



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES ADULTOS CON CRANEOFARINGIOMAS

R- 2015- 3601- 83

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DRA. MEGAN CAROLINA CERDA MANCILLAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

México, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 08/06/2015

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES ADULTOS CON CRANEOFARINGIOMAS."

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

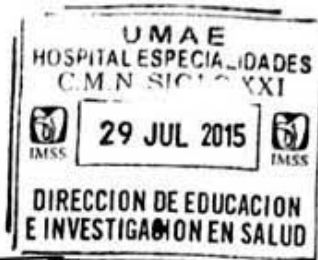
Núm. de Registro
R-2015-3601-83

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DR. GUILLERMO FLORES PADILLA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.
UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

AGRADECIMIENTOS

A Jaky mi hermana y mejor amiga con quien compartí tristezas y alegrías, triunfos y derrotas, por ser luz en mi camino y enseñarme lo verdaderamente importante de la vida.

A mis padres quienes me han brindado la oportunidad de realizar mis sueños, y cuyo apoyo incondicional me ha permitido seguir adelante a pesar de las adversidades presentadas en el camino.

A mi hermano a quien quiero y admiro, por el cariño y fraternidad que siempre nos ha unido.

A Manuel a quien el camino de la especialidad me permitió conocer y quien hoy forma parte importante de mi vida, por su apoyo constante y amor incondicional, por ser el impulso que me ayuda a continuar día a día.

A todos mis amigos, sin excluir a ninguno por apoyarme sin condiciones y amenizar los momentos difíciles.

Agradecimiento especial a mis asesores y compañeros de la especialidad (Pablo, Karla, Escamilla, Libia, Tomás, Carlos, Lulú, Edith y Nidia) que sin su entusiasmo y sin su apoyo no sería posible ver el fruto de nuestro trabajo realizado.

A mi hospital, mi casa y mi escuela, el Centro Médico Nacional Sigo XXI de donde orgullosamente soy egresada.

Y finalmente a la Universidad Nacional Autónoma de México, tradición de la que hoy formo parte, y con honor portaré su escudo como emblema de mi formación.

1. DATOS DE ALUMNO

CERDA MANCILLAS MEGAN CAROLINA

26 años

megan_inbox@hotmail.com

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Especialidad en Medicina Interna

2. DATOS DE LOS ASESORES

VARGAS ORTEGA GUADALUPE

Endocrinóloga adscrita al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

GONZALEZ VIRLA BALDOMERO JOSE GREGORIO

Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

3. DATOS DE LA TESIS

RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES ADULTOS CON
CRANEOFARINGIOMAS

44 páginas

R- 2015- 3601- 83

ÍNDICE

	TÍTULO	Pág.
1	Resumen	1
2	Introducción	2
3	Pregunta de investigación	13
4	Planteamiento y justificación del problema	13
5	Objetivo	14
6	Material y métodos	14
7	Criterios de selección	14
8	Variables del estudio	15
9	Análisis estadístico	25
10	Factibilidad	25
11	Aspectos éticos	25
12	Descripción del estudio	26
13	Resultados	27
14	Discusión y conclusiones	35
15	Anexos	37
15	Bibliografía	38

RESUMEN.
“RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES ADULTOS CON CRANEOFARINGIOMAS”
2015

Megan Carolina Cerda-Mancillas (a), Guadalupe Vargas-Ortega (b), Baldomero José Gregorio González Virla (c)

- (a) Médico Residente. Servicio de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- (b) Médicos de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- (c) Médicos de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Introducción. El craneofaringioma es un tumor epitelial raro localmente agresivo que se deriva de los remanentes de la bolsa de Rathke y se localiza en la región selar, de predominio en la porción supraselar hasta en 20%. Aunque de naturaleza benigna (tipo I de la OMS), resultan localmente invasivos; infiltran los órganos y estructuras adyacentes como el hipotálamo, la hipófisis, el quiasma y los nervios ópticos, y originan, per se o tras su tratamiento, una considerable morbimortalidad. Solo excepcionalmente se ha descrito transformación maligna. Aunque a mediano plazo el pronóstico es mejor en pacientes jóvenes que en adultos (sobrevivida del 83 al 96% vs 54 a 96% a 5 años), a largo plazo no se han encontrado diferencias importantes (62 vs 66-85% a 20 años). Debido a los avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, la tasa de supervivencia ha mejorado y las complicaciones se han reducido. Sin embargo la calidad de vida se ve frecuentemente afectada por las secuelas generadas por la proximidad del tumor al quiasma óptico y el eje hipotálamo-hipofisiario.

Objetivo. Hacer una descripción completa de las características clínicas y radiológicas de los pacientes con craneofaringiomas en seguimiento en la consulta externa de endocrinología y neurocirugía de este hospital y trata de establecer algunas diferencias clínicas entre estos grupos.

Material y métodos. Mediante un muestreo no probabilístico de casos existentes, se realizó un estudio transversal analítico con pacientes postoperados de craneofaringioma recurrentes y no recurrentes. Se recopilaron los datos clínicos y radiológicos del expediente del paciente y se compararon las variables clínicas que se pudieran asociar a recurrencia tumoral.

Resultados. De los 29 pacientes reclutados en la consulta del servicio de Endocrinología se excluyeron 6 por no contar con expediente clínico completo. La n total fue de 23 pacientes de los cuales 47.8% correspondieron a género femenino y 52.17% a masculino. La edad promedio al diagnóstico fue de 31.17 años \pm 13.54. Destacó el tamaño tumoral mayor a 2cm en el 82.61% así como la localización intra y extraselar en 60.87%. La principal modalidad de tratamiento fue quirúrgica en 65.22% y de éstos el abordaje transcraneal se reportó en el 81.82%. La recurrencia tumoral se presentó en 34.78% con un tiempo promedio de recurrencia de 25.5 meses. Las principales variables con diferencia según subgrupos fueron los niveles de colesterol total, LDL y HbA1c, así como el desarrollo de nuevo déficit campimétrico postquirúrgico y principalmente la presencia de tumor residual posterior a la intervención quirúrgica.

Discusión y conclusión. El objetivo principal del estudio fue determinar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas en pacientes con diagnóstico de craneofaringioma según recurrencia tumoral. Entre los hallazgos más relevantes encontrados fueron los correspondientes a lo radiológico, ya que los pacientes con recurrencia tumoral presentaron mayor índice de tumor residual posterior a la primera cirugía evidenciado en estudios de imagen lo cual ha sido considerado como principal factor de riesgo por algunos autores, así mismo el tamaño tumoral al diagnóstico se relacionó con mayor porcentaje de recurrencia. Sin embargo no hubo diferencias significativas en cuanto a las características clínicas ni bioquímicas. Considerando los resultados reportados podemos comentar que existe una similitud frente a lo reportado en la literatura internacional, sin poder definir asociaciones relevantes que incidan en el pronóstico de los pacientes con craneofaringioma con relación a recurrencia. Es importante mencionar que nuestro trabajo presenta múltiples limitaciones específicamente en el tamaño muestral ya que esto afecta el poder estadístico de los hallazgos, sin embargo consideramos también que es un estudio piloto representativo de nuestra población y un parte aguas para continuar la evaluación y determinación de factores de riesgo en los pacientes adultos con craneofaringioma en cuanto a recurrencia.

INTRODUCCION

El craneofaringioma es un tumor epitelial raro localmente agresivo que se deriva de los remanentes de la bolsa de Rathke y se localiza en la región selar, de predominio en la porción supraselar hasta en 20% (1). Aunque de naturaleza benigna (tipo I de la OMS), resultan localmente invasivos; infiltran los órganos y estructuras adyacentes como el hipotálamo, la hipófisis, el quiasma y los nervios ópticos, y originan, per se o tras su tratamiento, una considerable morbimortalidad (2). Solo excepcionalmente se ha descrito transformación maligna (3,4). Aunque a mediano plazo el pronóstico es mejor en pacientes jóvenes que en adultos (sobrevivida del 83 al 96% vs 54 a 96% a 5 años), a largo plazo no se han encontrado diferencias importantes (62 vs 66-85% a 20 años) (5). Debido a los avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, la tasa de supervivencia ha mejorado y las complicaciones se han reducido. Sin embargo la calidad de vida se ve frecuentemente afectada por las secuelas generadas por la proximidad del tumor al quiasma óptico y el eje hipotálamo-hipofisiario. El objetivo de esta investigación es hacer una descripción completa de las características clínicas y radiológicas de los pacientes con craneofaringiomas en seguimiento en la consulta externa de endocrinología y neurocirugía de este hospital y trata de establecer algunas diferencias clínicas entre estos grupos.

