

# CRANIOFARINGEOMAS

## aspectos clinicopatológicos em diferentes grupos etários

A. P. BARBOSA, A. VARELA, D. CARVALHO, A. CEREJO, J. PEREIRA, L. CASTRO, E. VINHA, M. MONTEIRO, J. CRUZ, R. VAZ, J. L. MEDINA

Unidade de Endocrinologia, Serviço de Neurologia, Serviço de Neurocirurgia, Serviço de Oftalmologia e Serviço de Neuroradiologia. Hospital de São João. Porto

### RESUMO/SUMMARY

Os craniofaringeomas são tumores raros da região hipotalamo-hipofisária que têm origem em restos embrionários da bolsa e do saco de Rathke. A sua incidência global é de 0,13 por 100.000 pessoas ano. Frequentemente são supraselares e causam sintomas neurológicos, comportamentais e hormonais. Tivemos como objectivo avaliar as características clínicas, imagiológicas e patológicas dos doentes com craniofaringeoma tratados nos últimos dez anos na nossa instituição. Dos 32 doentes analisados, 18 eram do sexo feminino e 14 do sexo masculino com idades compreendidas entre 6 e 81 anos (grupo etário precoce- GEP idades 5-14 anos: sete doentes; grupo etário intermédio- GEI idades 15-49 anos: 15 doentes e grupo etário tardio- GET idades  $\geq$  50 anos: dez doentes). As alterações da acuidade visual foram a característica clínica de apresentação mais frequente no GEP (71,4%) e no GEI (86,6%), enquanto no GET predominaram as alterações da personalidade e cognitivas incluindo amnésia (60%). As cefaleias foram também muito frequentes em todos os grupos (GEP 42,8%; GEI 60%; GET 40%). A meningite e as convulsões foram formas de apresentação em 2 doentes. Relativamente aos sintomas e sinais endócrinos, o atraso de crescimento surgiu em 57,2% no GEP e a amenorreia em 5 de 10 mulheres do GEI. Pré-operatoriamente, havia défice de TSH em 25%, de ACTH em 15,6% e de gonadotrofinas em 25%. Não houve casos de diabetes insipida. As TC e/ou

### CRANIOPHARYNGIOMAS clinicopathological aspects in different age groups

Craniopharyngiomas are rare brain tumors of the hypothalamo-pituitary region, developing from embryonic remnants of Rathke's pouch and sac. Their overall incidence is 0.13 per 100,000 person years. Most frequently, they are suprasellar, start growing in childhood and originate neurological and hormonal symptoms. We retrospectively studied patients treated in our institution for craniopharyngioma in the last 10 years, in order to evaluate their clinical, imaging and pathological characteristics. Of the 32 patients analysed, 18 were females and 14 males with ages ranging between 6 and 81 years (early onset group- EOG aged 5-14 years: 7 patients; middle age onset group- MAOG aged 15-49 years: 15 patients; late age onset group-LOG aged  $\geq$  50 years: 10 patients). Visual impairment was the most frequent presenting clinical feature in EOG (71.4%) and MAOG (86.6%), while in the LOG personality and cognitive changes including memory loss predominated (60%). Headaches were very frequent in all groups (EOG 42.8%, MAOG 60%, LOG 40%). Meningitis and seizures were presenting features, each in one patient. Regarding endocrine symptoms and signs, growth failure was present in 57.2% of the EOG. Amenorrhea was

RM pré-operatórias mostraram massa calcificada em 12 (37,5%), massa parcialmente cística em 20 (62,5%) e lesão envolvendo ou estendendo-se para o terceiro ventrículo em sete (21,9%) casos. Vinte e sete (84,4%) doentes foram tratados primariamente por cirurgia, em quatro (12,5%) casos o tumor foi considerado inoperável e um (3,1%) doente recusou cirurgia, todos no GET. A abordagem cirúrgica foi transesfenoidal em 2/27 (7,4%) (todos no GEI) e por craniotomia nos restantes. A remoção foi considerada completa em dez (37%- GEP 2/7; GEI 6/15; GET 2/5) e incompleta em 17 (62,9%) casos. Oito (29,6%) doentes foram re-operados por recidiva tumoral. A radioterapia pós-operatória foi efectuada em 12 casos com tumor residual e três tumores inoperáveis foram tratados primariamente por radioterapia externa convencional. O estudo anatomopatológico mostrou tumor adamantinomatoso em 25 (92,6%) e papilar em 2 (7,4%- todos homens no GEI). O período de seguimento médio foi mais longo no GEP (82,6 ± 40,7 meses) do que no GEI (57,2 ± 48,5 meses) e no GET (48 ± 92 meses). Quatro (12,5%) doentes faleceram, um durante o período de seguimento devido a um astrocitoma induzido pela radiação (GEP) e três no período pós-operatório devido a hemorragia cerebral e hidrocefalia (1 no GEP e 2 no GET). Assim, verificámos apresentações clínicas diferentes nos três grupos etários, com um grande número de doentes no GEI onde encontrámos as formas papilares de craniofaringeoma. A ressecção total do tumor na primeira cirurgia associou-se a um melhor prognóstico.

