



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

11232

18



I.S.S.S.T.E.

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**"USO DE BLEOMICINA CON RESERVORIO LOCAL
EN CRANEOFARINGIOMAS QUISTICOS"**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
NEUROCIRUGIA**

**ASESOR
DR. ANTONIO ZARATE MENDEZ**

**PRESENTA
DR. JOSUE MANUEL HERNANDEZ ARGUELLES**

México, D.F.

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



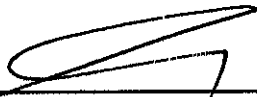
DR. ANTONIO ZARATE MENDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE NEUROCIRUGIA Y ASESOR DE TESIS



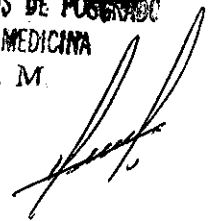
DRA. SILVIA GARCIA
ASESOR DE TESIS



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



DR. JOSUE MANUEL HERNANDEZ ARGUELLES



INDICE

PAGINA :

AGRADECIMIENTOS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1.- RESUMEN

2.- INTRODUCCION

3.- MATERIAL Y PACIENTES

3.- RESULTADOS

4.- DISCUSIÓN

6.- CUADRO 1

7.- PRIMER CASO

8.- SEGUNDO CASO

9.- TERCER CASO

10 Y 11.- BIBLIOGRAFIA

Sandra y Chabeli

Mi razón de vida.

Don Armando

Mi eterno agradecimiento.....

A todos mis buenos amigos y excelentes maestros que se han cruzado en mi vida.

Hay veces que no entendemos que pasa a nuestro alrededor; todo es cuestión de tiempo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este trabajo está especialmente dedicado a Cristina y a Edgar.

Uso de bleomicina mediante reservorio local en pacientes con craneofaringiomas quísticos

Hernández Josué, Morel Carmen, González Armando, García Silvia, Hernández Manuel, Zárate Antonio.

Departamento de Neurocirugía Centro Médico Nacional 20 de Noviembre México D.F.

RESUMEN .-

El manejo de los craneofaringiomas ha sido difícil, tanto que se han propuesto a la fecha múltiples formas de tratamiento, desde la cirugía agresiva con gran morbimortalidad y recidiva tumoral frecuente y los tratamientos coadyuvantes con radioterapia, inserción de semillas radioactivas, uso de tetraciclinas, etc. El objetivo de este trabajo, es mostrar como el uso de quimioterapia con Bleomicina local a través de un reservorio de Ommaya colocado mediante craneotomía abierta es una opción para los enfermos con craneofaringioma quístico. Presentamos la experiencia con cuatro pacientes sometidos a este manejo en quienes documentamos mejoría clínica y radiológica. Esta serie es pequeña por lo que es necesario realizar estudios posteriores para establecer con mayor claridad el grupo de pacientes que se beneficiarán con este manejo y la seguridad del mismo.

Palabras clave : Craneofaringioma * craneotomía * Ommaya * Bleomicina * Deshidrogenasa láctica *

ABSTRACT :

USE OF BLEOMYCIN THROUGH LOCAL RESERVOIR IN PATIENTS WITH CYSTIC CRANIOPHARYNGIOMAS.

Treatment for craniopharyngioma has been very difficult in so many ways, that actually it has been proposed many different options for treatment, from aggressive surgery with high morbi-mortality and frequent recurrence, the use of adjuvant treatment with radiotherapy, insertion of radioactive seeds, the use of tetracycline and many more.

The purpose of this work is to show how the use of intratumoral bleomycin, applied through an Ommaya reservoir set by an open craniotomy is a treatment for patients with cystic craniopharyngioma.

We present our experience with four patients treated with this approach that showed clinic and radiological improvement of their disease. As this sample is small, we consider that more research should be performed in order to clearly establish the group of patients that will benefit the most from this treatment as well as its safety.