ANTECEDENTES

El craneofaringioma es un tumor epitelial raro localmente agresivo que se deriva de los remanentes de la bolsa de Rathke y se localiza en la región selar, de predominio en la porción supraselar hasta en 20% (1). Aunque de naturaleza benigna (tipo I de la OMS), resultan localmente invasivos; infiltran los órganos y estructuras adyacentes como el hipotálamo, la hipófisis, el quiasma y los nervios ópticos, y originan, per se o tras su tratamiento, una considerable morbimortalidad (2). Solo excepcionalmente se ha descrito transformación maligna (3,4). Aunque a mediano plazo el pronóstico es mejor en pacientes jóvenes que en adultos (sobrevivida del 83 al 96% vs 54 a 96% a 5 años), a largo plazo no se han

encontrado diferencias importantes (62 vs 66-85% a 20 años) (5). Debido a los avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, la tasa de supervivencia ha mejorado y las complicaciones se han reducido. Sin embargo la calidad de vida se ve frecuentemente afectada por las secuelas generadas por la proximidad del tumor al quiasma óptico y el eje hipotálamo-hipofisiario. Los pacientes adultos con este tumor tienen una mortalidad cerebrovascular 19 veces más elevada respecto a la población general (6,7)

Epidemiología.

Los craneofaringiomas son tumores poco frecuentes con una incidencia de 0.5 a 2 por cada millón de personas por año (8,9) y una prevalencia estimada de 1-3 por cada 100 000 habitantes, de los cuales el 30 al 50% de los casos se presentan en la infancia y adolescencia. Existe una distribución bimodal con un pico de incidencia entre los 5 y 15 años, y en los adultos entre los 50 y los 74 años. No existen diferencias en cuanto al género, y no se ha identificado susceptibilidad genética (10-13). Los tumores confinados exclusivamente a la región intraselar constituyen el 5-6% de los casos, mientras que el 94-95% presentan extensión supraselar (puramente supraselar el 20-41%, y paraselar, afectando a la fosa anterior 9%, la fosa media 8%, el clivus y la fosa posterior entre el 20 y el 30% de los casos). Otras localizaciones raras incluyen la nasofaringe, área paranasal, hueso esfenoidal, seno etmoidal, área intraquiasmática, lóbulo temporal, glándula pineal, ánulo pontocerebeloso, tercer ventrículo. (14-27)

Anatomía patológica

Los craneofaringiomas son tumores sólidos con un componente quístico variable, estrechamente adheridos a las estructuras vasculares y el tejido cerebral adyacente a expensas de nidos celulares infiltrados en la zona de gliosis reactiva peritumoral (2).

Existen 2 tipos histológicos: adamantinomatoso y papilar. La forma adamantinomatosa es la más frecuente (85%), y se reconoce por la presencia de

epitelio escamoso dispuesto en cordones, nódulos o trabéculas irregulares rodeados de epitelio columnar en empalizada. La presencia de calcificaciones, acumulaciones de queratina prominente y contenido quístico oscuro rico en colesterol, lípidos y metahemoglobina son típicos de esta variante. Tres características principales en el segundo subtipo (papilar) incluyen una masa monomorfa de epitelio escamoso bien diferenciado carente de maduración superficial, empalizadas tipo cerca y queratina prominente. No existen calcificaciones. (28)

Se han descrito múltiples anormalidades cromosómicas en ambos subtipos que involucran los cromosomas 2 y 12. Más del 70% de los craneofaringiomas adamantinomatosos presentan una mutación en el gen de la β -catenina, la mayoría afectan el exón 3. (29-32)

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en los hallazgos clínicos y radiológicos, confirmándose con el estudio histológico. En la infancia, el diagnóstico es tardío predominando manifestaciones inespecíficas de hipertensión intracraneal (p.ej. cefalea y náusea). En 62 a 84% las manifestaciones primarias pueden ser alteraciones visuales y en 52 a 87% déficit hormonal. En los adultos, dicho déficit es más pronunciado al momento del diagnóstico (40-87% al menos con afección de una hormona (33-35). En la infancia, la pérdida de visión, los síntomas derivados de la hipertensión intracraneal (irritabilidad, náusea, vómito, papiledema e incluso macrocefalia si las suturas craneales no están cerradas) y el retraso en el crecimiento. En la preadolescencia destacan las alteraciones visuales (pérdida de agudeza visual y defectos campimétricos) y los trastornos del desarrollo puberal. En la edad adulta los síntomas más frecuentes son el hipogonadismo con disfunción eréctil y oligomenorrea (45-65%) y las alteraciones visuales (3). La hiperfagia y la obesidad, la poliuria y la polidipsia (diabetes insípida), asociadas a afectación hipotalámica importante, se presentan a cualquier edad. En la tabla 1 y 2 se describe la frecuencia de las alteraciones hormonales y las manifestaciones no endocrinas.

Tabla 1. Prevalencia de déficit hormonal asociado al craneofaringioma o su tratamiento		
<i>Déficit hormonal</i>	<i>% Pretratamiento</i>	<i>% Postratamiento</i>
Déficit de GH	35-95%	88-100%
LH/FSH	12-82%	80-95%
ACTH	21-68%	55-88%
TSH	13-46%	39-95%
ADH	6-38%	25-86%
*Aumento moderado de prolactina en 20-38%		

De Karavitaki et al. (3) Sherlock et al. (5)

Tabla 2. Manifestaciones no hormonales del craneofaringioma

Derivadas de la hipertensión intracraneal (70-80%)

- Cefalea
- Náusea, vómito

Alteraciones visuales (50-70%)

- Hemianopsia, escotomas, papiledema

Derivadas de la afectación hipotalámica (15-40%)

- Hipotensión ortostática
- Obesidad/hiperfagia
- Hipo/hipertermia
- SAHOS

Otras (10-30%)

- Epilepsia, meningitis por ruptura de quistes al espacio subaracnoideo
- Alteraciones de la memoria a corto plazo y dificultades de concentración
- Trastornos del sueño

SAHOS: síndrome de apnea hipopnea del sueño

De Karavitaki et al. (3) Sherlock et al. (5)

Estudios de Imagen

Los craneofaringiomas miden generalmente más de 2cm (14-20% >4cm, 58-76% entre 2 y 4cm, y 4-28% <2cm). (36,37). La imagen radiológica clásica es una masa sólida (18-39%), o quístico-sólida (46-64%) con diversos grados de calcificación. Mediante Tomografía Computarizada (TAC) se pueden detectar fácilmente calcificaciones presentes en 90%.

La señal de intensidad en Resonancia Magnética (RM) es altamente variable porque depende de la concentración de material proteináceo del líquido en las porciones quísticas. Las regiones sólidas y las membranas quísticas se visualizan isointensas en la secuencia ponderada en T1. La combinación de porciones sólidas, quísticas y calcificaciones son clave para el diagnóstico. Se considera a la RM la prueba de elección para planear el abordaje quirúrgico. El diagnóstico diferencial imagenológico de las masas selares incluyen el glioma hipotalámico y óptico, histiocitosis de células de Langerhans, xantogranuloma, germinoma intracraneal, tumor epidermoide, trombosis de quistes aracnoideos, quiste coloide en el tercer ventrículo, adenoma hipofisario, aneurisma y otras alteraciones inflamatorias. (38,39).

La RM simple y contrastada constituye el método de imagen estándar para la detección del craneofaringioma, complementada con TAC para identificar calcificaciones. (38). Ésta última se recomienda como estudio confirmatorio de la resección completa del tumor en el postquirúrgico. En el seguimiento, la RM se realiza para la detección de recurrencia y progresión por una mejor sensibilidad diagnóstica y menor radiación.

TRATAMIENTO

Hasta el momento no se ha definido la mejor estrategia terapéutica para el craneofaringioma (16, 35, 40-45). La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento.

El objetivo es establecer un diagnóstico histológico definitivo, reducir los síntomas compresivos y reseca la mayor parte de la masa tumoral con la menor morbilidad posible.

Cirugía.

Para los tumores de localización favorable el objetivo es la resección completa preservando la función hipotalámica y visual. Respecto a los de localización desfavorable (muy cercanos al nervio óptico y/o hipotálamo) existe controversia acerca de si debe intentarse la resección completa o sólo una resección planeada limitada (biopsia, resección parcial o subtotal). Después de una resección parcial, el tumor residual muestra progresión en 71-90% de los pacientes, mientras que en aquellos sometidos a radioterapia postquirúrgica la tasa de progresión estimada es del 21%. Los procedimientos endoscópicos se consideran en hidrocefalia obstructiva por quistes tumorales en el agujero de Monro. (47) Es importante además considerar las consecuencias terapéuticas de la cirugía y la radioterapia incluyendo la calidad de vida, así como la experiencia del cirujano.

Abordaje transcraneal

De elección en tumores originados en el tallo hipofisiario y que se extienden hacia el infundíbulo; por vía pterional clásica o subfrontal. Para los tumores del tercer ventrículo se puede realizar la incisión en la lámina terminalis detrás del quiasma. (48) Para todos los casos de resección incompleta puede insertarse un catéter y reservorio de Rickham en los quistes remanentes para aspiración ulterior o administración de sustancias esclerosantes

Abordaje transesfenoidal

Es la primera opción en tumores infradiaphragmáticos con crecimiento selar, aunque existen múltiples reportes de una técnica de extensión supraselar con otro tipo de complicaciones. (49). Las fístulas de LCR son una de las complicaciones que requieren de una técnica meticulosa.