Palavras-Chave: *craniofaringeoma, tumor, região hipotálamo-hipofisária*

## INTRODUÇÃO

Os craniofaringeomas são tumores cerebrais raros, situados na região hipotálamo-hipofisária, que têm origem em restos embrionários da bolsa e do saco de Rathke. Habitualmente são benignos ou têm malignidade ligeira, com tendência a invadir localmente e a recidivar após o tratamento<sup>1,2</sup>.

present in 5 of 10 female patients of the MAOG. Preoperatively, TSH was deficient in 25%, ACTH in 15.6% and gonadotropin in 25% of the patients. There were no cases of diabetes insipidus. Preoperative CT and MR revealed a calcified mass in 12 (37.5%), a partially cystic mass in 20 (62.5%) and a lesion involving or extending into the third ventricle in 7 (21.9%) patients. Twenty seven (84.4%) patients were treated primarily by surgery. In 4 (12.5%) cases the tumour was considered inoperable and 1 (3.1%) patient refused surgery; all were in the LOG. Surgical approach was transsphenoidal in 2/27 (7.4%) (all of them in the LAOG) and by craniotomy in the others. The tumour removable was considered complete in 10 (37%- EOG 2/7, MAOG 6/15, LOG 2/5) and subtotal in 17 (62.9%) patients. Eight (29.6%) patients were reoperated for recurrent tumour. Postoperative radiotherapy was administered in 12 cases with residual tumor, and 3 inoperable tumors were treated primarily by conventional external radiotherapy. Pathological study revealed the adamantinomatous type in 25 (92.6%) and the papillary type in 2 (7.4%- all men in the MAOG) tumors. The average follow-up was longer in the EOG (82.6 ± 40.7 months) than in MAOG (57.2 ± 48.5 months) and in LOG (48 ± 92 months). Four (12.5%) patients died, 1 during the follow-up period due to a radiation-induced astrocytoma and 3 in the postoperative period because of cerebral hemorrhage and hydrocephalus (1 in the EOG and 2 in the LOG). In summary, we found the clinical presentation to be different in the 3 age groups, with a large number of patients in the MAOG. In this group were the only examples of the papillary form. Better prognosis was associated with a total resection at initial surgery.

Key Words: *craniopharyngioma, tumour, hypothalamo-pituitary*

Tem uma incidência de 0,13 por 100.000 pessoas ano, idêntica em ambos os sexos. Habitualmente tem uma distribuição etária bi-modal, com um pico na infância (entre 5 e 14 anos) e outro nos adultos e idosos (entre 50 e 74 anos), verificando-se a incidência mais baixa entre os 15 e os 34 anos de idade<sup>3</sup>.

Caracteristicamente são tumores habitualmente

supraselares, que condicionam sintomas neurológicos, hormonais e comportamentais<sup>4,5</sup>.

Foram descritas duas variantes histológicas de craniofaringeoma, que têm também diferentes características clínicas. A mais frequente é a adamantinomatosa e predomina em crianças e adolescentes. A outra, a papilar, foi descrita praticamente apenas em adultos<sup>5,6</sup>.

Tivemos como objectivo avaliar as características clínicas, laboratoriais, imagiológicas e patológicas dos nossos doentes nos últimos dez anos.

### DOENTES E MÉTODOS

Estudámos retrospectivamente os doentes com craniofaringeoma tratados na nossa instituição entre 1989 e 1999. Para tal analisámos os processos clínicos e estudámos dados da história e exame físico na admissão, os diários clínicos, as notas de enfermagem, os dados laboratoriais e imagiológicos pré, peri e pós-operatórios, os dados das intervenções cirúrgicas, os resultados anatomopatológicos e os dados de seguimento dos doentes.

Definimos três grupos etários, de acordo com a idade de início da doença: o grupo etário precoce (GEP) dos 5 aos 14 anos, o grupo etário intermédio (GEI) dos 15 aos 49 anos e o grupo etário tardio (GET) após os 50 anos.

### RESULTADOS

Dos 32 doentes analisados, 18 eram mulheres e 14 homens, com idades compreendidas entre 6 e 81 anos, com média de idade ( $\pm$  DP) de  $35,8 \pm 22,7$  anos.