KEY WORDS: Craniopharyngiomas * Craniotomy * Ommaya * Bleomycin * Lactid acid dehydrogenase *

Introducción

El craneofaringioma es un tumor benigno, representan el 3% de todas las neoplasias intracraneales en adultos y el 10% en niños.¹ Cada año se suman entre .5 a 2 casos por millón de habitantes.¹ Hay dos picos de incidencia el primero entre los 10 y 20 años y el segundo entre los 40 y 50 años de edad.²

Son tumores de crecimiento lento, de tipo epitelial y aunque son histológicamente benignos pueden ser invasores; el 8% son intraselares, más del 90% tienen extensión supraselar.² Se originan a partir de nidos de células escamosas, remanentes de la bolsa faríngea de Rathke, localizadas en la porción infundibular.³

Los trastornos endocrinos son la manifestación más común en los pacientes con craneofaringioma.⁴ En niños, alrededor del 93% tienen retardo en el crecimiento; en los adultos, el 68% de los varones acusan disfunción sexual, y en mujeres, la presencia de amenorrea secundaria alcanza hasta el 82% de los casos.⁴

Los defectos visuales son más frecuentemente detectados en adultos, quizá, por que es más fácil explorar esta función en este grupo etario a diferencia de los niños donde la detección, cuando ocurre, es indirecta.⁴

Múltiples tratamientos se utilizan para el manejo de este tumor, el abordaje inicial es quirúrgico para el componente sólido.⁵ Con frecuencia hay recidiva tumoral probablemente debido a que las estructuras hipotalámicas y la vía visual afectadas por el tumor siempre intentan ser respetadas durante el procedimiento quirúrgico. El uso de radioterapia coadyuva al manejo, sin embargo, las complicaciones post radioterapia son comunes, en su mayoría lesión de la vía óptica.⁵

El uso de bleomicina intraquística ha demostrado ser útil con resultados promisorios para cierto tipo de pacientes con craneofaringioma,⁵⁻¹¹ pero, desde ningún punto de vista, intenta desplazar al manejo quirúrgico agresivo que muchos pacientes requieren.¹²⁻¹³ De hecho no es una alternativa inocua ni exenta de riesgos, incluso ya hay reportado un efecto fatal asociado al uso de bleomicina, por lo que debe tomarse esta posibilidad con cautela y para casos bien seleccionados.⁴

La bleomicina es un antibiótico antineoplásico, químicamente una mezcla de glucopéptidos quelantes del cobre y productos de fermentación del *Streptomyces verticillus* descubierto por Umezawa et al. Inhibe la síntesis de DNA y es efectivo contra carcinoma de células escamosas.⁵⁻¹²

Existen varios estudios publicados⁴⁻¹² donde se ha observado una respuesta favorable con el uso de bleomicina local en pacientes con craneofaringioma quístico, de hecho en textos recientes de técnicas neuroquirúrgicas ya se toca el tema en los capítulos correspondientes.

En el Servicio de Neurocirugía del CMN "20 de Noviembre", ante la evolución tórpida que frecuentemente observamos en los pacientes con craneofaringioma, nació la inquietud de intentar alternativas que les ofrecieran mejores resultados a nuestros pacientes con dicha patología, por ello y ante los resultados promisorios ofrecidos en la literatura médica decidimos intentar esta posibilidad terapéutica en nuestros pacientes y comparar nuestros resultados con lo publicado por otros investigadores.

El propósito fundamental de este artículo es presentar los resultados preliminares en pacientes con craneofaringioma quísticos tratados con bleomicina intraquística.

Material y Pacientes:

Fueron elegidos los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma con componente quístico que ingresaron de julio de 1998 a diciembre del 2000.

Se recopilaron 4 enfermos a ellos se les realizó craneotomía frontal derecha con técnica habitual y colocación de reservorio de Ommaya bajo visión directa.

La aplicación de Bleomicina se realizó a través de el reservorio de Ommaya, las aplicaciones iniciales durante el internamiento del paciente y posterior a 2 aplicaciones exitosas (sin efectos adversos) se continuaba la terapia como ambulatorios.

Aplicación de bleomicina. - mediante técnica estéril se realiza punción del reservorio con extracción lenta del contenido del quiste (1 a 3 cc) seguido de aplicación de bleomicina en dosis que varió de 21 a 84U, dividido de 3 a 6 aplicaciones, con una frecuencia de dos veces por semana.

Al líquido extraído del quiste se le realizaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (LDH)

Resultados:

Dos pacientes fueron hombres (50%) y dos mujeres (50%) con rango de edad entre 9 a 68 años, 20.4 +/-27.5, el peso de 22 a 68 Kg. (25+/-25.8).

Los 4 enfermos tenían alteraciones visuales (100%), tres con hemianopsia bitemporal y uno con amaurosis izquierda y hemianopsia temporal en el ojo derecho, los 4 refirieron cefalea (100%), 3 tenían retraso en el desarrollo sexual (75%) y una enferma cursó con galactorrea.

Los 4 tenían componente quístico (100%) condición necesaria para ser incluidos en esta investigación; tres de los cuales (75%) monoquiste y 1 (25%) tetraquístico. Uno tenía hidrocefalia preoperatoria.

