduzione	1
Metodi	4
Popolazione dello studio	4
Tecnica Chirurgica	4
Analisi dell'outcome	11
Risultati	13
Popolazione dello studio	13
Percentuale di rimozione tumorale	14
<i>Craniofaringiomi</i>	14
<i>Meningiomi</i>	16
<i>Cisti della tasca di Rathke</i>	16
<i>Altri istotipi tumorali</i>	17
Outcome neurologico e complicanze	17
Fistole liquorali, meningiti ed altre complicanze tecniche	18
Complicanze endocrine	19
Altre complicanze	20
Overview dei risultati	21
Discussione	22
Vantaggi, svantaggi e limiti dell'approccio transsfenoidale esteso	22
Percentuale di rimozione tumorale in confronto con precedenti studi	25
Tassi di complicanze in confronto con precedenti casistiche	27
<i>L'approccio transcranico</i>	27
<i>Miglioramento e peggioramento visivo</i>	27
<i>Complicanze vascolari</i>	28
<i>Complicanze endocrine</i>	29
<i>Fistole liquorali e relative complicanze</i>	30
Conclusioni	32
Bibliografia	33

## ABSTRACT

**Introduzione:** L'approccio transsfenoidale esteso, che richiede un'apertura ossea e durale lungo il tuberculum sellae ed il planum sfenoidale, viene sempre piú frequentemente impiegato per la rimozione di lesioni tumorali soprasellari non adenomatose. Viene quí presentato uno studio su una serie di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico endonasale transsfenoidale esteso.

**Metodi:** L'approccio chirurgico ha previsto l'impiego sia del microscopio operatorio che di endoscopi angolati. Il difetto osseo e durale é stato riparato con un frammento grasso addominale, spugna di collagene e rete di titanio; nella maggioranza dei casi un drenaggio spinale lombare é stato impiegato per 24-48 ore.

**Risultati:** Ventisei procedure sono state eseguite in 24 pazienti (età 9-79 anni), inclusi due reinterventi per la rimozione di un residuo della lesione. Una rimozione macroscopicamente totale o subtotale é stata ottenuta nel 74% dei casi (5/8 craniofaringiomi, 6/7 meningiomi, 5/6 cisti della tasca di Rathke ed 1/2 tumori dermoidi/epidermoidi); in un paziente con un linfoma non-Hodgkin soprasellare é stata eseguita solo una biopsia della lesione. Di 13 pazienti con deficit visivi correlati alla lesione tumorale, l'85% sono

migliorati nel post-operatorio. Le complicanze riportate comprendono: 5 pazienti (21%) con rinoliquorrea post-operatoria, un caso (4%) di meningite batterica; 5 pazienti (21%) con nuova endocrinopatia; 2 (8%) re-interventi per ridurre il volume del frammento di grasso soprasellare. Non sono stati osservati deficit neurologici permanenti (eccetto un caso di anosmia) e nessun caso di danno vascolare.

**Conclusioni:** L'approccio diretto endonasale al basicranio é una tecnica minimamente invasiva per la rimozione o debulking di tumori soprasellari non-adenomatosi, classicamente aggrediti attraverso una via transcranica o sublabiale. Nello spazio soprasellare si puó lavorare in modo efficace, con una eccellente visualizzazione dell'apparato ottico e con la possibilitá di preservare la funzione ipofisaria nella maggioranza dei casi. La difficoltá maggiore rimane lo sviluppo di tecniche efficaci per scongiurare l'evenienza di una fistola liquorale postoperatoria.

## INTRODUZIONE

La via transsfenoidale ha rappresentato l'approccio standard per la rimozione della maggior parte delle lesioni intrasellari per oltre tre decenni.<sup>46,48</sup> Comunque, per la rimozione delle lesioni tumorali non-adenomatose, la via transcranica, mediante approccio pterionale o subfrontale, ha continuato ad essere utilizzata dalla maggioranza dei neurochirurghi. Più recentemente, modificazioni dell'approccio transsfenoidale, che permettano una ulteriore esposizione dell'area soprasellare, sono state sempre più estesamente adottate per l'aggressione chirurgica di varie patologie soprasellari, quali meningiomi del tuberculum sellae, craniofaringiomi e cisti della tasca di Rathke.<sup>15,20,29,34-36,38,39,43,51,61</sup> Chiamata approccio transsfenoidale *esteso* ed originariamente descritta da Weiss nel 1987<sup>61</sup>, questa tecnica richiede la rimozione di una ulteriore quantità di osso lungo il tuberculum sellae e la porzione posteriore del planum sfenoidale, con successiva apertura della dura madre al di sopra del diaframma sellare. Questa via permette un eccellente accesso mediano e la visualizzazione dello spazio soprasellare, in assenza di spatolamento del parenchima cerebrale. L'ampia apertura durale al di sopra del tuberculum sellae e della parte posteriore del planum

sfenoidale é causa di copiosa fuoriuscita intraoperatoria di liquido cefalorachidiano, che necessita di un'accurata ed efficace chiusura in modo da scongiurare l'evenienza di una fistola liquorale postoperatoria, con conseguente rinoliquorrea e meningite.

Tutti i precedenti *reports* su questa tecnica, con l'eccezione delle descrizioni di de Divitiis<sup>15</sup> e Jho<sup>34</sup>, che utilizzano un approccio endoscopico endonasale, adottano una via chirurgica transsfenoidale attraverso un approccio sublabiale o trans-columellare (trans-settale). Di recente, il gruppo di Kelly della University of California at Los Angeles (UCLA) - con il quale e' stato condotto il presente studio - ha riportato la propria esperienza con l'approccio transsfenoidale esteso in tre pazienti con meningioma del tuberculum sellae utilizzando un approccio diretto endonasale.<sup>12</sup> Questo approccio, ancor piú minimamente invasivo, é stato originariamente descritto da Griffith e Veerapen nel 1987<sup>23</sup> ed é stato sempre piu' diffusamente impiegato per le lesioni sellari.<sup>64</sup> Ad ogni modo, tutti i *reports* e note tecniche precedenti a questo sono stati basati su piccoli numeri di pazienti - la casistica piu' numerosa presente in letteratura fino ad oggi ha riguardato 14 soggetti.<sup>20,35</sup>

Viene quí presentato uno studio sulla nostra esperienza preliminare con l'approccio diretto endonasale transsfenoidale esteso in 24 pazienti

con lesioni soprasellari non-adenomatose. L'attenzione é stata focalizzata su: i) grado di rimozione tumorale, ii) miglioramento dei deficit visivi, iii) complicanze della tecnica, e iv) funzioni neuroendocrine postoperatorie.

## METODI

Popolazione dello studio: Tutti i pazienti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico mediante approccio diretto endonasale transsfenoidale esteso sono stati individuati fin da quando tale tecnica ha cominciato ad essere utilizzata all'UCLA nel giugno 2000. I soggetti con diagnosi di adenoma ipofisario sono stati esclusi dal presente studio. L'UCLA Institutional Review Board ha approvato e dato il *nulla osta* per la revisione e l'analisi prospettica dei dati clinici dei pazienti arruolati nello studio.

Tecnica chirurgica: L'approccio endonasale diretto, così come eseguito presso la Divisione di Neurochirurgia della University of California at Los Angeles, prevede in tutti i casi l'impiego del microscopio operatorio con l'assistenza dell'endoscopio come guida alla rimozione tumorale.<sup>23,64</sup> Strumenti per la navigazione chirurgica sono stati usati in tutti i casi, con l'impiego della sola fluoroscopia in 21 casi e, più recentemente, la navigazione chirurgica computerizzata (BrainLab<sup>®</sup> VectorVision<sup>2</sup> cranial; Westchester, IL, USA) in 8 casi. Due casi sono stati eseguiti nella suite

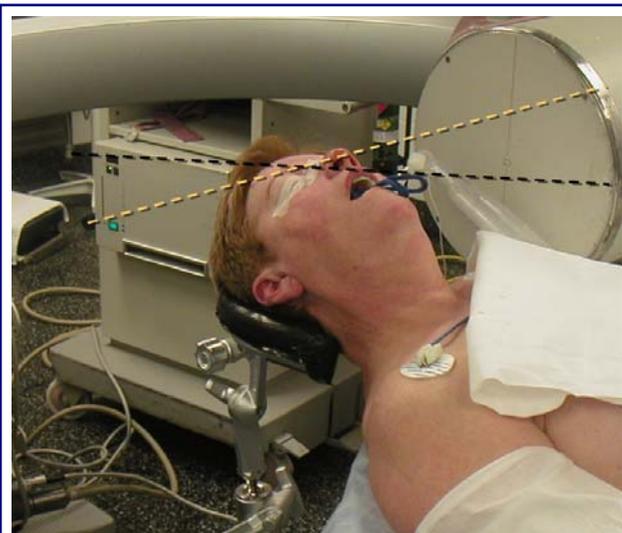
della risonanza magnetica intraoperatoria per la conferma intraoperatoria della rimozione tumorale (**Fig. 1**).