Radioterapia

1. Radioterapia externa convencional

Se ha establecido una dosis total convencional fraccionada de radiación de 54 Gy a nivel mundial. Muchas series retrospectivas reportan sobrevida libre de progresión a 10 y 20 años de 95 y 54% respectivamente (43-45). La selección de la tecnología para el tratamiento adecuado sigue siendo tema de debate. Los sistemas modernos permiten un cálculo exacto de la distribución de la dosis sobre el tumor y un gradiente más preciso para el tejido circundante.

2. Radioterapia de haz de protones

La información acerca del desenlace clínico de esta terapia es aún muy limitada debido a su poca disponibilidad. Sin embargo presenta múltiples ventajas como una mejor conformación de la dosis para el volumen objetivo, preserva estructuras críticas, reducción de la dosis integral, menor dosis de neutrones secundarios y en consecuencia menor incidencia de nuevos tumores (53-55).

3. Radioterapia estereotáxica

Comparado con la radioterapia convencional reduce los márgenes de seguridad, ofrece mayor preservación de tejido normal circundante. Requiere de sistemas y equipos sofisticados. La dosis promedio utilizada es de 52.2Gy con fraccionamiento convencional y un margen de seguridad de 2mm. A 10 años, la tasa de control local y sobrevida global se reportan en 100 y 83% respectivamente en las grandes series.

4. Radiocirugía

El gamma knife es el más utilizado, generalmente en pacientes con tumores sólidos pequeños (<3cm), bien delimitados, a 3mm de estructuras críticas como el tallo, quiasma y nervio óptico. Las tasas de control tumoral oscilan entre 67 y 94% con complicaciones de 0 a 38%.

5. Radiación β intracavitaria (braquiterapia)

Es una estrategia mínimamente invasiva. Se utilizan isotopos β y γ en craneofaringiomas quísticos guiados por estereotaxia, principalmente fosfato 32, itrio 90, renio 186, oro 198. Los resultados son limitados.

6. Sustancias esclerosantes

Indicados en tumores quísticos recurrentes. Se ha utilizado bleomicina, interferon α con resultados prometedores en éste último. (56)

El recientemente realizado estudio multinacional prospectivo KRANIOPHARYNGEOM 2000 concluyó que el tratamiento de pacientes con craneofaringioma y la subsecuente calidad de vida se vieron afectadas por la proximidad del tumor y/o involucro del nervio óptico, eje hipotálamo-hipófisis así como el daño hipotalámico relacionado con el tratamiento. Los autores encontraron que el riesgo de recurrencia después de una resección completa es 80% menor comparado con la resección parcial. El riesgo de progresión fue 88% menor en pacientes radiados comparados con pacientes sin radioterapia. (57)

FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO DE RECURRENCIA

Aparentemente la edad al momento del diagnóstico no afecta el riesgo de recurrencia (16, 37, 44). No hay diferencia en cuanto al género (16, 44). Weiner y col (37) no observaron efecto del tamaño del tumor en la tasa de recurrencia.

El tratamiento continúa siendo difícil, la tasa de éxito para una resección completa cae dramáticamente a 0-25% con aumento de la morbi-mortalidad (10.5-24%) (16,36). El beneficio de la radioterapia en lesiones recurrentes ha sido claramente demostrado.

PRONOSTICO

Morbilidad asociada al tumor y su tratamiento

Las secuelas incluyen alteraciones en la función hipotalámica, secreción hormonal, alteraciones visuales, trastornos del comportamiento y de la función

cognitiva, que finalmente impactan en la calidad de vida del paciente y su integración psicosocial.

Disfunción endocrinológica

Posterior a la cirugía, el déficit hormonal asciende a 73-100% de los pacientes, y entre el 54-100% tienen al menos déficit de 3 hormonas. Tabla 2

La incidencia de hipopituitarismo post-radioterapia es difícil evaluar por el antecedente quirúrgico en los pacientes. En el postoperatorio se debe reevaluar la función hipotálamo-hipofisaria, mediante la determinación de GH/IGF-1, LH, FSH, estradiol-testosterona, TSH/T4L, ACTH/cortisol, diuresis, osmolaridad en plasma y orina, así como test dinámicos en los casos en que se considere necesario. En pacientes sometidos a radioterapia deberá realizarse evaluación hormonal con periodicidad semestral para detectar nuevos déficits hormonales.

Disfunción hipotalámica

La afectación hipotalámica secundaria al tumor o a su tratamiento puede producir hiperfagia y obesidad, trastornos en la regulación de la sed y el balance hidroelectrolítico, trastornos del comportamiento y la función cognitiva, alteraciones en el control de la temperatura, así como excesiva somnolencia diurna. Los factores que se asocian a mayor riesgo de disfunción hipotalámica son la presentación en niños de menor edad, presencia de disfunción hipotalámica desde el diagnóstico, invasión hipotalámica, tumor mayor de 3,5 cm de diámetro, cirugía agresiva para reseca la totalidad del tumor o cirugía repetida por recurrencias, así como dosis de radiación superior a 51 Gy. (58)

Disfunción visual

La afectación visual está presente al diagnóstico en el 42% de los casos. Tras la cirugía mejora en el 46-66% de los casos según la extensión de la resección. Su frecuencia aumenta tras el tratamiento de las recidivas (59). Se ha asociado a la radioterapia cuando la dosis diaria en el fraccionamiento excede 2 Gy.

Trastorno neurocognitivo

Los pacientes tratados con cirugía con o sin radioterapia tienen un deterioro psicosocial significativo hasta en el 47% de los casos durante el seguimiento. Además, el 50% tienen problemas de concentración, cambios de comportamiento, pérdida de memoria a corto plazo, anosmia o epilepsia. (60)

Sin embargo no todos los estudios incluyen una valoración neuropsicológica antes y después del tratamiento, lo que dificulta evaluar la influencia terapéutica en dicho rubro.

Mortalidad

La mortalidad en el craneofaringioma es 3 a 6 veces superior a la de la población general, y también superior a la de otras causas de hipopituitarismo. (6) Los avances en las técnicas de neurocirugía, radioterapia y de soporte perioperatorio, incluido el tratamiento sustitutivo del déficit suprarrenal y la diabetes insípida, han mejorado la supervivencia respecto a décadas anteriores. La literatura considera importante determinar la mortalidad en adultos y niños por separado. Las tasas de supervivencia global descritas en series de niños exclusivamente oscilan entre 83 y 95% a 5 años (62-68), y 65 a 100% a 10 años (34, 43, 50, 62, 64, 66, 68, 69) y en promedio 62% a 20 años (68). En series de adultos o mixtas (adultos y niños) la tasa de supervivencia global se reporta entre 54 y 96% a 5 años (10, 16, 36, 44, 71, 72, 68), 40 a 93% a 10 años (16, 36, 44, 52, 68, 70-74), y 66 a 85% a 20 años (44, 72, 73).

Las causas de mortalidad tardía incluyen progresión de la enfermedad con múltiples recurrencias, insuficiencia hipotalámica crónica, deficiencias hormonales, enfermedad cerebrovascular y crisis convulsivas. (50, 51, 69, 74).

Existe aun controversia sobre diversos factores para ser considerados pronósticos en cuanto a la tasa de supervivencia y mortalidad del craneofaringioma, entre ellos el tamaño del tumor, el género, la edad de presentación y el tipo histológico.

De 1980 a 2001 Müller y col evaluaron 385 pacientes en quienes se diagnosticó craneofaringioma antes de los 18 años de edad. 345 pacientes eran

menores de 15 años al momento del diagnóstico. La relación hombre: mujer fue 1:1 y la edad promedio al diagnóstico fue de 8 años y 3 meses. La tasa de supervivencia fue de 95% a 3 años, 91% a 5 años, 87% a 10 años del diagnóstico. Los pacientes que desarrollaron la enfermedad en los 80s tuvieron una menor tasa de supervivencia que aquellos diagnosticados en los 90s (supervivencia a 5 años, 88 vs 96%; $p < 0.05$). (62)

El National Cancer Data Base (NCDB) recolectó información entre los períodos 1985 a 1988 y 1990 a 1992 acerca de tumores intracraneales incluyendo los hipofisarios. De 63,252 reportes, 285 correspondieron a craneofaringiomas de los cuales el 29% fueron menores de 20 años. En dicha serie, 35 pacientes fallecieron. El porcentaje estimado de supervivencia fue de 86% a 2 años y 80% a 5 años después del diagnóstico. La supervivencia varió notablemente de acuerdo al grupo de edad con una excelente supervivencia para los menores de 20 años (96 a 100%), no así para los mayores de 65 años (8 a 67%). (9).