El tiempo de evolución de los síntomas, a su ingreso fue de los 4 a 36 meses (media de 17.6 +/-15).

En el Servicio de Neurocirugía del CMN "20 de Noviembre", ante la evolución tórpida que frecuentemente observamos en los pacientes con craneofaringioma, nació la inquietud de intentar alternativas que les ofrecieran mejores resultados a nuestros pacientes con dicha patología, por ello y ante los resultados promisorios ofrecidos en la literatura médica decidimos intentar esta posibilidad terapéutica en nuestros pacientes y comparar nuestros resultados con lo publicado por otros investigadores.

El propósito fundamental de este artículo es presentar los resultados preliminares en pacientes con craneofaringioma quísticos tratados con bleomicina intraquística.

Material y Pacientes:

Fueron elegidos los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma con componente quístico que ingresaron de julio de 1998 a diciembre del 2000.

Se recopilaron 4 enfermos a ellos se les realizó craneotomía frontal derecha con técnica habitual y colocación de reservorio de Ommaya bajo visión directa.

La aplicación de Bleomicina se realizó a través de el reservorio de Ommaya, las aplicaciones iniciales durante el internamiento del paciente y posterior a 2 aplicaciones exitosas (sin efectos adversos) se continuaba la terapia como ambulatorios.

Aplicación de bleomicina. - mediante técnica estéril se realiza punción del reservorio con extracción lenta del contenido del quiste (1 a 3 cc) seguido de aplicación de bleomicina en dosis que varió de 21 a 84U, dividido de 3 a 6 aplicaciones, con una frecuencia de dos veces por semana.

Al líquido extraído del quiste se le realizaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (LDH)

Resultados:

Dos pacientes fueron hombres (50%) y dos mujeres (50%) con rango de edad entre 9 a 68 años, 20.4 +/-27.5, el peso de 22 a 68 Kg. (25+/-25.8).

Los 4 enfermos tenían alteraciones visuales (100%), tres con hemianopsia bitemporal y uno con amaurosis izquierda y hemianopsia temporal en el ojo derecho, los 4 refirieron cefalea (100%), 3 tenían retraso en el desarrollo sexual (75%) y una enferma cursó con galactorrea.

Los 4 tenían componente quístico (100%) condición necesaria para ser incluidos en esta investigación; tres de los cuales (75%) monoquiste y 1 (25%) tetraquístico. Uno tenía hidrocefalia preoperatoria.

El tiempo de evolución de los síntomas, a su ingreso fue de los 4 a 36 meses (media de 17.6 +/-15).

En el Servicio de Neurocirugía del CMN "20 de Noviembre", ante la evolución tórpida que frecuentemente observamos en los pacientes con craneofaringioma, nació la inquietud de intentar alternativas que les ofrecieran mejores resultados a nuestros pacientes con dicha patología, por ello y ante los resultados promisorios ofrecidos en la literatura médica decidimos intentar esta posibilidad terapéutica en nuestros pacientes y comparar nuestros resultados con lo publicado por otros investigadores.

El propósito fundamental de este artículo es presentar los resultados preliminares en pacientes con craneofaringioma quísticos tratados con bleomicina intraquística.

Material y Pacientes:

Fueron elegidos los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma con componente quístico que ingresaron de julio de 1998 a diciembre del 2000.

Se recopilaron 4 enfermos a ellos se les realizó craneotomía frontal derecha con técnica habitual y colocación de reservorio de Ommaya bajo visión directa.

La aplicación de Bleomicina se realizó a través de el reservorio de Ommaya, las aplicaciones iniciales durante el internamiento del paciente y posterior a 2 aplicaciones exitosas (sin efectos adversos) se continuaba la terapia como ambulatorios.

Aplicación de bleomicina. - mediante técnica estéril se realiza punción del reservorio con extracción lenta del contenido del quiste (1 a 3 cc) seguido de aplicación de bleomicina en dosis que varió de 21 a 84U, dividido de 3 a 6 aplicaciones, con una frecuencia de dos veces por semana.

Al líquido extraído del quiste se le realizaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (LDH)

Resultados:

Dos pacientes fueron hombres (50%) y dos mujeres (50%) con rango de edad entre 9 a 68 años, 20.4 +/-27.5, el peso de 22 a 68 Kg. (25+/-25.8).