**Figura 1:** La *intraoperative MR (iMR)OR suite* della University of California at Los Angeles (UCLA).

La scelta della narice per l'approccio viene fatta in base alla localizzazione della lesione. Per tumori estesi maggiormente da un lato piuttosto che dall'altro e' stata scelta la narice controlaterale in

base al fatto che l'approccio controlaterale provvede una maggiore esposizione controlaterale dell'area sellare e soprasellare, quando comparato con l'approccio ipsilaterale. Brevemente, l'approccio iniziale all'interno della cavita' nasale viene eseguito con l'ausilio di uno speculum

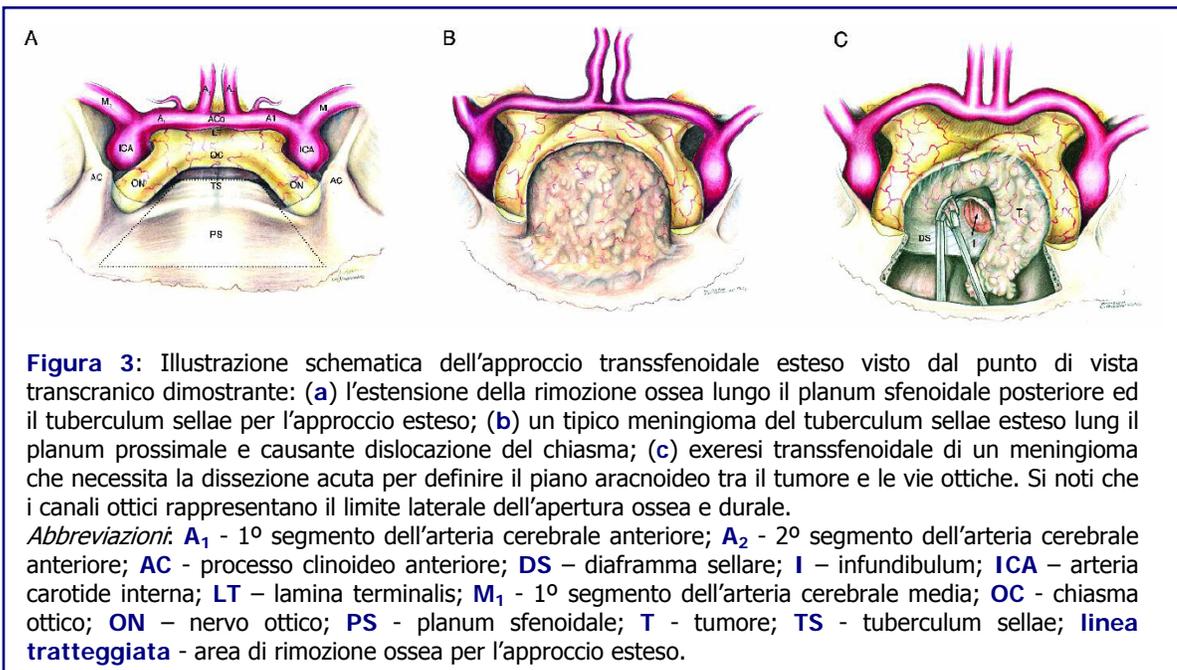


**Figura 2:** La testa del paziente é piú estesa del normale, per permettere una direzione piú craniale dello speculum.

manuale (tipo Killian) che viene poi sostituito da un sottile speculum autostatico di Hardy modificato (Aesculap; Tuttlingen, Germany o Mizuho; Beverly, MA, USA). Tale

speculum viene fatto avanzare fino alla parete anteriore del seno sfenoidale e angolato piu' cranialmente che per le lesioni sellari, permettendo una via piu' diretta verso la giunzione del tuberculum sellae ed il planum sfenoidale (**Fig. 2**).

Dopo aver effettuato un'ampia sfenoidotomia anteriore, il pavimento sellare viene rimosso, anche solo in parte. Tale rimozione ossea viene estesa anteriormente verso il tuberculum sellae e la porzione prossimale



del planum sfenoidale mediante l'uso di pinze ossivore di Kerrison e/o drill transsfenoidale (MicroMax; Anspach, Palm Beach Gardens, FL, USA). La rimozione ossea del planum sfenoidale e' limitata lateralmente dai canali ottici (**Fig. 3**). Nel corso della rimozione ossea si deve prestare attenzione a non mordere con la Kerrison o il drill troppo lateralmente rispetto al

bordo mediale dei canali ottici e danneggiare così il nervo ottico. Sulla base di studi anatomici sull'approccio transsfenoidale esteso da parte di Jho *et al* e del gruppo di Rhoton, i bordi mediali dei canali ottici nella loro estensione più posteriore – a livello, cioè, dell'apertura intracranica del canale ottico – distano in media 14-18 mm l'uno dall'altro.<sup>21,34,50</sup> Subito al di sotto dei canali ottici, le strutture che limitano l'estensione laterale dell'apertura sono le arterie carotidi interne nella porzione intracavernosa ed il loro iniziale tratto intracranico e che distano in media 13.9-17 mm tra destra e sinistra.<sup>21,34,50</sup>

Con l'impiego dell'approccio transsfenoidale diretto, le maggiori difficoltà legate alla tecnica riguardano l'adeguata visualizzazione del planum posteriore e l'esposizione delle aree intrasellari e soprasellari ipsilaterali. Riguardo al primo punto – visualizzazione del planum posteriore – se risulta difficile imprimere allo speculum una traiettoria più craniale, è sufficiente ruotare lo speculum di 15–30 gradi in senso orario o antiorario, in modo da stabilizzarlo nella voluta posizione. Inoltre, l'ulteriore rimozione della parete anteriore del seno sfenoidale – sfenidotomia anteriore – e della sovrastante mucosa, produrrà una visualizzazione del tetto del seno sfenoidale, anche se lo speculum rimane in una posizione e traiettoria alquanto inferiori. Uno o due cottonoidi possono, in aggiunta

essere posizionati sotto le valve dello speculum per prevenirne lo scivolamento verso il basso. Una ulteriore alternativa per favorire una esposizione quanto piu' craniale possibile, potrebbe essere quella di incastrare le valve dello speculum all'interno della finestra ossea della sfenoidotomia. Questa manovra non e' tuttavia consigliata poiche' comporta il rischio di frattura del basicranio fino ai canali ottici, quando si procede all'apertura forzata dello speculum.<sup>5</sup> Riguardo al secondo punto – esposizione ipsilaterale – un'adeguata rimozione ossea della parete anteriore omolaterale del seno sfenoidale, del pavimento sellare e della parte laterale del tuberculum sellae e del planum e' essenziale. L'impiego di strumentazione di *image guidance* puo' essere utile a determinare quanto osso deve essere ulteriormente rimosso in queste aree. Comunque, poiche' l'approccio e' limitato superiormente dai canali ottici e dalle arterie carotidi interne (in media 15-16 mm), sia l'estensione ipsilaterale che controlaterale possono essere facilmente stabilite.