As características clínicas dos doentes nos três grupos etários incluindo a forma de apresentação clínica estão descritas no quadro I.

Relativamente aos sintomas e sinais endócrinos, os principais foram o atraso de crescimento que surgiu em quatro (57,2%) doentes do GEP e a amenorreia que surgiu em quatro das dez mulheres do GEI. As características do estudo hormonal nos três grupos antes e depois da cirurgia estão descritas no quadro II.

Relativamente ao estudo imagiológico pré-operatório, as suas características são descritas no quadro III. A figura 1 mostra a imagem de RM de um craniofaringeoma antes da cirurgia e a figura 2 o resultado do tratamento cirúrgico de um dos nossos doentes.

O tratamento foi primariamente cirúrgico nos três grupos. No entanto, três tumores inoperáveis do GET foram tratados primariamente com radioterapia. Foi realizada radioterapia externa convencional com acelerador linear de 18 MV, numa dose total que variou entre 4600 e 6600 rads

Quadro I - Características clínicas dos doentes nos 3 grupos

	GEP	GEI	GET
Nº de DOENTES	7 (21,9%); 0,77 casos/ano	15 (46,9%); 0,42 casos/ano	10 (31,3%); 0,32 casos/ano
IDADE (anos) ( $\pm$ DP)	11,0 $\pm$ 2,5	27,7 $\pm$ 8,9	65,5 $\pm$ 7,6
SEXO (F-feminino, M-masculino)	5 M (71,4%) 2 F (28,6%)	5 M (33,3%) 10 F (66,7%)	4 M (40%) 6 F (60%)
SINTOMAS E SINAIS	-Visuais: 5 (71,4%) Atraso de -crescimento: 4 (57,2%) -Cefaleias: 3 (42,8%)	-Visuais: 13 (86,6%) -Cefaleias: 9 (60%) -Amenorreia: 5 (50%) -Meningite: 1 (6,7%)	-Alterações da personalidade e cognitivas: 6 (60%) -Cefaleias: 4 (40%) - Convulsões: 1 (10%)

Quadro II - Características do estudo hormonal nos 3 grupos, antes e após a cirurgia

	GEP	GEI	GET
INSUFICIÊNCIA PRÉ-OPERATÓRIA	-STH: 4 (57,2%) -FSH/LH: 2 (28,6%) -TSH: 2 (28,6%) -ACTH: 1 (14,3%) -ADH: 0	-FSH/LH: 5 (33,3%) -TSH: 4 (26,7%) -ACTH: 2 (13,3%) -ADH: 0	-FSH/LH: 1 (10%) -TSH: 2 (20%) -ACTH: 2 (20%) -ADH: 0
INSUFICIÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA	-FSH/LH: 3 (42,9%) -TSH: 5 (71,4%) -ACTH: 5 (71,4%) -ADH: 2 (28,6%)	-FSH/LH: 3 (20%) -TSH: 7 (46,7%) -ACTH: 7 (46,7%) -ADH: 5 (33,3%)	-FSH/LH: 1 (10%) -TSH: 1 (10%) -ACTH: 0 -ADH: 1 (10%)
PROLACTINA		Elevada: 5 (33,3%)	

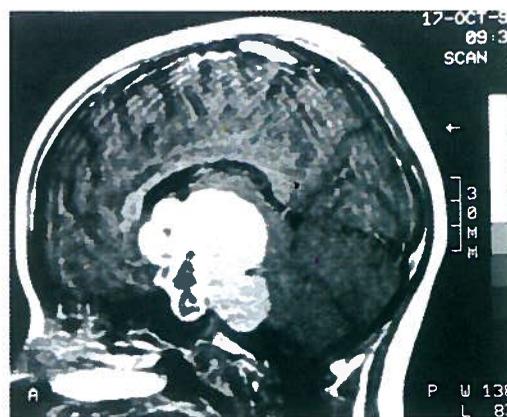


Fig. 1-Imagem de RM de craniofaringeoma antes da cirurgia: volumosa massa selar e supraselar com invasão do 3º ventrículo.

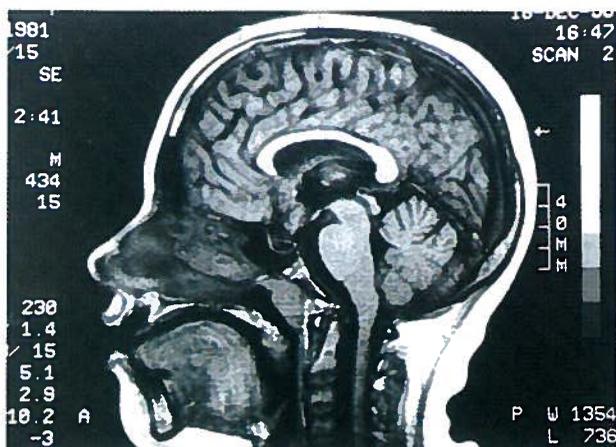


Fig. 2 - Imagem de RM da mesma lesão após o tratamento cirúrgico.