Entre 1950 y 1986 173 pacientes fueron tratados con radioterapia sola o con cirugía en Reino Unido. El 45% de los cuales fueron menores de 16 años. Rajan y col describen una tasa de supervivencia libre de progresión de 83 y 79% a 10 y 20 años, sin identificar factores pronósticos. Las tasas de supervivencia fueron de 77 y 66% a un seguimiento promedio de 12 años. Los autores concluyeron que la cirugía limitada y radioterapia alcanzan un excelente control tumoral a largo plazo y supervivencia con baja morbilidad. (44)

La serie más recientemente publicada por Cohen y col data de 2001 a 2011 en la que se incluyeron 33 pacientes con un promedio de edad de 10.7 ± 4.8 años. En 18 pacientes (55%) el abordaje quirúrgico inicial fue la descompresión con o sin terapia adyuvante, comparado con sólo 0-2% en las décadas precedentes. La tasa de supervivencia fue de 97% a 10 años. 1 paciente murió 5.1 años después del diagnóstico. (61)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas (edad, género, invasión locorregional, tamaño tumoral inicial, tipo de abordaje quirúrgico, tratamiento multimodal) de los pacientes con craneofaringiomas que se presentan con y sin recurrencia?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con craneofaringiomas tienen una alta tasa de recurrencia lo que implica un mayor número de cirugías y de complicaciones cerebrovasculares así como a un aumento de la morbilidad debido a deficiencias del eje hipotálamo-hipófisis. Se han reportado en las series internacionales tasas de recurrencia que oscilan entre 62-85% en 20 años; en nuestro centro contamos con más de 50 pacientes operados de craneofaringioma y en seguimiento neuroendocrinológico y neuroquirúrgico, algunos de los cuales han tenido recurrencia tumoral asociada a un deterioro de su estado de salud, por lo que es necesario determinar las características clínicas e imagenológicas que pudieran estar asociada a este desenlace clínico.

JUSTIFICACION

El Hospital de Especialidades es un centro de referencia de pacientes operados de craneofaringioma en edad pediátrica y que al pasar a la vida adulta se les da seguimiento endocrinológico para vigilancia de los ejes hipofisarios. Durante este periodo de seguimiento hemos notado que algunos pacientes sin remanentes o con remanentes estables han recurrido en aproximadamente 8 a 10 años después de la cirugía, lo que implica un mayor número de reintervenciones y mayor probabilidad de panhipopituitarismo que amerita sustitución hormonal. La recurrencia tumoral se asocia también a complicaciones mecánicas propias del tumor como son el cráneo hipertensivo y las deficiencias del campo visual. Estas recurrencias generan una menor calidad de vida del paciente y un aumento de los costos hospitalarios directos e indirectos. La identificación temprana de

características asociadas a recurrencia nos permitirá tomar decisiones tempranas en el manejo (radioterapia).

OBJETIVOS PRIMARIOS

- ❖ Identificar las variables clínicas asociadas a recurrencia tumoral en pacientes operados con craneofaringiomas con y sin recurrencia

OBJETIVO SECUNDARIO

- ❖ Describir las características radiológicas y bioquímicas de los pacientes operados de craneofaringioma con y sin recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- ❖ Se realizó un estudio observacional, transversal, retrolectivo, analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes posoperados de craneofaringioma en seguimiento por el servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos existentes.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Pacientes en seguimiento de la consulta externa de endocrinología y neurocirugía posoperados de craneofaringioma.
- Que contaron con un expediente clínico y radiológico completo.
- Con carta de consentimiento informado firmada.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- Pacientes con pérdida de seguimiento de más de un año en la consulta externa de endocrinología.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyos expedientes no tuvieron información necesaria para la recolección de datos.
- Pacientes que retiraron su consentimiento informado para el estudio.

VARIABLE DEPENDIENTE

❖ Recurrencia tumoral

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: sí/no
- Definición conceptual y operacional: evidencia mediante una RMN de recrescimiento tumoral en pacientes donde no había remanentes posquirúrgicos ó crecimiento de un remanente posquirúrgico identificado al comparar dos resonancias con al menos doce meses de diferencia.

❖ Tiempo de recurrencia tumoral

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: ordinal
- Unidad de medición: meses
- Definición conceptual y operacional: tiempo transcurrido posterior a la cirugía tras el cual se evidencia mediante una resonancia magnética nuclear (RMN) el recrescimiento tumoral en pacientes donde no había remanentes posquirúrgicos ó crecimiento de un remanente posquirúrgico identificado al comparar dos resonancias con al menos doce meses de diferencia.

❖ Sobrevida sin recurrencia tumoral

- Tipo de variable: Cuantitativa

- Escala de medición: ordinal
- Unidad de medición: meses
- Definición conceptual y operacional: tiempo transcurrido posterior a la cirugía tras el cual no existe evidencia mediante una resonancia magnética nuclear (RMN) de recrecimiento tumoral en pacientes sin remanentes posquirúrgicos ó ausencia de crecimiento de un remanente posquirúrgico identificado al comparar dos resonancias con al menos doce meses de diferencia.

VARIABLES INDEPENDIENTES

❖ Edad

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Años
- Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
- Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.

❖ Género

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente.

❖ Glucosa en ayuno

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discontinua.
- Unidad de medición: miligramos/decilitro (mg/dL).

- Definición conceptual: es la medida de concentración de glucosa libre en sangre, suero o plasma durante el ayuno siendo considerados como normales los niveles entre 70 y 100mg/dL.
- Definición operacional: se determinará la concentración de dicho glúcido en sangre mediante pruebas de laboratorio.

❖ **Triglicéridos**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discontinua.
- Unidad de medición: miligramos/decilitro (mg/dL).
- Definición conceptual: son compuestos lipídicos formados por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos considerados una reserva energética esencial del organismo.
- Definición operacional: se determinará la concentración de dichos lípidos en sangre mediante pruebas de laboratorio.

❖ **Colesterol total**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discontinua.
- Unidad de medición: miligramos/decilitro (mg/dL).
- Definición conceptual: es un lípido esteroide que forma parte de las membranas celulares.
- Definición operacional: se determinará la concentración de dicho lípido en sangre mediante pruebas de laboratorio.

❖ **Colesterol de baja densidad (LDL)**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discontinua.
- Unidad de medición: miligramos/decilitro (mg/dL).

- Definición conceptual: es el colesterol unido a las proteínas plasmáticas de baja densidad transportadas desde el hígado hacia los tejidos y que procede del metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad
- Definición operacional: se determinará la concentración de dicho lípido en sangre mediante pruebas de laboratorio.

❖ **Colesterol de alta densidad (HDL)**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discontinua.
- Unidad de medición: miligramos/decilitro (mg/dL).
- Definición conceptual: es el colesterol unido a las proteínas plasmáticas de alta densidad transportadas desde los tejidos hacia el hígado que poseen una mayor proporción proteica.
- Definición operacional: se determinará la concentración de dicho lípido en sangre mediante pruebas de laboratorio.

❖ **Hipertensión Arterial Sistémica**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no
- Definición conceptual: es la elevación de cifras de tensión arterial sistólica considerada mayor a 140mmHg y/o diastólica mayor a 90mmHg en 2 o más determinaciones.
- Definición operacional: se medirán las cifras de tensión arterial con baumanómetro de mercurio, aneroide o digital considerando >140/90 pacientes con hipertensión arterial.

❖ **Índice de masa corporal**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: nominal continua.
- Unidad de medición: kg/m^2

- Definición conceptual: representa la relación entre masa corporal (peso) y la talla de un individuo lo cual correlaciona con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo.
- Definición operacional: se determinará el peso del paciente y se dividirá entre la talla al cuadrado.

❖ **Hipotiroidismo**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: es un trastorno que resulta de la insuficiente actividad hormonal tiroidea que es necesaria para mantener las funciones metabólicas normales del organismo.
- Definición operacional: se considerará presente si los niveles de T4 libre se encuentran $<0.92\text{ng/dL}$.

❖ **Hiposomatotropismo**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: trastorno endocrino caracterizado por la deficiencia de hormona de crecimiento que interfiere con las funciones metabólicas del organismo.
- Definición operacional: se considerará presente si existe disminución de IGF-1 en ng/dl por debajo de los niveles normales para la edad y sexo.

❖ **Hipocortisolismo**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.

- Definición conceptual: trastorno endocrino caracterizado por la deficiencia de cortisol en forma primaria o secundaria que interfiere con las funciones metabólicas del organismo.
- Definición operacional: se considerará presente si los niveles de cortisol son $< 5 \mu\text{g/dl}$ o que se encuentren con sustitución hormonal a base de prednisona.