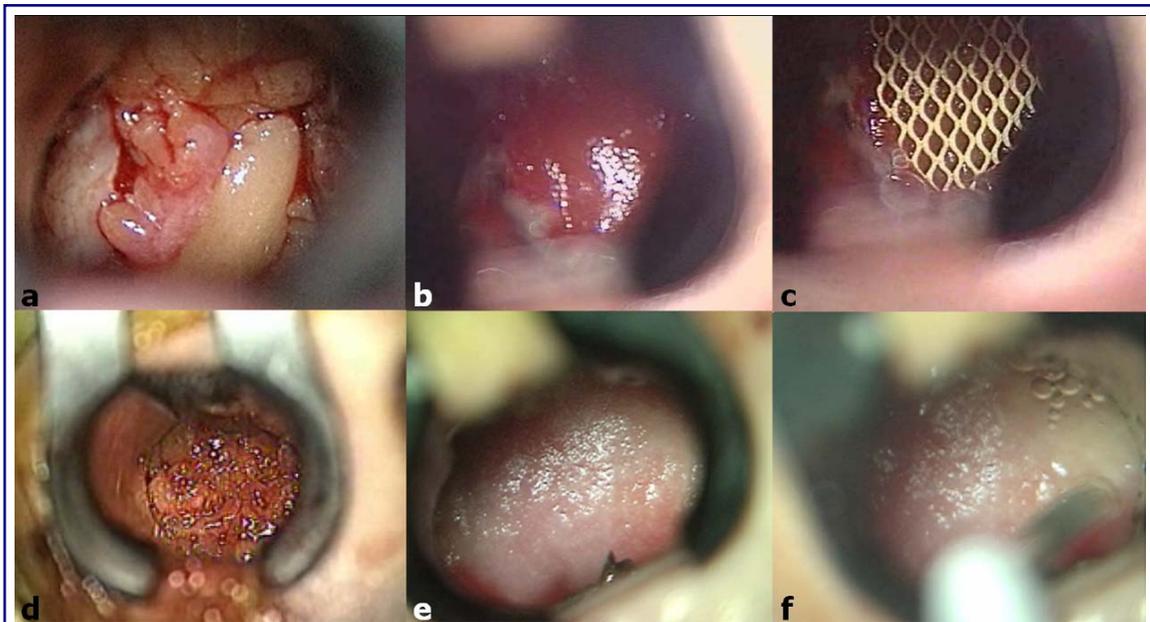
Dopo aver ottenuto una sufficiente rimozione ossea, la sonda micro-Doppler viene sempre impiegata per localizzare le arterie carotidi intracavernose prima dell'apertura durale, in modo da marcare un limite di sicurezza per l'apertura sellare. A seconda della natura e della esatta localizzazione della lesione, l'apertura durale viene eseguita sia nella dura

sellare e poi estesa superiormente attraverso il diaframma sellare, oppure l'incisione può riguardare solamente la dura al di sopra del diaframma. Quando l'incisione durale deve essere fatta attraverso il diaframma sellare, il sanguinamento del seno circolare superiore - seno intercavernoso anteriore o superiore - viene controllato con coagulazione bipolare e Gelfoam®.

La rimozione della lesione avviene nello spazio sopraghiandolare, facendo attenzione a rispettare il piano aracnoideale e ad evitare di danneggiare la ghiandola che, nella maggior parte dei casi, è localizzata infero-posteriormente rispetto al tumore. Considerata la natura fibrosa, dura e/o parzialmente calcificata dei tumori della nostra casistica, in particolare meningiomi e craniofaringiomi, la dissezione mediante l'uso di microforbici curve e rette, lungo i piani aracnoidei ed all'interno della cavità tumorale stessa, è spesso necessaria. Attenzione e sforzo vengono fatti in tutti i casi per identificare appena possibile il peduncolo ipofisario, in modo da evitare o quantunque di minimizzare trazioni su di esso durante la rimozione tumorale. In alcuni casi una incisione anteriore e superiore è stata fatta nella ghiandola ipofisaria per facilitare l'esposizione appena sopra di essa ed identificare il peduncolo. Nei casi in cui frammenti di tumore o di capsula erano troppo aderenti al peduncolo o al chiasma

ottico, a dispetto dei tentativi fatti per rimuoverli con la dissezione acuta, questi residui sono stati lasciati *in situ*, nella speranza di preservare la funzione ipofisaria e/o di evitare nuovi deficit visivi. Endosopi rigidi angolati - 30 o 45-gradi, 4mm di diametro (Karl Storz<sup>®</sup>, Tuttlingen, Germany) – sono stati usati per confermare la completezza della rimozione o per aiutare a determinare le relazioni del tumore con le strutture neurovascolari circumviciniori.

Dopo la rimozione della lesione, i difetti osseo e durale sono stati riparati in tutti i casi (eccetto uno) con un frammento di grasso prelevato dalla regione paraombelicale e posizionato nello spazio intradurale (**Fig. 4a**), seguito da un frammento di spugna di collagene (Helistat; Integra Life-Sciences Corp., Plainsboro, NJ) (**Fig. 4b**) e da una rete di titanio



**Figura 4:** Step-by-step della ricostruzione ossea e durale al termine della rimozione del tumore.

(MicroMesh 0.2 mm, Styker-Leibinger, Kalamazoo, MI) incastrata nello spazio epidurale (**Fig. 4c**). Un ulteriore frammento di grasso, di maggiori dimensioni, viene posizionato nella cavità del seno sfenoidale (**Fig. 4d**) seguito da un secondo frammento di collagene (**Fig. 4e**). L'uso di colla - di fibrina o sintetica - è stato fatto sporadicamente (5 casi) (**Fig. 4f**). Nella maggioranza dei casi un drenaggio liquorale lombare è stato usato per 2-3 giorni. Alla fine della procedura il tamponamento delle cavità nasali non viene usato. La profilassi antibiotica - cefazolina - viene continuata per 24 ore dopo l'intervento o finché il drenaggio spinale non viene rimosso.

*Analisi dell'outcome:* Le caratteristiche della lesione, quali dimensioni, estensione soprasellare ed invasione del seno cavernoso, sono state studiate preoperatoriamente sulla scorta delle indagini neuroradiologiche. La funzionalità ipofisaria è stata studiata sulla base dei dosaggi pre- e post-operatori dei livelli sierici di cortisolo ed ACTH mattutini, tiroxina libera e ormone tiroidostimolante (TSH), ormone della crescita (GH) e insulin-like growth factor-1 (IGF-1), testosterone libero e biodisponibile e peso specifico urinario. I livelli del sodio sierico ottenuti in 4<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata post-operatoria sono stati ottenuti per escludere una iponatriemia tardiva. Gli esami clinici e strumentali, nonché le note cliniche, sono stati rivisti per accertare lo stato visivo - acuità visiva e campo visivo - sia pre- che post-

operatorio e la terapia ormonale sostitutiva. La natura e le relative percentuali delle complicanze sono state determinate dalle note operatorie e post-operatorie. Il grado di rimozione della lesione e' stato definito sulla scorta dell'assenza di tumore residuo o recidivo all'ultimo controllo neuroradiologico: i) Rimozione *macroscopicamente totale*: assenza di residuo o recidiva; ii) rimozione *quasi-totale*: piccolo residuo (< 5 mm) presente; iii) rimozione *subtotale*: residuo  $\geq$  5 mm.

## RISULTATI

Popolazione dello studio: Durante un periodo di 4 anni, 24 pazienti (età mediana 45 anni, range 9-79 anni, 13 donne, 11 uomini) sono stati sottoposti ad un totale di 26 procedure chirurgiche per rimozione tumorale. I casi hanno incluso otto craniofaringiomi, sette meningiomi del tuberculum sellae, sei cisti della tasca di Rathke, un dermoide soprasellare, un voluminoso tumore epidermoide soprasellare/retrosellare/prepontino,

**Tabella 1:** Indicazioni chirurgiche nei 24 pazienti sottoposti a procedure transsfenoidali estese

Diagnosi	No. di pazienti	Diametro max (mm)
Craniofaringioma	8	30-60
Meningioma	7	15-30
Cisti della tasca di Rathke	6	7-10
Dermoide	1	11
Epidermoide	1	66
Linfoma Non-Hodgkins (metastasi)	1	20

ed un linfoma non-Hodgkin's B-cell metastatico. I dati di tre pazienti con meningioma del

tuberculum sellae erano già stati studiati e pubblicati da Cook *et al* come technical note.<sup>12</sup> Due pazienti, entrambi con craniofaringioma, sono stati sottoposti a precoce reintervento a causa di un residuo tumorale dell'intervento iniziale. Sei pazienti (25%) erano già stati sottoposti ad intervento chirurgico presso altro nosocomio: quattro di questi avevano ricevuto una craniotomia e due una procedura transsfenoidale sublabiale.

Il diametro massimo della lesione era compreso tra 7 e 66 mm (mediano 20 mm); il 62% dei pazienti avevano tumori di 20 mm ed oltre nella dimensione massima (**Tabella 1**).