Los 4 enfermos tenían alteraciones visuales (100%), tres con hemianopsia bitemporal y uno con amaurosis izquierda y hemianopsia temporal en el ojo derecho, los 4 refirieron cefalea (100%), 3 tenían retraso en el desarrollo sexual (75%) y una enferma cursó con galactorrea.

Los 4 tenían componente quístico (100%) condición necesaria para ser incluidos en esta investigación; tres de los cuales (75%) monoquiste y 1 (25%) tetraquístico. Uno tenía hidrocefalia preoperatoria.

El tiempo de evolución de los síntomas, a su ingreso fue de los 4 a 36 meses (media de 17.6 +/-15).

Las dimensiones del tumor en mm fueron: profundidad 30 a 35 (26.6+/-15); ancho de 32 a 35 mm (28+/-16) y alto y 20 a 25 (19+/-11).

Las dosis de bleomicina variaron de 21 a 84UI (39+/-16), dividido de 3 a 6 aplicaciones (4.8+/-3) dos veces por semana no se registraron efectos adversos.

Durante el postoperatorio inmediato y mediano, 3 pacientes (75 %) presentaron diabetes insípida secundaria, 3 pacientes (75%) hidrocefalia (uno de ellos la presentaba antes de cualquier tratamiento) que ameritaron colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal.

En 2 (50%) de los pacientes hubo recidiva del quiste que ameritó recolocación del reservorio y en uno de ellos tal evento se repitió en 4 ocasiones ameritando el mismo número de cirugías; en total se requirieron de 1 a 7 procedimientos quirúrgicos por paciente (3.2+/-2.8). En los cuatro pacientes documentamos mejoría clínica e imagenológica; las alteraciones visuales mejoraron en 3 (75%), los trastornos endocrinos se corrigieron, solo un enfermo (25%) requiere tratamiento sustitutivo.

Se midió en todos los pacientes niveles de deshidrogenasa láctica al contenido del quiste inicial obtenido en la cirugía(40 UI) y subsecuentes a la aplicación de bleomicina, (3600 UI) correlacionando la elevación de las cifras con el número de aplicaciones de bleomicina y con la regresión del tamaño del quiste con cifra más elevada sin embargo no hubo significancia estadística quizá por el grupo tan pequeño de enfermos presentados.

Se realizó seguimiento a 3, 6, 9, 21 y 39 meses tomando como variables a medir: la mejoría visual (1) mejoría endócrina (2) y recidiva del quiste (3). Ver cuadro 1.

Se analizaron la relación entre algunas variables, entre ellas sexo, edad, peso, tiempo de evolución de los síntomas, tamaño de la tumoración, número de procedimientos quirúrgicos y dosis en relación con el éxito del tratamiento; no encontramos ninguna significancia estadística, lo cual se explica por la muestra tan pequeña de enfermos.

Discusión

Nuestra serie de pacientes, aunque pequeña, puede compararse en resultados a otras series con un mayor número de enfermos tratados con esta modalidad de hasta 24 pacientes¹⁴ estos autores también reportaron la presencia de recurrencia tumoral y reintervenciones en dos pacientes incluso complicaciones graves como amaurosis postquimioterapia; si bien en nosotros, en este reporte sólo documentamos una complicación este ocurrió reiteradamente en un mismo paciente, la explicación que consideramos es que se debió a que el reservorio se salía del quiste al retraerse la cápsula probablemente como consecuencia de las dosis iniciales lo cual fue indicación de nueva intervención y recolocación del reservorio, pese a este caso, los resultados clínicos en términos globales han sido favorables hasta la fecha, como se muestra en

Las dimensiones del tumor en mm fueron: profundidad 30 a 35 (26.6+/-15); ancho de 32 a 35 mm (28+/-16) y alto y 20 a 25 (19+/-11).

Las dosis de bleomicina variaron de 21 a 84UI (39+/-16), dividido de 3 a 6 aplicaciones (4.8+/-3) dos veces por semana no se registraron efectos adversos.

Durante el postoperatorio inmediato y mediano, 3 pacientes (75 %) presentaron diabetes insípida secundaria, 3 pacientes (75%) hidrocefalia (uno de ellos la presentaba antes de cualquier tratamiento) que ameritaron colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal.

En 2 (50%) de los pacientes hubo recidiva del quiste que ameritó recolocación del reservorio y en uno de ellos tal evento se repitió en 4 ocasiones ameritando el mismo número de cirugías; en total se requirieron de 1 a 7 procedimientos quirúrgicos por paciente (3.2+/-2.8). En los cuatro pacientes documentamos mejoría clínica e imagenológica; las alteraciones visuales mejoraron en 3 (75%), los trastornos endocrinos se corrigieron, solo un enfermo (25%) requiere tratamiento sustitutivo.