❖ **Hipogonadotropismo**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: trastorno endocrino caracterizado por la insuficiencia de las gónadas, testículos y ovarios, para secretar testosterona o estradiol respectivamente y cuya etiología puede ser primaria o central.
- Definición operacional: se considerará presente si se encuentra disminución de testosterona $< 200 \text{ ng/ml}$ en hombres y niveles de estradiol $< 20 \text{ pg/ml}$ en mujeres, con FSH y LH por debajo de los niveles normales para la edad.

❖ **Panhipopituitarismo**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: trastorno endocrino caracterizado por la insuficiencia de la hipófisis anterior para secretar todas las hormonas.
- Definición operacional: se considerará presente si los pacientes cumplen el diagnóstico de hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo.

❖ **Diabetes insípida**

- Tipo de variable: cualitativa.

- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: trastorno endocrino caracterizado por la insuficiencia de la hipófisis posterior para secretar hormona antidiurética.
- Definición operacional: se considerará presente si los pacientes presentan poliuria (uresis mayor a 3L/día o >40-50ml/kg/día), densidad urinaria <1.010, osmolaridad urinaria <300mosm/kg y uso de desmopresina como parte del tratamiento.

❖ **Epilepsia**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: trastorno neurológico caracterizado por la predisposición permanente a presentar crisis convulsivas por actividad neuronal excesiva o hipsincrónica del cerebro.
- Definición operacional: se considerará presente si el paciente refiere el antecedente de haber presentado crisis convulsivas o estar bajo tratamiento anticomicial.

❖ **Tabaquismo**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: adicción crónica generada por el tabaco que produce dependencia física y psicológica.
- Definición operacional: se considerará presente si el paciente refería dicho antecedente al momento del diagnóstico.

❖ **Alcoholismo**

- Tipo de variable: cualitativa.

- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: adicción crónica generada por el alcohol que produce dependencia física y psicológica.
- Definición operacional: se considerará presente si el paciente refería dicho antecedente al momento del diagnóstico.

❖ **Tamaño tumoral**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: milímetros cúbicos
- Definición conceptual: Se determinará el volumen tumoral en mm^3 a través de la fórmula de DiChiro-Nelson.
- Definición operacional: Se obtendrán los diámetros anteroposterior (AP), transversal (T) y cefalocaudal (CC) para aplicar la fórmula: $(\text{AP} \times \text{T} \times \text{CC}) \times 3.1416/6$. Una vez obtenido el volumen antes y después (anualmente) de la cirugía se obtendrán los deltas del cambio en el tiempo.

❖ **Localización tumoral**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal ordinal.
- Unidad de medición: intraselar, extraselar, ambos.
- Definición conceptual: se define como la ubicación del tumor en el cerebro en relación a la silla turca.
- Definición operacional: se obtendrá dicha información basado en estudios de imagen (tomografía de cráneo y/o resonancia magnética) y hallazgos quirúrgicos.

❖ **Tratamiento**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal ordinal.

- Unidad de medición: cirugía, radioterapia, cirugía más radioterapia .
- Definición conceptual: es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la cura o alivio de las enfermedades o síntomas.
- Definición operacional: se evaluarán 3 modalidades de tratamiento incluyendo la cirugía, la radioterapia y la combinación de éstos últimos 2.

❖ **Abordaje quirúrgico**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal ordinal.
- Unidad de medición: transcraneal, transesfenoidal.
- Definición conceptual: es el tipo de procedimiento quirúrgico mediante el cual un órgano o parte del mismo queda expuesto.
- Definición operacional: se establecen 2 tipos de abordaje quirúrgico según las notas postquirúrgicas del servicio de Neurocirugía incluyendo el transcraneal y transesfenoidal.

❖ **Fecha quirúrgica**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: nominal, discreta.
- Unidad de medición: día-mes-año.
- Definición conceptual: tiempo determinado por el día, mes y año en que se realizó la cirugía.
- Definición operacional: se recabará dicha información de la nota quirúrgica del servicio de Neurocirugía

❖ **Tumor residual**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.

- Definición conceptual: hace referencia a la presencia o ausencia de persistencia tumoral posterior a la cirugía.
- Definición operacional: se considerará presente si en nota postquirúrgica se asentó dicha información o si en estudio de imagen se visualizó persistencia de lesión tumoral sin haberse documentado previamente la extirpación tumoral total.

❖ **Mejoría campimétrica**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: hace referencia al alivio o progresión hacia un estado mejor respecto al campo visual.
- Definición operacional: se considerará presente si clínicamente mediante campimetría por confrontación y/o manual y/o computarizada el paciente presentó mejoría del campo visual respecto al inicial.

❖ **Mejoría de cefalea**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: hace referencia al alivio o progresión hacia un estado mejor respecto a la intensidad inicial de dicho síntoma.
- Definición operacional: se considerará presente si el paciente refería subjetivamente dicha mejoría.

❖ **Meses de seguimiento**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: ordinal.
- Unidad de medición: meses.

- Definición conceptual: proceso de atención sanitario que continúa a otra intervención diagnóstica o terapéutica, con el objetivo de finalizar el episodio de atención iniciado y evaluar su estado actual.
- Definición operacional: se establecerá el tiempo durante el cual el paciente continuó en control médico en la consulta de Endocrinología.

❖ **Hipertensión intracraneal**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no.
- Definición conceptual: elevación sostenida de la Presión Intracraneal por encima de sus valores normales (0-15 mmHg) originada por la pérdida de los mecanismos compensatorios o ruptura del equilibrio existente entre el cráneo y su contenido.
- Definición operacional: se considerará presente cuando los pacientes manifestaron cefalea, vómito y papiledema.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó la descripción de las variables de acuerdo a su distribución. Para establecer normalidad se usó prueba de Shapiro-Wilks. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con media \pm DE, las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se describieron con mediana y rangos intercuartílicos. Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron proporciones. La comparación de variables cuantitativas se realizó con T pareada o Wilcoxon sum Rank test según aplicaba. Para la comparación de proporciones se utilizó chi2 o exacta de Fisher acorde a tablas.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- **Recursos humanos.**

La revisión de los expedientes, la recolección de los datos y el análisis de los resultados se realizó en su totalidad por los autores del presente protocolo de estudio.

- **Recursos materiales.**

El estudio se realizó dentro de las instalaciones del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes elaborados por el personal médico del mismo servicio. El registro de los datos y el análisis de los resultados se realizaron en equipo de cómputo propiedad de los investigadores.

- **Recursos financieros.**

La realización de este protocolo de investigación no requirió recursos financieros extraordinarios, ya que se incluyeron sólo pacientes con atención médica y exámenes de laboratorio realizados dentro de las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social.

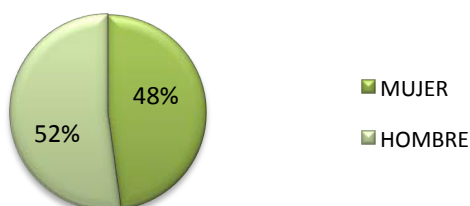
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados de la consulta externa de los servicios de endocrinología y neurocirugía durante su visita habitual de seguimiento. Se invitaron a participar en el estudio y se les proporcionará un consentimiento informado para su firma. Se revisaron los datos de la historia clínica y se corroborará su veracidad. De igual forma se recolectaron del expediente los valores bioquímicos y radiológicas correspondientes a las variables evaluadas y se llenará una hoja de recolección de datos. Posteriormente se vaciaron los datos a una base de datos para el análisis de los mismos.

RESULTADOS.

Para el presente estudio se reclutaron 29 pacientes valorados en la consulta externa de Endocrinología en las fechas descritas en la metodología, de los cuales se excluyeron 6 por no contar con expediente clínico completo, por lo tanto el tamaño total de la población fue de 23 pacientes, con 47.8% (11) mujeres y 52.17% (12) hombres. (Gráfico 1)

Gráfica 1. Distribución por género de la población (n=23)



La edad promedio al diagnóstico de la población fue de 31.17 años (± 13.54), con una edad máxima de 54 años y una mínima de 10 años. Con respecto a las variables clínicas al diagnóstico destaca lo siguiente: el promedio de talla fue de 160.17cm (± 10.80), el peso fue de 69.04kg (± 19.06), índice de masa corporal de 26.36m²/Kg (± 4.62) con un máximo de 36.57 y mínimo de 18.5, sólo el 8.7% de los pacientes (2) referían diagnóstico de Hipertensión Arterial. En cuanto a la disfunción de ejes hormonales el 56.52% (13) presentaron hipotiroidismo, el 26.09% (6) hiposomatotropismo, 43.48% (10) hipocortisolismo, 47.83% (11) hipogonadismo y el 30.43% (7) panhipopituitarismo. El 95.65% de los pacientes (22) presentaron cefalea al diagnóstico, sólo el 4.35% (1) ceguera, 65.22% (15)

déficit campimétrico, 34.78% (8) alteraciones neuropsiquiátricas, 13.04% (3) epilepsia y 78.26% (18) síntomas de hipertensión intracraneal.