Percentuale di rimozione tumorale: Una rimozione macroscopicamente totale – sulla base degli studi neuroradiologici postoperatori ad almeno 3 mesi di distanza dall'intervento – é stata ottenuta in 11 su 24 pazienti

**Tabella 2**: Percentuale di rimozione per tipo tumorale

Diagnosi patologica	Rimozione totale	Quasi-Totale	Subtotale
Craniofaringioma	1	4	3
Meningioma	4	2	1
Cisti della tasta di Rathke	5	0	1
Dermoide	1	0	0
Epidermoide	0	0	1
Linfoma	0	0	1*
Totale	11 (46%)	6 (25%)	7 (29%)

\* Solo biopsia

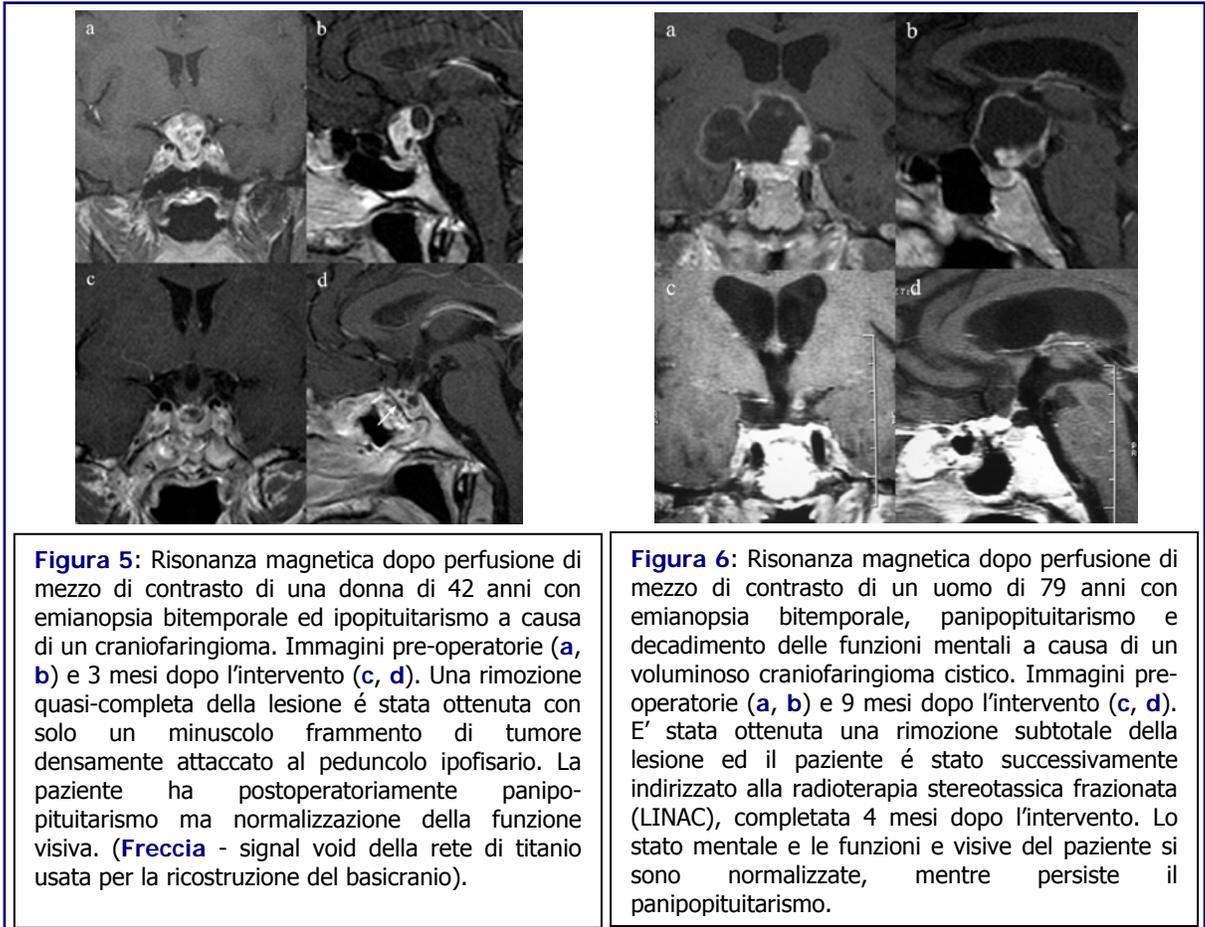
(46%) (**Tabella 2**).

Dei 23 pazienti in cui la rimozione totale era lo scopo

iniziale, una exeresi totale o subtotale é stata ottenuta in 17 (74%).

*Craniofaringiomi*: Solo 1 su 8 pazienti con craniofaringioma (12.5%) ha avuto una exeresi completa, 4 hanno ottenuto una rimozione quasi-totale e 3 subtotale (mediana del follow-up 7 mesi; range 3–28 mesi). Tutti i 7 pazienti con rimozione incompleta avevano un tumore voluminoso con un diametro massimo medio di 37 mm ed includono anche i due soggetti che avevano ricevuto una precedente craniotomia. Di questi 7 pazienti, i 4 con una rimozione quasi-totale avevano tutti minimi frammenti tumorali tenacemente aderenti o al chiasma ottico (2 pazienti) oppure al

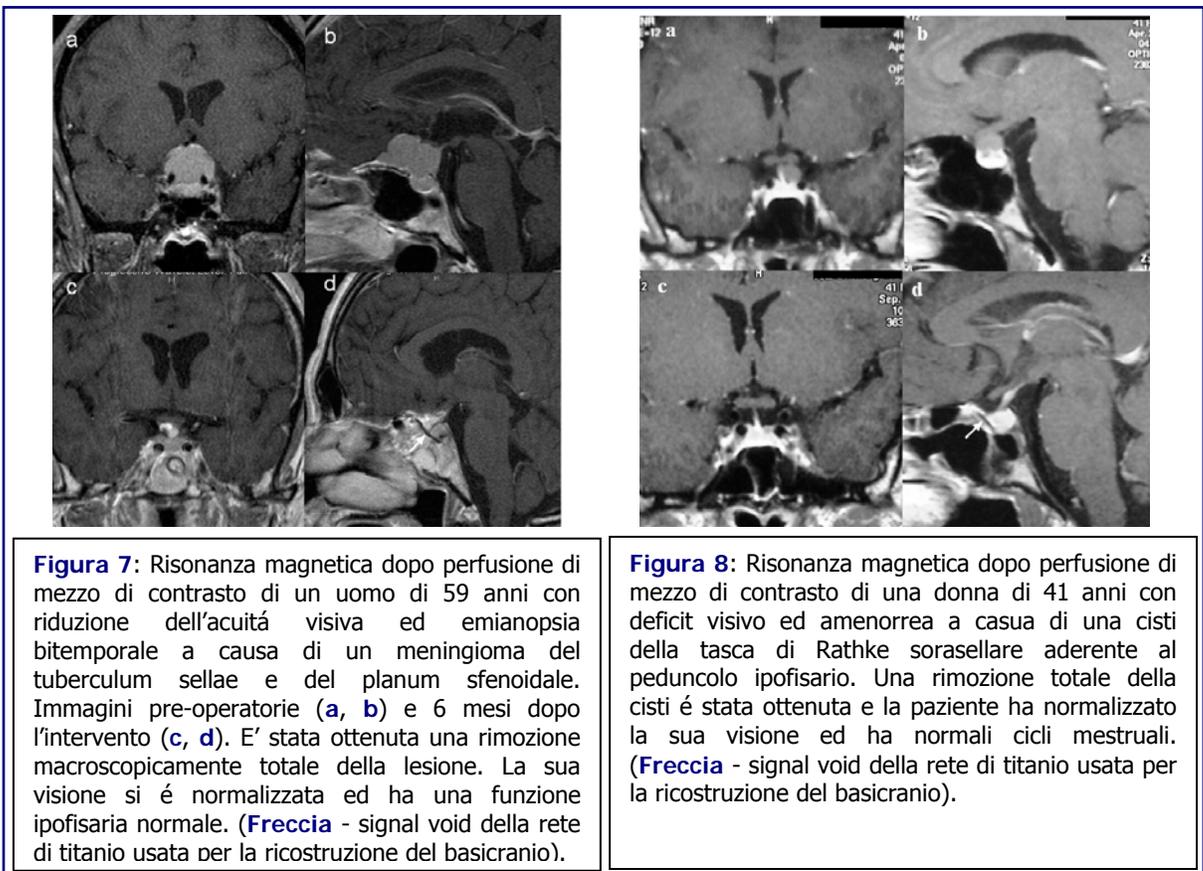
peduncolo (2 pazienti) ed intenzionalmente lasciati *in situ* (Fig. 5). I tre



pazienti con rimozione subtotala includono una bambina di 9 anni con un tumore del diametro massimo di 60 mm con una estesa invasione del seno cavernoso di sinistra ed una porzione cistica estesa nel lobo temporale di sinistra. Un altro paziente con rimozione subtotala è un soggetto di 79 anni con un tumore di 40 mm (Fig. 6). Dei sette pazienti con rimozione incompleta – eccetto uno che è stato perso nel follow-up 6 mesi dopo l'intervento - 5 sono stati sottoposti a radioerapia stereotassica frazionata con LINAC (Novalis Shaped Beam Surgery; BrainLAB Inc.,

Westchester, IL, USA) ed uno viene seguito con risonanze magnetiche (RM) seriali per monitorare l'eventuale ricrescita del residuo (**Figg. 5 & 6**).