Se midió en todos los pacientes niveles de deshidrogenasa láctica al contenido del quiste inicial obtenido en la cirugía(40 UI) y subsecuentes a la aplicación de bleomicina, (3600 UI) correlacionando la elevación de las cifras con el número de aplicaciones de bleomicina y con la regresión del tamaño del quiste con cifra más elevada sin embargo no hubo significancia estadística quizá por el grupo tan pequeño de enfermos presentados.

Se realizó seguimiento a 3, 6, 9, 21 y 39 meses tomando como variables a medir: la mejoría visual (1) mejoría endócrina (2) y recidiva del quiste (3). Ver cuadro 1.

Se analizaron la relación entre algunas variables, entre ellas sexo, edad, peso, tiempo de evolución de los síntomas, tamaño de la tumoración, número de procedimientos quirúrgicos y dosis en relación con el éxito del tratamiento; no encontramos ninguna significancia estadística, lo cual se explica por la muestra tan pequeña de enfermos.

Discusión

Nuestra serie de pacientes, aunque pequeña, puede compararse en resultados a otras series con un mayor número de enfermos tratados con esta modalidad de hasta 24 pacientes¹⁴ estos autores también reportaron la presencia de recurrencia tumoral y reintervenciones en dos pacientes incluso complicaciones graves como amaurosis postquimioterapia; si bien en nosotros, en este reporte sólo documentamos una complicación este ocurrió reiteradamente en un mismo paciente, la explicación que consideramos es que se debió a que el reservorio se salía del quiste al retraerse la cápsula probablemente como consecuencia de las dosis iniciales lo cual fue indicación de nueva intervención y recolocación del reservorio, pese a este caso, los resultados clínicos en términos globales han sido favorables hasta la fecha, como se muestra en

los resultados. Lo cual abre una alternativa viable para brindarles un máximo el beneficio a estos enfermos.

El resto de nuestros pacientes ha tenido una evolución por demás satisfactoria para nosotros y para los enfermos mismos que están sin medicación sustitutiva hormonal y sin recurrencia tumoral lo cual ha sido documentado radiológicamente. Ver figuras 1,2,3.

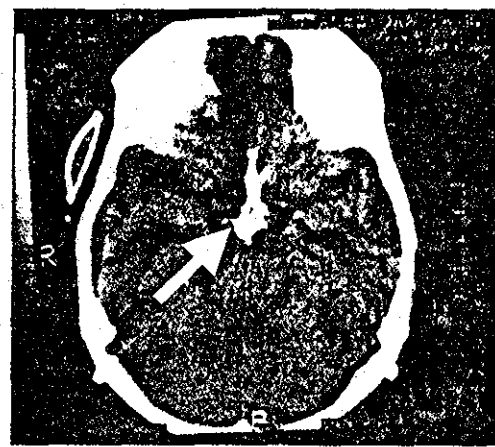
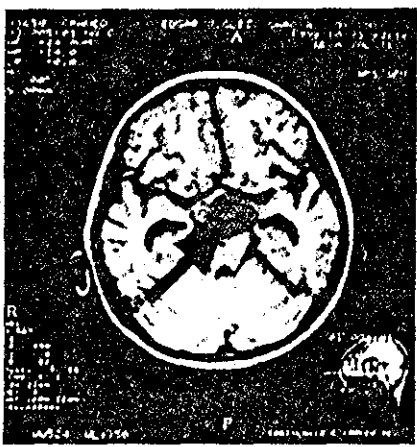
La pretención es estandarizar el uso de bleomicina en pacientes bien seleccionados, quizá sea necesario refinando las técnicas de aplicación del reservorio con técnicas mínimo invasivas (guiada por estereotaxia) con lo que posiblemente se disminuyan los riesgos y complicaciones asociadas a la craneotomía abierta, entre ellas las crisis hipotalámicas que frecuentemente acompañan a cirugías agresivas y a la manipulación frecuente de esta zona.

La utilidad y seguridad de esta modalidad de tratamiento esta aún por definirse por lo que se requieren estudios futuros con poblaciones mayores para este propósito.

Cuadro 1.- Evolución de los pacientes tratados con bleomicina intraquística.