Cuando se analizó el hábito tabáquico actual o como antecedente el 34.78 % (8) lo reportó como positivo mientras que el 65.22% (15) negó antecedentes a dicha exposición de forma directa, así como 30.43% refirieron etilismo positivo (7).

(Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas generales presentes al diagnóstico (n=23)	
Edad (años)	31.17 ±13.54
Talla (cm)	160.17 ± 10.8
Peso (kg)	69.04 ± 19.06
IMC m²/Kg	26.36 ± 4.62
Hipertensión Arterial	8.7% (2)
Hipotiroidismo	56.52% (13)
Hiposomatotropismo	47.83% (11)
Hipocortisolismo	43.48% (10)
Hipogonadismo	47.83% (11)
Panhipopituitarismo	30.43% (7)
Cefalea	95.65% (22)
Ceguera	4.35% (1)
Déficit campimétrico	65.22% (15)
Alteraciones neuropsiquiátricas	34.78% (8)
Epilepsia	13.04% (3)
Hipertensión intracraneal	78.26% (18)
Tabaquismo	34.78% (8)
Alcoholismo	30.43% (7)

De las variables bioquímicas al diagnóstico se observó que los niveles promedio de triglicéridos fueron de 187mg/dL (±132.58), colesterol total de 227.6mg/dL (±70.14), colesterol LDL de 129.5mg/dL (±26.73), colesterol HDL de 59mg/dL (±32.53) y la mediana de glucosa en ayuno fue de 89mg/dL (83-102). Tabla 2.

Tabla 2. Características bioquímicas presentes al diagnóstico

(n=23)	
Triglicéridos (mg/dL)	187 ± 132.58
Colesterol total (mg/dL)	227.6 ± 70.14
LDL (mg/dL)	129.5 ± 26.73
HDL (mg/dL)	59 ± 32.53
Glucosa en ayuno (mg/dL)	89 (83-102)

Entre las variables radiológicas al diagnóstico las más relevantes incluyeron tamaño tumoral, siendo >2cm en el 82.61% de los casos (19), de 1-2cm en 13.04% (3) y menor de 1cm en 4.35% (1), la localización tumoral más frecuente fue intra y extraselar en 60.87% (14), extraselar en 26.09% (6), e intraselar sólo en 13.04% (3) como se muestra en el gráfico 2 y 3.

Gráfico 2. Tamaño tumoral al diagnóstico (n=23)

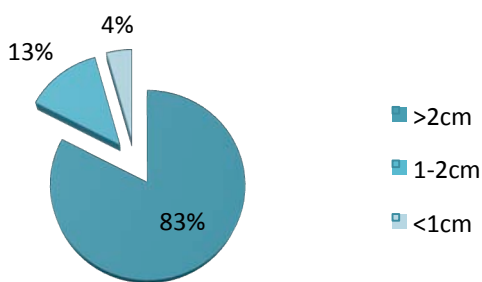
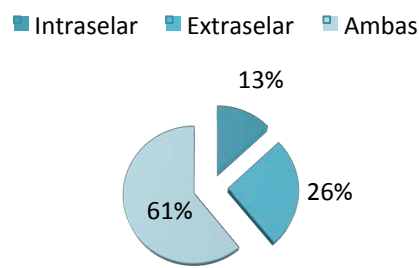


Gráfico 3. Localización tumoral al diagnóstico (n=23)



En cuanto a la modalidad de tratamiento, el 65.22% de los pacientes (15) fueron sometidos a cirugía, el 30.43% (7) recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia adyuvante y sólo el 4.35% (1) fue manejado con radioterapia únicamente. De los pacientes sometidos a resección de la lesión el 81.82% (18) presentaron abordaje transcraneal y el 18.18% (4) abordaje transesfenoidal, (Gráfico 4 y 5) y posterior al evento quirúrgico se reportó tumor residual en 30.43% (7). Los pacientes refirieron

mejoría clínica en relación a la cefalea en 82.61% (19) y mejoría campimétrica en 65.22% (15). Después del evento quirúrgico el 27.78% (5) presentó nuevamente cefalea y el 26.09% (6) nuevo déficit campimétrico.

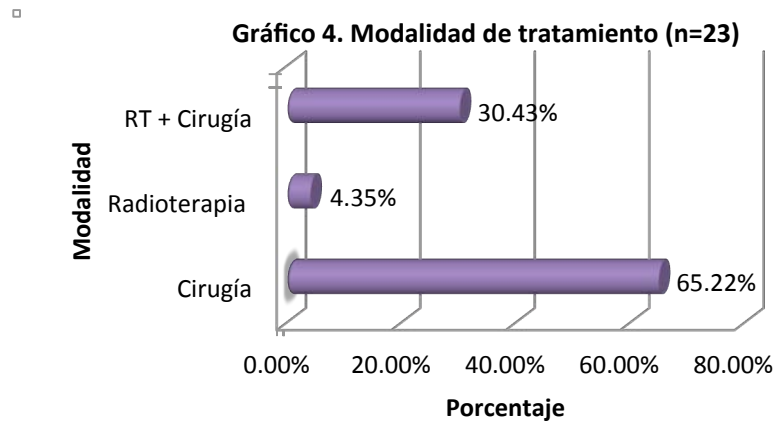
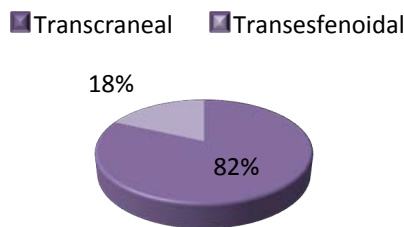


Gráfico 5. Tipo de abordaje quirúrgico (n=22)



En general el promedio de seguimiento de los pacientes en la consulta externa fue de 72 meses (9-288).

Durante el seguimiento se reevaluaron variables clínicas, bioquímicas y radiológicas a los 3, 5 y 10 años del diagnóstico según correspondiera a cada paciente encontrando lo siguiente: el peso promedio reportado a los 3, 5 y 10 años fue de 70.3kg (± 20.26), 68.98kg (± 18.20) y 73.74kg (± 28.11) respectivamente; el nivel promedio de triglicéridos fue de 218mg/dL (119-905), 225.23mg/dL (± 101.63)

y 184.1mg/dL (± 72.39) respectivamente; colesterol LDL 119mg/dL (± 29.06), 120.63mg/dL (± 35.36) y 129.22mg/dL (± 52.84); colesterol HDL 46.83mg/dL (± 13.09), 47.63mg/dL (± 6.39), 56mg/dL (± 15.69); colesterol total 224.6mg/dL (± 56.09), 227.53mg/dL (± 56.06) y 210.18mg/dL (± 54.71); glucosa (falta a los 3 años) 99mg/dL (75-179) y 85mg/dL (65-168) a los 3, 5 y 10 años respectivamente.

A los 3 años 21 pacientes continuaban en seguimiento de los cuales se presentó hipotiroidismo en 95.24% (20), hiposomatotropismo en 76.19% (16), hipocortisolismo 85.71% (18), hipogonadismo en 80% (16), panhipopituitarismo 76.19% (16) e hipertensión arterial sistémica en 6.67% (1).

Del total de la muestra 18 pacientes a los 5 años de seguimiento mostraron las siguientes características clínicas: hipotiroidismo en 100% (18), hiposomatotropismo en 77.78% (14), hipocortisolismo 88.89% (16), hipogonadismo 83.33% (15) y panhipopituitarismo 77.78% (14). Un solo paciente se reportó con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.

Sólo 11 pacientes cuentan con diagnóstico de craneofaringioma mayor a 10 años y el déficit hormonal reportado a los 10 años es como sigue: 100% con hipotiroidismo (11), 81.82% con hiposomatotropismo (9), 90.91% con hipocortisolismo (10), 81.82% con hipogonadismo y panhipopituitarismo (9).

El objetivo principal a evaluar en el estudio fue determinar las características de los pacientes con y sin recurrencia tumoral, ésta última se presentó en el 34.78% (8) (gráfico 6) y el tiempo promedio de recurrencia del tumor en dichos pacientes fue de 25.5 meses (22-96).

Gráfico 6. Recurrencia tumoral (n=23)



En forma general la sobrevida libre de recurrencia se estimó en 36 meses (15-180 meses).