**Meningiomi:** Quattro dei sette (57%) pazienti con meningioma hanno ottenuto una exeresi completa della lesione (mediana del follow-up 12.5 mesi; range 3–18 mesi). Dei 3 pazienti con rimozione incompleta, 2 hanno ricevuto una rimozione quasi-totale, con almeno il 95% di tumore



**Figura 7:** Risonanza magnetica dopo perfusione di mezzo di contrasto di un uomo di 59 anni con riduzione dell'acuità visiva ed emianopsia bitemporale a causa di un meningioma del tuberculum sellae e del planum sfenoidale. Immagini pre-operatorie (**a, b**) e 6 mesi dopo l'intervento (**c, d**). E' stata ottenuta una rimozione macroscopicamente totale della lesione. La sua visione si è normalizzata ed ha una funzione ipofisaria normale. (**Freccia** - signal void della rete di titanio usata per la ricostruzione del basicranio).

**Figura 8:** Risonanza magnetica dopo perfusione di mezzo di contrasto di una donna di 41 anni con deficit visivo ed amenorrea a causa di una cisti della tasca di Rathke sorasellare aderente al peduncolo ipofisario. Una rimozione totale della cisti è stata ottenuta e la paziente ha normalizzato la sua visione ed ha normali cicli mestruali. (**Freccia** - signal void della rete di titanio usata per la ricostruzione del basicranio).

estirpato, ed uno, che era già stato sottoposto a precedente craniotomia 12 anni prima, ha avuto un debulking tumorale di circa il 70% (**Fig. 7**).

**Cisti della tasca di Rathke:** Cinque dei 6 (83%) pazienti con una cisti della tasca di Rathke hanno avuto una exeresi completa della cisti

(mediana del follow-up 9 mesi; range 3–13 mesi) (**Fig. 8**). L'unico paziente con una rimozione subtotale aveva tenaci aderenze della capsula della cisti al peduncolo ipofisario.

*Altri istotipi tumorali:* Un paziente con cisti dermoide (follow-up 30 mesi) ha avuto una rimozione completa. Un paziente con un tumore epidermoide soprasellare/retroclivale/prepontino di 66x55 mm (follow-up 12 mesi) ha ricevuto un debulking tumorale mediante un approccio combinato soprasellare e transclivale, con una significativa riduzione dell'effetto massa sul tronco cerebrale. In un uomo di 75 anni con un linfoma non-Hodgkin B-cell soprasellare é stata eseguita solo una biopsia per la conferma della diagnosi, prima di intraprendere la chemioterapia; questi é deceduto circa due mesi dopo l'intervento per una progressione sistemica della malattia neoplastica.

*Outcome Neurologico e Complicanze:* Pre-operatoriamente, 13 soggetti avevano deficit visivi correlati alla lesione tumorale. Di questi, 11 (85%) hanno ottenuto un significativo miglioramento visivo dopo l'intervento. Nessun paziente ha avuto alcun peggioramento visivo, sia riguardo al campo visivo che all'acuitá visiva. Il paziente con il voluminoso tumore epidermoide ha avuto un transitorio lieve peggioramento del suo già pre-

esistente deficit del 3° nervo cranico di destra, già risoltosi dopo tre mesi dalla procedura. Non ci sono stati altri casi di complicanze neurologiche, con l'eccezione di anosmia in una paziente dopo rimozione di un meningioma.

*Fistole liquorali, Meningiti ed altre Complicanze Tecniche:* Cinque pazienti (21%), ivi inclusi tre con meningioma del tuberculum sellae, uno con un craniofaringioma e uno con un tumore epidermoide, hanno avuto una rinoliquorrea postoperatoria che ha richiesto trattamento. Tutti avevano un esteso difetto durale ed aracnoideale creato all'epoca dell'intervento iniziale. Due pazienti, entrambi con meningioma del tuberculum sellae, sono stati efficacemente trattati con drenaggio liquorale lombare per 48 ore. Tre soggetti (12.5%) hanno necessitato un re-intervento per riparare una fistola liquorale. Il paziente con tumore epidermoide ha anche sviluppato una severa meningite batterica (*Escherichia coli*), risoltasi dopo il re-intervento e la terapia antibiotica mirata. La chiusura della sua fistola liquorale é stata ottenuto impiegando una combinazione di fascia lata, frammento di grasso addominale, rete di titanio, colla sintetica e drenaggio liquorale lombare.

Due dei primi pazienti della presente casistica hanno necessitato un reintervento per ridurre il volume del frammento di grasso intrasellare che

**Tabella 3:** Complicanze.

Complicanza	No. di pazienti	Percentuale
<i>Chirurgia/tecnica</i>		
Fistole liquorali, totale	5	21%
Meningioma	3	
Craniofaringioma	1	
Epidermoide	1	
Meningiti	1	4%
Overpacking	2	8%
Epistassitardiva	2	8%
Anosmia	1	4%
Deficit transitorio del 3° n.c.	1	4%
Danno vascolare	0	
Deterioramento dell'acuità/campo visivo	0	
Deficit neurologici persistenti	0	
<i>Endocrinopatie</i>		
DI permanente, totale	4	17%
Craniofaringioma	3	
Rathke's	1	
DI transitorio	2	8%
Peggioramento della funzione anteroipofisaria	2	8%
Qualsiasi nuovo deficit ipofisario*	5	21%

**\* Include nuovi casi di DI e/o nuovi deficit anteroipofisari**

causava compressione sul chiasma ottico, come evidenziato dalla RM post-operatoria. Entrambi i pazienti hanno alla fine avuto un subitaneo miglioramento fino alla risoluzione dei loro deficit visivi pre-operatori (**Tabella 3**).

Complicanze endocrine: Cinque pazienti (21%) hanno sviluppato nuovi deficit endocrini post-operatori, inclusi tre soggetti (12.5%) con diabete

insipido (DI) permanente, uno (4%) con ipopituitarismo ed uno (4%) con diabete insipido ed ipopituitarismo (**Tabella 4**).

**Tabella 4:** Outcome endocrino.

	<b>Craniofaringioma</b> N = 8	<b>Rathke's</b> N = 6	<b>Meningioma</b> N = 7	<b>Altri</b> N = 3	<b>Totale</b> N = 24
<b>Perdita di funzione*</b>					
Perdita di 1 asse anteriore	0	0	1	0	1 (4%)
Perdita di 2 assi anteriori	1	0	0	0	1 (4%)
DI permanente	3	1	0	0	4 (17%)
<b>Recupero di funzione</b>					
Recupero di 1 asse anteriore	0	2	0	0	2 (8%)

\* Un paziente con craniofaringioma e con deficit pre-esistente dell'asse gonadotropo e somatotropo ha sviluppato panipopituitarismo e DI dopo l'intervento.

Quattro di questi cinque pazienti avevano un pre-esistente deficit antero-ipofisario in almeno due assi. Uno di tali pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo e deficit di GH ha sviluppato post-operatoriamente panipopituitarismo e nuovo DI a dispetto della preservazione dell'integrità anatomica del peduncolo ipofisario. Due pazienti hanno sviluppato diabete insipido transitorio, regredito entro 4 giorni in tutti i casi. Un paziente, infine, ha sviluppato iponatriemia tardiva, efficacemente trattata con restrizione idrica e supplementazione di sale (NaCl).

**Altre complicanze:** Due pazienti hanno sviluppato epistassi tardiva tre settimane dopo l'intervento, risoltosi spontaneamente in un caso. Entrambi i pazienti sono stati sottoposti ad angiografia cerebrale, risultata normale ma sono stati comunque trattati con embolizzazione empirica dell'arteria

mascellare interna per presunto sanguinamento di una delle arterie sfenopalatine. Tre pazienti hanno sofferto di congestione nasale post-operatoria durata piú di 10 giorni e sono stati trattati in modo empirico per sinusite con terapia antibiotica per 10 giorni. In due soggetti i sintomi si sono risolti, mentre il terzo, a dispetto della iniziale risoluzione dei sintomi con la sola terapia antibiotica, ha richiesto un intervento endoscopico ai seni paranasali in anestesia locale, con successiva scomparsa del problema.