Variable	3 meses	6 meses	9 meses	21 meses	39 meses
mejoría endocrina	4/4 100 %	3/4 75%	2/2 50%	3/4 75%	3/1 75%
mejoría visual	3/4 75 %	2/2 50%	2/2 50%	2/2 50%	2/2 50%
mejoría radiológica	4/4 100 %	3/1 75%	2/2 50%	2/2 50%	2/2 50%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Niño de 9 años de edad con hemianopsia bitemporal y talla baja, cefalea de 2 años de evolución. La imagen de resonancia magnética precirugía muestra lesión quística selar bien delimitada. La imagen TC de control muestra la punta del cáteter del reservorio de Ommaya rodeado de un componente cálcico correspondiente a las paredes del quiste ya contraídas.



Mujer de 68 años de edad con hemianopsia bitemporal y galactorrea de 4 meses de evolución. La imagen de la izqda. demuestra lesión quística supraselar rechazando dorsalmente el quiasma óptico, en el interior del quiste se aprecian imágenes hiperintensas correspondientes a cristales de calcio. El control postoperatorio tardío demuestra ausencia de la lesión quística, regresión anatómica quiasmática a la zona habitual y pequeña hipointensidad en el interior de lo que solía ser el quiste, que obedece a la punta del cateter del reservorio.



Mujer de 15 años de edad con hemianopsia bitemporal de dos años de evolución, cefalea holocraneal y retraso en la pubertad. Las primeras dos imágenes de la izquierda demuestran lesión paraselar mixta con componente quístico y sólido, además de un quiste aracnoideo temporal derecho y discreta dilatación de astas frontales de los ventrículos laterales. La imagen de control de la derecha demuestra los cambios postoperatorios del abordaje frontal derecho, el cateter proximal del reservorio y contracción de la lesión antes descrita.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Bibliografía:

- 1.- Jesús Rodríguez-Carvajal; Enrique Palacios; Ramon E. Figueroa. Radiología e imagen diagnóstica y terapéutica 1999; 169.
- 2.- Tim E. Adamson, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, M Gazi Yasargil. Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. J Neurosurgery 73:12-17, 1990.
- 3.- Ignacio A Félix E. Atlas de neuropatología, volumen 1, tumores intracraneanos, capítulo VI, Tumores de restos embrionarios y por defectos en el desarrollo. Craneofaringioma. 73-74, 1996.
- 4.- Carmel P.W. Brain Tumors of Disordered Embryogenesis, in Youmans JR (ed): Neurological surgery, ed 4. Philadelphia: WB Saunders 1996 pp 2761-2771.
- 5.- Broggi G, Giorgi C, Franzini A, Servello D, Solero CL : Preliminary results of intracavitary treatment of craniopharyngioma with bleomycin. J Neurosurg Sci 33:145-148, 1989.
- 6.- Haisa T Ueki K. Yoshida S Toxic effects of Bleomycin on the hypothalamus following its administration into a cystic craniopharyngioma. British Journal of Neurosurgery 8 (6):747-750, 1994.
- 7.- Cavalheiro S, Sparapani FV, Franco JO, da Silva MC, Braga FM: Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma : Case report. J Neurosurg 84:124-126, 1996.
- 8.- Lunsford LD, Pollock BE, Kondziolka DS, Levine G, Flickinger JC : stereotactic options in the management of craniopharyngioma. Pediatr Neurosurg 21:90-97, 1994.
- 9.- Ostertag CB, Kempff RN, Eggert R, Warnke. Craniopharyngioma : Efficacy of combination stereotactic/ radiotherapy versus microsurgery management. J Neurosurg 80:329A, 1994. (abstract)
- 10.- Spaziante R, de Divitiis E: Drainage technique for cystic craniopharyngiomas. Neurosurg 7:183-208, 1997.

11.-Takahashi H, Nakazawa S, Shimura T: Evaluation of postoperative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma. J Neurosurg 62: 120-127, 1985.

12.-Ali Savas, MD; Ph.D , Atilla Erdem, M.D.,Kagan Tun, M.D. Yücel Kanpolat, M.D.: Fatal Tóxic Effect of Bleomycin on Brain Tissue after intracystic Chemotherapy for a Craniopharyngioma :Case report. Neurosurgery, vol.46, No 1, 213-217 January 2000.

13.-Broggi G, Franzini A: Bleomycin for cystic craneopharyngioma. J.Neurosurg 84:1080-1081, 1996.

14.-Mottolese C. Stan H. Hermier M. Berlier P. Covert J. Frappaz D Lappras C Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas Childs Nervous system 17 (12) :724-30 2001 dec.