A continuación se presentan las características clínicas, bioquímicas y radiológicas por subgrupo de pacientes, con y sin recurrencia tumoral:

TABLA 3. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas por subgrupos			
	SIN RECURRENCIA	RECURRENCIA	p
GENERO H/M	46.67% / 53.33% n=15	62.50% / 37.50% n=8	0.46
EDAD AL DIAGNOSTICO	31.17+/-13.54 n=23	32.75+/-11.43 n=8	0.66
TABAQUISMO	6/15= 40%	2/8= 25%	0.47
ALCOHOLISMO	5/15=33.3%	2/8= 25%	0.67
EJE CEFALOCAUDAL	27.78+/- 15.27 n=6	39.5+/-18.52 n=4	0.33
EJE TRANSVERSAL	22.35+/-13.17 n=6	26.25 +/-10.68 n=4	0.62
EJE ANTEROPOSTERIOR	23.03+/- 13.03 n=6	26.66 +/- 10.40 n=3	0.66
TAMAÑO TUMORAL INICIAL	<1: 1/15 (6.67%) 1-2: 3/15 (20%) >2: 11/15 (73.33%) *	<1: 0% 1-2: 0% >2: 8/8 (100%) *	*0.1
LOCALIZACION TUMORAL	IS 3/15 (20%) ES 3/15 (20%) AMBOS 9/15 (60%)	IS: (0%) ES: 3/8 (37.5%) AMBOS: 5/8 (62.5%)	0.33
HIPERTENSION INTRACRANEAL	11/15 (73.33%)	7/8 = 87.50 %	0.43
IMC AL DX	26.27 +/-4.19 n=14	26.52 +/- 5.61 n=8	0.91
PESO AL DX	67.08 +/- 16.77 n=14	72.47 +/- 23.37 n=8	0.57

DIABETES INSIPIDA	NO 2/15 (13.33%) TRAN: 7/15 (46.67%) PERM : 6/15 (40%)	NO: 1/8 (12.5%) TRAN: 6/8 (75%) PERM : 1/8 (25%)	0.36
TRATAMIENTO	RT: 1/15 (6.67%) QX: 11/15 (73.33 %) QX+RT : 3/15 (20%)	RT: (0%) QX: 4/8 (50 %) QX+RT : 4/8 (50%)	0.28
ABORDAJE QX1	TC 10/14 (71.43) TE 4/14 (28.57%)	TC 8/8 (100%) TE 0%	0.09
ABORDAJE QX 2		TC: 5/6 (83.33%) TE: 1/6 (16.67%)	
MAS DE UNA QX		6/8 (75%)	
MAS DE DOS QX		1/8 (12.5%)	
RADIO TERAPIA	5/15=33.3%	3/8= 37.50%	0.84
TUMOR RESIDUAL	0/15 =0%	7/8 = 87.50 %	0.001
MEJORIA CAMPIMETRICA POST TX1	10/15 =66.67%	5/8 =62.50 %	0.84
NUEVO DEFICIT CAMPIMETRICO POST TX1	1/15 =6.67%	5/8 =62.50 %	0.004
MEJORIA CEFALEA POST QX1	10/15 =66.67%	5/8 =62.50 %	0.84
NUEVA CEFALEA POST TX	2/11 (18.18%)	3/7 (42.86%)	0.25
PESO 3 AÑOS	61.52 +/- 11.65 N=7	78.08 +/- 23.95 N=7	0.11
HbA1c A LOS 3 AÑOS	6.4 +/- 6.85 N=3	5.55 +/- 1.34 N=2	0.59
GLUCOSA A LOS 3 AÑOS	92 (76-212.5) N=8	98 +/- 10.06 N=7	0.83
TGC A LOS 3 AÑOS	158 (138-163) N=9	250.5 (191-793) N=6	0.33
LDL A LOS 3 AÑOS	112.5 +/- 18.06 N =4	132 +/-52.32 N=2	0.69
HDL A LOS 3 AÑOS	43.25 +/- 15.21 N=4	54 +/- 2.82 N=2	0.25
COLESTEROL TOTAL A LOS 3 AÑOS	200.33 +/- 24.13 N=9	261 +/- 72.29 N=6	0.09
PESO 5 AÑOS	63.58 +/-19.95 N=6	74.38 +/- 16.14 N=6	0.32
HbA1c A LOS 5 AÑOS	7.5 +/-3.53 N=2	6.7 +/- 0 N=1	0.001
TGC A LOS 5 AÑOS	189.57 +/- 89.60 N=7	266.83 +/- 106.36	0.19
LDL A LOS 5 AÑOS	103.33 +/- 31.75 N=6	141.4 +/-21	0.07

HDL A LOS 5 AÑOS	50.66 +/- 3.82 N=6	44+/-7.31 N=5	0.11
COLESTEROL TOTAL A LOS 5 AÑOS	211.14 +/-64.57 N=7	246.66 +/-41.51 N=6	0.25
HbA1c A LOS 10 AÑOS	5 (4.8-10.6) N= 3	5.6 (N=2)	0.55
TGC A LOS 10 AÑOS	156.8 +/- 67.94 n=5	211.4 +/- 72.87 N=5	0.25
LDL A LOS 10 AÑOS	81.75 +/- 23.58 n=4	167.2 +/-33.34 N=5	0.002
HDL A LOS 10 AÑOS	65 +/- 5.71 n=4	48.8 +/- 17.94 N=5	0.11
COLESTEROL TOTAL A LOS 10 AÑOS	170.16 +/- 19.85 (n=6)	258.2 +/- 41.32 N=5	0.005
PESO A LOS 10 AÑOS	68.4 +/- 24.78 (n=5)	79.08 +/- 33.05 N=5	0.58
TIEMPO DE RECURRENCIA MESES		25.5 (22-96) N=8	
SOBREVIDA LIBRE DE RECURENCIA	48 (10-204) N=15	25.5 (17.5-16)	0.49
MESES DE SEGUIMIENTO	48 (12-204) N=15	126 (48-210) N =8	0.27

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Como ya se ha descrito en la literatura el porcentaje de recurrencia de craneofaringioma se estima en aproximadamente 33%, muy similar al 35% observado en nuestra serie, esto ocurre especialmente en los primeros 3-4 años del tratamiento quirúrgico; sin embargo los factores de riesgo no se han establecido fehacientemente hasta la actualidad especialmente en pacientes adultos dada la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad. Es por eso que al encontrarnos en un centro de referencia intentamos describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes adultos con craneofaringiomas con y sin recurrencia tumoral.

En lo determinado sobre la distribución por género, nuestra población se asemeja a poblaciones en otros países donde la proporción hombre:mujer es cercana a 1:1. En cuanto al resto de características clínicas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos como ya se ha descrito previamente en la literatura en donde se descarta que factores como la edad contribuyan al desarrollo de recurrencia, sin embargo en el seguimiento de los pacientes postoperados, aquellos que refieren nuevo déficit campimétrico presentan un porcentaje mayor de recurrencia. Cabe mencionar que similar a lo referido por Weiner y Karavitaki, el tiempo promedio de recurrencia fue de 25.5 meses.

Hasta el momento no se ha reportado asociación entre características bioquímicas y el riesgo de recurrencia tumoral, sin embargo en nuestro estudio se identificó que los niveles séricos de HbA1c a los 5 años y de colesterol total y LDL a los 10 años de seguimiento predicen mayor riesgo de presentar recurrencia.

Entre los hallazgos más relevantes encontrados fueron los correspondientes a lo radiológico, ya que los pacientes con recurrencia tumoral presentaron mayor índice de tumor residual posterior a la primera cirugía evidenciado en estudios de imagen lo cual ha sido considerado como principal factor de riesgo por algunos autores, así mismo los pacientes en el subgrupo de recurrencia tumoral presentaron tamaño mayor a 2 cm en el 100% de los casos.

Considerando los resultados reportados podemos comentar que existe una similitud frente a lo reportado en la literatura internacional, sin poder definir asociaciones relevantes que incidan en el pronóstico de los pacientes con craneofaringioma con relación a recurrencia. Es importante mencionar que nuestro trabajo presenta múltiples limitaciones específicamente en el tamaño muestral ya que esto afecta el poder estadístico de los hallazgos, sin embargo consideramos también que es un estudio piloto representativo de nuestra población y un parte aguas para continuar la evaluación y determinación de factores de riesgo en los pacientes adultos con craneofaringioma en cuanto a recurrencia.