*Overview dei risultati:* In totale, 11 su 24 pazienti (46%) hanno sviluppato una complicanza post-operatoria inclusi 5 (21%) casi di rinoliquorrea – uno con meningite – due casi che hanno richiesto un reintervento per ridurre il volume del frammento di grasso intradurale, due casi con epistassi tardiva e cinque casi (21%) con nuovi deficit ormonali ipofisari. Comunque, non ci sono stati casi di danno vascolare, nessuna mortalit  e nessun deficit neurologico permanente, fatta eccezione per un paziente con anosmia. In tutti i 24 pazienti si   osservata la ripresa di una eccellente funzionalit  (Karnofsky Performance Status = 100).

## DISCUSSIONE

### *Vantaggi, Svantaggi e Limiti dell'Approccio Transsfenoidale Esteso:*

Con l'introduzione dell'approccio transsfenoidale esteso al basicranio, dove viene rimosso l'osso del tuberculum sellae e della porzione posteriore del planum sfenoidale tra i due canali ottici, anche lesioni soprasellari tradizionalmente approcciate per via craniotomica, quali meningiomi del tuberculum sellae e craniofaringiomi, sono sempre più frequentemente rimosse per via transsfenoidale.<sup>15,20,29,35,36,38,39,43,51,61</sup> A patto che il chiasma sia non prefissato e/o posizionato tra il seno sfenoidale ed il tumore o che una ghiandola ipofisaria funzionale e funzionante non impedisca direttamente l'accesso al tumore stesso, i più ovvi e significativi vantaggi di questa tecnica sono: i) lo spatolamento parenchimale è evitato, ii) la manipolazione diretta delle vie ottiche è minimizzata; iii) la precoce identificazione della ghiandola ipofisaria e dell'infundibulum aumenta le chances di preservare la funzione ormonale ipofisaria. Inoltre, con tale approccio, dal momento che la lesione stessa generalmente disloca le vie ottiche lontano dal chirurgo, la rimozione della lesione può iniziare subito dopo l'apertura della dura, ottenendo così una immediata decompressione del chiasma. Tale precoce decompressione probabilmente permette di

rimuovere il tumore aderente alle vie ottiche e/o alle sue connessioni aracnoidali e vascolari con minori rischi di peggioramento visivo.

Originariamente descritto da Hirsch nel 1910<sup>46,48</sup> e successivamente popolarizzato da Griffiths e Veerapan<sup>23</sup>, l'approccio endonasale diretto per la rimozione delle lesioni espansive sellari e soprasellari ha mostrato di essere comparabile alla via sublabiale tradizionale in termini di efficacia e tassi di complicanze endocrine.<sup>64</sup> Tale approccio richiede una minima dissezione della mucosa nasale, risultando in un minore tasso di complicanze rino-sinusalì ed in un più rapido e meno doloroso decorso post-operatorio, rispetto all'approccio sublabiale.<sup>3,64</sup> Il maggior svantaggio della via endonasale diretta è rappresentato da un canale operativo relativamente più ristretto e da una traiettoria lievemente spostata dalla linea mediana.<sup>14</sup> A questo problema è stato posto riparo grazie ad alcune innovazioni tecniche, quali l'uso di strumenti per micro-dissezione e bisturi low-profile, l'impiego della sonda micro-Doppler per localizzare le arterie carotidi ed altri vasi intracranici prima dell'apertura durale, l'uso di endoscopi angolati per una più ampia e panoramica visione in direzione craniale e laterale e l'impiego della navigazione chirurgica intra-operatoria, per confermare la traiettoria chirurgica ed i landmarks chiave.<sup>12</sup>

Anche con tali "aggiunte", l'approccio endonasale diretto, come tutti gli approcci transsfenoidali in diverso grado, offre una limitata esposizione delle aree parasellari, particolarmente per le lesioni che si estendono molto superiormente o lateralmente nelle cisterne perimesencefaliche. L'endoscopio è in tali casi indispensabile per la visualizzazione delle strutture anatomiche e delle loro reciproche relazioni in queste aree profonde, ma la rimozione sicura delle lesioni in tali localizzazioni rimane ancora problematica, in quanto l'endoscopio stesso riduce lo spazio di lavoro all'interno dello speculum e non permette una manovrabilità efficace degli altri strumenti. Ancora, senza l'endoscopio il rischio di danno alle strutture vascolari in corso di manovre "alla cieca" in tali aree è troppo alto. Di conseguenza, abbiamo optato per una rimozione incompleta della lesione nei casi in cui non era possibile un accesso ed una visualizzazione adeguati. Questo approccio di tipo conservativo si è riflesso nel fatto che non ci sono stati serie sequele neurologiche o complicanze vascolari nella nostra casistica. Dal momento che la maggioranza delle lesioni trattate, quali craniofaringiomi e meningiomi sono radiosensibili – con percentuali di controllo della malattia tra il 58 ed il 100% - questo approccio ci è parso prudente.<sup>1,9,10,16,41,53,54,56,59</sup>

*Percentuale di Rimozione Tumorale in Confronto con Precedenti Studi:*

Nella presente casistica, una rimozione completa della lesione è stata ottenuta nel 46% dei pazienti, mentre una rimozione completa o quasi-completa è stata possibile nel 74% dei 23 pazienti in cui la rimozione totale era lo scopo dell'intervento chirurgico.

Per i pazienti con craniofaringioma, la rimozione totale o quasi-totale è stata ottenuta in 5 su 8 pazienti. Nei rimanenti tre pazienti una rimozione completa, qualunque sia stato l'approccio, non sarebbe stata una idea realistica, considerate le dimensioni e la natura invasiva delle lesioni. Precedenti casistiche transsfenoidali per i craniofaringiomi hanno riportato percentuali di exeresi microscopicamente totale oscillanti tra 7 ed 86%.<sup>6,18,24,25,28,42,44,47,60,63</sup> Ad ogni buon conto, molti di tali studi hanno riguardato la via transsfenoidale solo per tumori largamente cistici e/o intrasellari.

Riguardo ai pazienti con meningioma del tuberculum sellae, una rimozione completa è stata possibile in 4 su 7 (57%) pazienti, mentre una exeresi quasi-totale è stata ottenuta in due dei rimanenti tre. In studi precedenti, la rimozione totale di tali lesioni è stata ottenuta nel 45%-98% dei casi per l'approccio transcranico<sup>19,20,22</sup> e nel 25%-100% dei casi per l'approccio transsfenoidale.<sup>12,29,32-35</sup> Come recentemente riportato, questi

tumori sono difficoltosi da rimuovere per via transsfenoidale estesa a causa della loro consistenza dura ed elastica e dell'esteso impianto durale lungo il planum ed il tuberculum sellae.<sup>12</sup> Comunque, la nostra esperienza preliminare indica che meningiomi soprasellari mediani, con diametro massimo di 3 cm o meno, possono essere efficacemente rimossi attraverso l'approccio endonasale, con un eccellente outcome, particolarmente in termini di funzione visiva e preservazione della funzione ormonale. Per meningiomi con estensione nel canale ottico o superiormente e/o lateralmente ad esso, la via transsfenoidale certamente non risulterà in una rimozione completa del tumore, data la inadeguata visualizzazione. Come detto prima, la exeresi completa di meningiomi in quest'area è problematica anche con la via transcranica e la radioterapia/radiocirurgia stereotassica può rappresentare la migliore opzione terapeutica per l'eventuale residuo tumorale.

Per i pazienti con cisti della tasca di Rathke, la exeresi completa della lesione è stata ottenuta nell'83% dei casi. La stragrande maggioranza delle precedenti casistiche su cisti della tasca di Rathke soprasellari hanno riguardato solo un esiguo numero di pazienti trattati solo per via transcranica.<sup>4,7,30,49,52,62</sup> Considerata la localizzazione di queste lesioni, l'approccio transsfenoidale esteso sembra essere ideale per la loro

rimozione, con rischio relativamente basso di sviluppare nuove endocrinopatie, come visto nella nostra piccola serie.

*Tassi di Complicanze in Confronto con Precedenti Casistiche:*

*L'Approccio Transcranico:* Lo spatolamento cerebrale e la manipolazione delle strutture neurovascolari, che sono generalmente necessari per tutti gli approcci frontali o pterionali all'area soprasellare sono stati associati ad una ampia varietà di problematiche post-operatorie e ciò provvede uno dei "razionali" più forti per l'approccio transsfenoidale esteso.<sup>65</sup> Con l'impiego della via transcranica, le possibili complicanze includono deficit neuropsicologici in circa un terzo dei pazienti<sup>8,27</sup>, così come nuovi deficit visivi, danno vascolare ed endocrinopatie.<sup>2,17,19,22,26,27,55,57,58,60,63</sup>

*Miglioramento e Peggioramento Visivo:* Nella nostra casistica, l'85% dei soggetti con un deficit visivo pre-operatorio ha avuto una normalizzazione o un significativo miglioramento dopo l'intervento e nessun paziente ha avuto alcun peggioramento della funzione visiva. Deterioramento visivo dopo rimozione per via transcranica di craniofaringiomi e meningiomi soprasellari sono stati riportati nell'ordine di 2-30%<sup>17,27,60,63</sup> e 0-20%<sup>19,22,31</sup>, rispettivamente. Nella casistica di Yasargil

sulla resezione "aggressiva" di craniofaringiomi<sup>63</sup>, approssimativamente il 15% dei pazienti ha avuto un peggioramento visivo. In recenti studi di Fahlbusch<sup>19</sup> e Goel<sup>22</sup> su pazienti con meningiomi del tuberculum sellae, la funzione visiva è migliorata nell' 80% e nel 70% dei casi, rispettivamente, ed è peggiorata nel 20% e nel 10% dei soggetti, rispettivamente. La nostra serie è positivamente comparabile con la via transcranica e supporta ulteriormente la nozione che approcciare queste lesioni per via transsfenoidale, dal basso rispetto al chiasma, potrebbe porre un minor rischio di peggioramento visivo post-operatorio. Altri studi sull'approccio transsfenoidale esteso per varie lesioni hanno riportato percentuali di deterioramento visivo tra 0 e 17%, che è perfettamente in linea con i nostri risultati.<sup>29,32,35</sup>

*Complicanze Vascolari:* Danno all'arteria carotide intracavernosa, carotide sopraclinoidea e basilare sono temibili, ma per fortuna rare complicanze sia delle procedure transsfenoidali che transcraniche.<sup>27,57,58,63</sup> Un precedente studio sull'approccio transsfenoidale steso per meningiomi da parte di Jane *et al* ha riportato l'assenza di complicanze vascolari.<sup>32</sup> Nella letteratura transsfenoidale pertinente, complicanze vascolari sono state riportate nell'ordine dello 0.4–3.8% dei casi, a seconda dell'esperienza del chirurgo.<sup>11,45</sup> Nella nostra casistica non sono state

registrate complicanze vascolari intracraniche e ciò può essere attribuibile a: i) routinario utilizzo della sonda micro-Doppler prima dell'incisione durale; ii) impiego delle microrforbici e del microbisturi solo sotto diretta visione; iii) dissezione acuta dell'interfaccia aracnoide-tumore, per evitare eccessiva trazione sui vasi.

*Complicanze Endocrine:* Nuovi disturbi endocrini permanenti si sono verificati nel 21% dei pazienti della nostra casistica, con nuovi casi di DI nel 17% dei casi e nuovi deficit anteroipofisari nell'8%. La preservazione della funzione ipofisaria ha rappresentato una vera e propria sfida nei pazienti con craniofaringioma, specialmente in coloro i quali avevano già uno o più deficit ormonali pre-esistenti, come si è verificato in 3 dei 4 casi con nuova occorrenza di DI.<sup>42</sup> Nei craniofaringiomi, il tasso di nuovi deficit ormonali appare direttamente correlato con l'aggressività chirurgica. Infatti, la letteratura transcranica riporta che fino al 75–80% dei soggetti con exeresi aggressiva e fino a 38% con rimozione parziale di tali tumori avranno almeno un nuovo deficit endocrino post-operatorio, non limitato solo al DI.<sup>26,55</sup> Di contro, per i pazienti con meningioma soprasellare e cisti della tasca di Rathke della nostra casistica, la via transsfenoidale estesa ha permesso la preservazione della funzione endocrina ipofisaria nella stragrande maggioranza dei soggetti. Solo un paziente con un meningioma

già sottoposto a precedente craniotomia e che già aveva ipotiroidismo ed ipogonadismo, ha sviluppato anche un deficit dell'asse surrenalico dopo l'intervento transsfenoidale; inoltre, solo un paziente con cisti della tasca di Rathke ha sviluppato un nuovo DI.

*Fistole Liquorali e Relative Complicanze:* La più frequente complicanza tecnica nella nostra casistica ha riguardato la fistola liquorale post-operatoria, che si è verificata nel 21% dei pazienti e che è stata la causa di meningite in un paziente. In due soggetti con meningioma soprasellare, a causa della sopravvalutazione della ricostituzione originaria con grasso, collagene e rete di titanio, non fu considerato necessario il drenaggio lombare. Tale decisione si è poi rivelata sbagliata dal momento che entrambi i pazienti hanno sviluppato rinoliquorrea post-operatoria, efficacemente risoltasi con la sola diversione liquorale spinale per 48 ore. Tassi relativamente alti di rinoliquorrea post-operatoria sono stati precedentemente riportati con l'approccio transsfenoidale esteso, oscillanti tra 0 e 50%.<sup>13,32,37,40</sup> La nostra metodica è risultata problematica in due casi in cui l'overpacking sellare ha causato compressione chiasmatica in due pazienti. Per fortuna, in entrambi i casi la visione si è normalizzata dopo un re-intervento per ridurre il volume del frammento di grasso. Recentemente Kitano *et al*<sup>40</sup> hanno descritto una tecnica di chiusura sellare

a doppio strato mediante l'uso di fascia lata e Gore-Tex tenuto in posizione da suture, che ha prodotto solo 9% di fallimenti. Chiaramente, il metodo ottimale per il riparo durale ed osseo per tali deficit nel basicranio rimane non ancora definito. Mentre la maggioranza degli Autori probabilmente sarà d'accordo che una più alta percentuale di fistole liquorali è forse il prezzo da pagare se si vuole evitare lo spatolamento cerebrale, nuovi deficit visivi ed endocrini, che sono più comuni per le tecniche craniotomiche, cionondimeno non deve esservi scusante per non ricercare nuove e più efficaci strategie per prevenire tali fistole liquorali, se si vuole sperare che l'approccio transsfenoidale esteso divenga l'opzione terapeutica di prima scelta per le lesioni soprasellari.

## CONCLUSIONI

L'approccio transsfenoidale endonasale esteso, con l'ausilio del microscopio operatorio, rappresenta una via minimamente invasiva per la rimozione delle lesioni soprasellari non-adenomatose, quali meningiomi del tuberculum sellae, craniofaringiomi e cisti della tasca di Rathke soprasellari. Quando integrato con la visione endoscopica, offre una eccellente visualizzazione della ghiandola ipofisaria, dell'infundibulum, del diaframma sellare, delle strutture vascolari e delle vie ottiche, permettendo una rimozione sicura di tali tumori. L'approccio endonasale diretto appare comparabile con gli approcci sublabiale e transcranico in termini di efficacia e sicurezza globale. La sfida piú importante rimane lo sviluppo di metodiche di ricostruzione della base cranica piú efficaci, per prevenire l'evenienza di fistole liquorali post-operatorie. Il tasso globale di complicanze della nostra presente casistica rimane relativamente alto ma il presente studio rappresenta un "work in progress" verso una tecnica ancora piú efficace e minimamente invasiva per la rimozioni di queste difficili lesioni.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Abdel-Aziz KM, Froelich SC, Dagnew E, et al: Large sphenoid wing meningiomas involving the cavernous sinus: conservative surgical strategies for better functional outcomes. **Neurosurgery** 54:1375-1383; discussion 1383-1374, 2004
2. Al-Mefty O, Holoubi A, Rifai A, et al: Microsurgical removal of suprasellar meningiomas. **Neurosurgery** 16:364-372, 1985
3. Badie B, Nguyen P, Preston JK: Endoscopic-guided direct endonasal approach for pituitary surgery. **Surg Neurol** 53:168-172; discussion 172-163, 2000
4. Barrow DL, Spector RH, Takei Y, et al: Symptomatic Rathke's cleft cysts located entirely in the suprasellar region: review of diagnosis, management, and pathogenesis. **Neurosurgery** 16:766-772, 1985
5. Barrow DL, Tindall GT: Loss of vision after transsphenoidal surgery. **Neurosurgery** 27:60-68, 1990
6. Baskin DS, Wilson CB: Surgical management of craniopharyngiomas. A review of 74 cases. **J Neurosurg** 65:22-27, 1986
7. Cavallo AV, Murphy MA, McKelvie PA, et al: An epithelial cyst of the suprasellar region. **Aust N Z J Surg** 63:490-493, 1993