ANEXOS HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente	Hipotiroid inicial	Hipocortisol inicial	Hipogonad inicial	Panhipo inicial	Hiposomato inicial	Sin compro inicial	Vol 1 año RT	Vol 3 años RT	Vol 5 años RT	Vol 8 años RT	Vol 10 años RT

Paciente	GH pre RT	GH 1 año posRT	GH 3 año posRT	GH 5 año posRT	GH 8 año posRT	GH 10 año posRT	IGF1 1año posRT	IGF1 3años posRT	IGF1 5años posRT	IGF1 8años posRT	IGF1 10 años posRT

Paciente	Hipotiroid preRT	Hipotiroid 1 año postRT	Hipotiroid 3 años postRT	Hipotiroid 5 años postRT	Hipotiroid 8 años postRT	Hipotiroid 10 años postRT	Hipocort preRT	Hipocort 1 año postRT	Hipocort 3 años postRT	Hipocort 5 años postRT	Hipocort 8 años postRT

Paciente	Hipocort 10 años postRT	Hipogonad preRT	Hipogonad 1año postRT	Hipogonad 3 años postRT	Hipogonad 5 años postRT	Hipogonad 8 años postRT	Hipogonad 10 años postRT	Panhipo preRT	Panhipo 1 año postRT	Panhipo 3 años postRT	Panhipo 5 años postRT

Paciente	Panhipo 8 años postRT	Panhipo 10 años postRT	Hiposomat preRT	Hiposomat 1 año postRT	Hiposomat 5 años postRT	Hiposomat 8 años postRT	Hiposomat 10 años postRT

BIBLIOGRAFIA

1. Tena-Suck M, Moreno-Reyes I, Rembao D, Vega R, et al. Craneofaringioma, estudio clínico-patológico. Quince años del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". *GacMédMéx* 2009; Vol. 145 No. 5: 361-68.
2. Venegas E, Blanco C, Martin T, Soto A. Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares. *EndocrinolNutr.* 2015;62(1):e1-e13
3. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006;27:371-97.
4. Boongird A, Laothamatas J, Larbcharoensub N, Phudhichareonrat S. Malignant craniopharyngioma: Case report and review of the literature. *Neuropathology.* 2009;29:591--6.
5. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31:301-42.
6. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357:425–431.
7. Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary.* 2013;16:46–55.
8. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsen L, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n=189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol.* 2011;104:755–763.
9. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1998;89:547–551.

10. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *Neurosurg Focus*. 1997;3:e1.
11. Sorva R, Heiskanen O. Craniopharyngioma in Finland. A study of 123 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;81:85–89.
12. Boch AL, van Effenterre R, Kujas M. Craniopharyngiomas in two consanguineous siblings: case report. *Neurosurgery*. 1997;41:1185–1187.
13. Green AL, Yeh JS, Dias PS. Craniopharyngioma in a mother and daughter. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144: 403–404.
14. Petit CK, DeGirolami U, Earle KM. Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer*. 1976;37:1944–1952.
15. Harwood-Nash DC. Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21(suppl 1):2–10.
16. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:397–409.
17. Graziani N, Donnet A, Bugha TN, Dufour H, Figarella-Branger D, Grisoli F. Ectopic basisphenoidal craniopharyngioma: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1994;34:346–349; discussion 349.
18. Akimura T, Kameda H, Abiko S, Aoki H, Kido T. Infraselar craniopharyngioma. *Neuroradiology*. 1989;31: 180–183.
19. Cooper PR, Ransohoff J. Craniopharyngioma originating in the sphenoid bone. Case report. *J Neurosurg*. 1972;36: 102–106.
20. Jiang RS, Wu CY, Jan YJ, Hsu CY. Primary ethmoid sinus craniopharyngioma: a case report. *J Laryngol Otol*. 1998; 112:403–405.
21. Duff TA, Levine R. Intrachiasmatic craniopharyngioma. Case report. *J Neurosurg*. 1983;59:176–178.
22. Sohn CH, Baik SK, Kim SP, Kim IM, Sevick RJ. Craniopharyngioma in the temporal lobe: a case report. *Korean J Radiol*. 2004;5:72–74.

23. Solarski A, Panke ES, Panke TW. Craniopharyngioma in the pineal gland. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102:490–491.
24. Bashir EM, Lewis PD, Edwards MR. Posterior fast craniopharyngioma. *Br J Neurosurg.* 1996;10:613–615.
25. Altinörs N, Senveli E, Erdogan A, Arda N, Pak I. Craniopharyngioma of the cerebellopontine angle. Case report. *J Neurosurg.* 1984;60:842–844.
26. Waga S, Morikawa A, Sakakura M. Craniopharyngioma with midbrain involvement. *Arch Neurol.* 1979;36:319–320.
27. Davies MJ, King TT, Metcalfe KA, Monson JP. Intraventricular craniopharyngioma: a long-term follow-up of six cases. *Br J Neurosurg.* 1997;11:533–541.
28. Müller-Scholden J, Lehrnbecher T, Müller HL, et al. Radical surgery in a neonate with craniopharyngioma. Report of a case. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33:265–269.
29. Rushing E, Giangaspero F, Paulus W, Burguer P. Craniopharyngioma. En: WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. IARC Press; 2007. p. 238–40.
30. Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: Modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:471–9.
31. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: A review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus.* 2010;28:E4.
32. Hölsken A, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blümcke I, Buslei R. Tumour cell migration in adamantinomatous craniopharyngiomas is promoted by activated Wnt signalling. *Acta Neuropathol.* 2010;119:631–9.
33. Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Cappa M, Di Rocco C. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Child Nerv Syst.* 2005; 21:747–757.

34. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg.* 1992;76: 47–52.
35. Mortini P, Gagliardi F, Boari N, Losa M. Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. *Crit Rev OncolHematol.* 2013;88:514–529.
36. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: Experience with 168 patients. *J Neurosurg.* 1999;90:237–50.
37. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, et al. Craniopharyngiomas: A clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery.* 1994;35:1001–10, discussion 1010–1011.
38. Warmuth-Metz M, Gnekow AK, Müller H, Solymosi L. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. *KlinPadiatr.* 2004;216:323–330.
39. Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, et al. Xanthogranuloma, Rathke's cyst, and childhood craniopharyngioma: results of prospective multinational studies of children and adolescents with rare sellar malformations. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012;97:3935–3943.
40. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013; 98:2376–2382.
41. Puget S, Grill J, Habrand JL, Sainte-Rose C. Multimodal treatment of craniopharyngioma: defining a risk-adapted strategy. *J PediatrEndocrinolMetab.* 2006;19(suppl 1): 367–370.
42. Vinchon M, Weill J, Delestret I, Dhellemmes P. Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:347–352.
43. Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, et al. 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1993;27:189–195.

44. Rajan B, Ashley S, Gorman C, et al. Craniopharyngioma—a long-term results following limited surgery and radiotherapy. *RadiotherOncol*. 1993;26:1–10.
45. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, et al. Craniopharyngioma: the St. Jude Children’s Research Hospital experience 1984–2001. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2002;53:533–542.
46. Müller HL. Childhood craniopharyngioma—current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:609–618.
47. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Tyler-Kabara EC, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for craniopharyngiomas: surgical outcome in 64 patients. *J Neurosurg*. 2013;119:1194–1207.
48. Maira G, Anile C, Colosimo C, Cabezas D. Craniopharyngiomas of the third ventricle: trans-lamina terminalis approach. *Neurosurgery*. 2000;47:857-865.
49. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, et al. Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg*. 2010;74: 320–330.
50. Poretti A, Grotzer MA, Ribí K, Schönle E, Boltshauser E. Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:220–229.
51. Steno J, Bízík I, Steno A, Matej_ík V. Craniopharyngiomas in children: how radical should the surgeon be? *Childs Nerv Syst*. 2011;27:41–54.
52. Bartlett JR. Craniopharyngiomas—a summary of 85 cases. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1971;34:37–41.
53. Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2012;82: 643–652.

54. Beltran C, Roca M, Merchant TE. On the benefits and risks of proton therapy in pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e281–e287.
55. Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, et al. Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj.* 2012;26:270–281.
56. Lafay-Cousin L, Bartels U, Raybaud C, et al. Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic craniopharyngioma. Report of three cases. *J Neurosurg.* 2007;107: 318–323.
57. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma—results of the multicenter prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after three years of follow-up. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:175–180.
58. Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, Fang S, Clark AJ, Aranda D, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol.* 2011;101:463–76.
59. Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1981–91.
60. Gautier A, Godbout A, Grosheny C, Tejedor I, Coudert M, Courtilot C, et al. Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: A systematic analysis of 171 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1258–67.
61. Cohen M, Bartels U, Branson H, Kulkarni AV, Hamilton J. Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975–2011. *Neuro Oncol.* 2013;15:767–774.
62. Müller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm Res.* 2008;69:193–202.
63. Müller HL, Gebhardt U, Pohl F, et al. Relapse pattern after complete resection and early progression after incomplete resection of childhood craniopharyngioma. *Klin Padiatr.* 2006;218:315–320.

64. Habrand JL, Ganry O, Couanet D, et al. The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 5-year experience and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:255–263.
65. Müller HL, Bueb K, Bartels U, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma—German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr*. 2001;213:244–249.
66. Tomita T, Bowman RM. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children’s Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:729–746.
67. Fisher PG, Jenab J, Gopldthwaite PT, et al. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst*. 1998;14:558–563.
68. Regine WF, Mohiuddin M, Kramer S. Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. *Radiother Oncol*. 1993;27: 13–21.
69. De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, et al. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg*. 1996;85:73–81.
70. 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*. 2004;58:714–720.
71. Van Effenterre R, Boch AL. Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *J Neurosurg*. 2002;97:3–11.
72. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:197–204.
73. Pemberton LS, Dougal M, Magee B, Gattamaneni HR. Experience of external beam radiotherapy given adjuvantly or at relapse following surgery for craniopharyngioma. *Radiother Oncol*. 2005;77:99–104.
74. Elliott RE, Wisoff JH. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg Pediatr*. 2010; 6:403–416.