8. Cavazzuti V, Fischer EG, Welch K, et al: Neurological and psychophysiological sequelae following different treatments of craniopharyngioma in children. **J Neurosurg** 59:409-417, 1983
9. Chiou SM, Lunsford LD, Niranjan A, et al: Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma, after surgery, with or without radiation therapy. **Neuro-oncol** 3:159-166, 2001
10. Chung WY, Pan DH, Shiau CY, et al: Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas. **J Neurosurg** 93 Suppl 3:47-56, 2000
11. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. **Neurosurgery** 40:225-236; discussion 236-227, 1997
12. Cook SW, Smith Z, Kelly DF: Endonasal Transsphenoidal Removal of Tuberculum Sellae Meningiomas: Technical Note (In press). **Neurosurgery** 55, 2004
13. Couldwell WT: Extended transsphenoidal craniotomy: experience in 104 cases (abstract), in **American Association of Neurological Surgeons**. Orlando, Florida, 2004

14. Das K, Spencer W, Nwagwu CI, et al: Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of endonasal-transsphenoidal, sublabial-transsphenoidal, and transthyroidal approaches. **Neurol Res** 23:51-54, 2001
15. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM: Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions. **Neurosurgery** 51:699-705; discussion 705-697, 2002
16. Engelhard HH: Current status of radiation therapy and radiosurgery in the treatment of intracranial meningiomas. **Neurosurg Focus** 2:e6, 1997
17. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M: Clinical features and management of craniopharyngiomas in adults, in Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds): **The Practice of Neurosurgery**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pp 1159-1173
18. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, et al: Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. **J Neurosurg** 90:237-250, 1999
19. Fahlbusch R, Schott W: Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with

- special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. **J Neurosurg** **96**:235-243, 2002
20. Frank G, Pasquini E, Mazzatenta D: Extended transsphenoidal approach. **J Neurosurg** **95**:917-918, 2001
  21. Fujii K, Chambers SM, Rhoton AL, Jr.: Neurovascular relationships of the sphenoid sinus. A microsurgical study. **J Neurosurg** **50**:31-39, 1979
  22. Goel A, Muzumdar D, Desai KI: Tuberculum sellae meningioma: a report on management on the basis of a surgical experience with 70 patients. **Neurosurgery** **51**:1358-1363; discussion 1363-1354, 2002
  23. Griffith HB, Veerapen R: A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note. **J Neurosurg** **66**:140-142, 1987
  24. Hamer J: Removal of craniopharyngioma by subnasal-transsphenoidal operation. **Neuropadiatrie** **9**:312-319, 1978
  25. Hardy J, Vezina JL: Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. **Adv Neurol** **15**:261-273, 1976

26. Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, et al: 20-year experience in childhood craniopharyngioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **27**:189-195, 1993
27. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, et al: Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. **J Neurosurg** **76**:47-52, 1992
28. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R, et al: Transsphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. **Surg Neurol** **37**:189-196, 1992
29. Honegger J, Fahlbusch R, Buchfelder M, et al: The role of transsphenoidal microsurgery in the management of sellar and parasellar meningioma. **Surg Neurol** **39**:18-24, 1993
30. Itoh J, Usui K: An entirely suprasellar symptomatic Rathke's cleft cyst: case report. **Neurosurgery** **30**:581-584; discussion 584-585, 1992
31. Jallo GI, Benjamin V: Tuberculum sellae meningiomas: microsurgical anatomy and surgical technique. **Neurosurgery** **51**:1432-1439; discussion 1439-1440, 2002

32. Jane JA, Dumont AS, Vance ML, et al: The transsphenoidal transtuberculum sellae approach for suprasellar meningiomas (abstract), in **American Association of Neurological Surgeons**. Orlando, Florida, 2004
33. Jho HD: Endoscopic transsphenoidal surgery. **J Neurooncol** 54:187-195, 2001
34. Jho HD, Ha HG: Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1-- The midline anterior fossa skull base. **Minim Invasive Neurosurg** 47:1-8, 2004
35. Kaptain GJ, Vincent DA, Sheehan JP, et al: Transsphenoidal approaches for the extracapsular resection of midline suprasellar and anterior cranial base lesions. **Neurosurgery** 49:94-100; discussion 100-101, 2001
36. Kato T, Sawamura Y, Abe H, et al: Transsphenoidal-transtuberculum sellae approach for supradiaphragmatic tumours: technical note. **Acta Neurochir (Wien)** 140:715-718; discussion 719, 1998
37. Kim J, Cheong J, Yi H, et al: Usefulness of silicone plate for sellar floor reconstruction. **Minim Invasive Neurosurg** 45:124-127, 2002

38. Kim J, Choe I, Bak K, et al: Transsphenoidal supradiaphragmatic intradural approach: technical note. **Minim Invasive Neurosurg** **43**:33-37, 2000
39. Kitano M, Taneda M: Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. Technical note. **J Neurosurg** **94**:999-1004, 2001
40. Kitano M, Taneda M: Subdural patch graft technique for watertight closure of large dural defects in extended transsphenoidal surgery. **Neurosurgery** **54**:653-660; discussion 660-651, 2004
41. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, et al: Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. **Neurosurgery** **53**:815-821; discussion 821-812, 2003
42. Konig A, Ludecke DK, Herrmann HD: Transnasal surgery in the treatment of craniopharyngiomas. **Acta Neurochir (Wien)** **83**:1-7, 1986
43. Kouri JG, Chen MY, Watson JC, et al: Resection of suprasellar tumors by using a modified transsphenoidal approach. Report of four cases. **J Neurosurg** **92**:1028-1035, 2000

44. Laws ER, Jr.: Transsphenoidal removal of craniopharyngioma. **Pediatr Neurosurg 21 Suppl 1:57-63, 1994**
45. Laws ER, Jr.: Vascular complications of transsphenoidal surgery. **Pituitary 2:163-170, 1999**
46. Liu JK, Das K, Weiss MH, et al: The history and evolution of transsphenoidal surgery. **J Neurosurg 95:1083-1096, 2001**
47. Maira G, Anile C, Rossi GF, et al: Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. **Neurosurgery 36:715-724, 1995**
48. McDonald TJ, Laws ER, Jr.: Historical aspects of the management of pituitary disorders with emphasis on transsphenoidal surgery, in Laws ER, Jr., Randall RV, Kern EB, et al (eds): **The Management of Pituitary Adenomas and Related Lesions with Emphasis on Transsphenoidal Microsurgery**. New York: Appleton-Century-Crofts, 1982, pp 1-13
49. Panagopoulos KP, Jolesz FA, el-Azouzi M, et al: Mucinous cysts of the pituitary stalk. Report of two cases. **J Neurosurg 71:276-278, 1989**

50. Renn WH, Rhoton AL, Jr.: Microsurgical anatomy of the sellar region. **J Neurosurg** 43:288-298, 1975
51. Romano A, Zuccarello M, van Loveren HR, et al: Expanding the boundaries of the transsphenoidal approach: a microanatomic study. **Clin Anat** 14:1-9, 2001
52. Ross DA, Norman D, Wilson CB: Radiologic characteristics and results of surgical management of Rathke's cysts in 43 patients. **Neurosurgery** 30:173-178; discussion178-179, 1992
53. Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 54:1114-1120, 2002
54. Selch MT, DeSalles AA, Wade M, et al: Initial clinical results of stereotactic radiotherapy for the treatment of craniopharyngiomas. **Technol Cancer Res Treat** 1:51-59, 2002
55. Sklar CA: Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. **Pediatr Neurosurg** 21 Suppl 1:18-20, 1994
56. Stripp DC, Maity A, Janss AJ, et al: Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 58:714-720, 2004

57. Sutton LN: Vascular complications of surgery for craniopharyngioma and hypothalamic glioma. **Pediatr Neurosurg 21 Suppl 1:124-128**, 1994
58. Sutton LN, Gusnard D, Bruce DA, et al: Fusiform dilatations of the carotid artery following radical surgery of childhood craniopharyngiomas. **J Neurosurg 74:695-700**, 1991
59. Ulfarsson E, Lindquist C, Roberts M, et al: Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas: long-term results in the first Swedish patients. **J Neurosurg 97:613-622**, 2002
60. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, et al: Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. **Neurosurgery 35:1001-1010**; discussion 1010-1001, 1994
61. Weiss MH: Transnasal transsphenoidal approach, in Apuzzo MLJ (ed): **Surgery of the Third Ventricle**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987, pp 476-494
62. Wenger M, Simko M, Markwalder R, et al: An entirely suprasellar Rathke's cleft cyst: case report and review of the literature. **J Clin Neurosci 8:564-567**, 2001

63. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, et al: Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. **J Neurosurg** 73:3-11, 1990
64. Zada G, Kelly DF, Cohan P, et al: Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. **J Neurosurg** 98:350-358, 2003
65. Zhong J, Dujovny M, Perlin AR, et al: Brain retraction injury. **Neurol Res** 25:831-838, 2003



Napoli, 3 novembre 2004