(média 5740 rads) e dividida em sessões de 4 a 8 semanas. As características operatórias e resultados cirúrgicos bem como da radioterapia dos três grupos estão descritas no quadro IV.

Quadro IV - Características do tratamento nos três grupos

	GEP	GEI	GET
<b>CIRURGIA</b> 27 (84,4%)	7: pterional/ frontopterional	13: pterional/ frontopterional 2: transesfenoidal	4: inoperáveis 1: recusa 5: pterional/ frontopterional
Completa	2 (28,6%)	6 (40%)	2 (40%)
Subtotal	5 (71,4%)	9 (60%)	3 (60%)
Reoperações	2 (28,6%)	5 (33,3%)	1 (20%)
<b>RADIO TERAPIA</b> 15 (46,9%)	4 (57,1%) tumores residuais	8 (53,3%) tumores residuais	3 (30%) tumores inoperáveis

No quadro V descrevemos o resumo dos resultados do estudo anatomopatológico.

Quadro V - Estudo anatomopatológico

	TOTAL	GEP	GEI	GET
ADAMANTI NOMATOSO	25 (92,6%)	7	13	5
PAPILAR	2 (7,4%)		2 homens	

O período de seguimento médio foi maior no GEP relativamente aos outros grupos. Quatro (12,5%) doentes faleceram, um durante o período de seguimento devido a

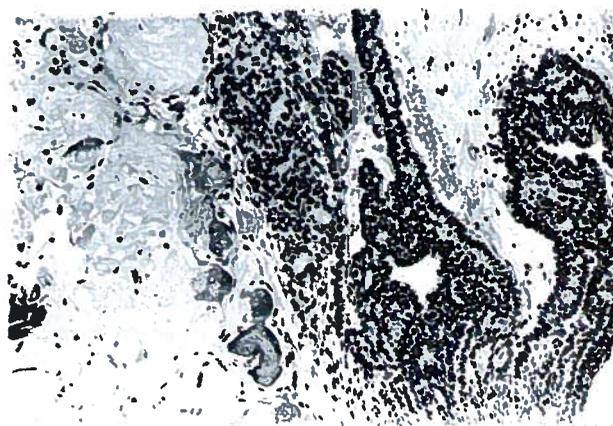


Fig. 3 - Craniofaringeoma adamantinomatoso: de salientar a diferenciação escamo-basal (à direita) e nódulos de queratina húmida (à esquerda).



Fig. 4 - Craniofaringeoma papilar: de notar a ausência de diferenciação escamo-basal.

um astrocitoma induzido pela radiação e três no período pós-operatório devido a hemorragia cerebral e hidrocefalia (quadro VI).

Quadro VI - Tempo de seguimento e evolução nos 3 grupos

	GEP	GEI	GET
MESES	82,6 ± 40,7	57,2 ± 48,5	48 ± 92
MORTES (n)	2- 1 hemorragia cerebral no pós-operatório imediato 1 astrocitoma radio-induzido aos 5 anos de seguimento		2- no pós-operatório imediato por hemorragia cerebral e hidrocefalia

## DISCUSSÃO

Os craniofaringeomas têm habitualmente uma distribuição etária bi-modal, com elevadas taxas de incidência em crianças e em idosos<sup>3</sup>. Na nossa série, encontramos um maior número (46,9%) de doentes no grupo etário adulto (GEI), dos 15 aos 49 anos. Mesmo quando analisámos o número de casos por ano, este grupo descrito como intermédio apresentou um número de casos por ano superior ao GET.

Relativamente à apresentação clínica, as alterações visuais e as cefaleias foram os sintomas mais frequentes<sup>5,6</sup>. Na nossa série, as alterações da personalidade predominaram no grupo dos idosos (GET), enquanto os sintomas visuais foram mais frequentes nos outros dois grupos. Também, quatro doentes do GEP se apresentaram com atraso de crescimento e cinco das dez mulheres do GEI se apresentaram com amenorreia. Além de hipogonadismo, quatro destas mulheres tinham também hiperprolactinemia. Ainda dois doentes, um no GEI e um no GET, tiveram formas de apresentação menos comuns, nomeadamente meningite e convulsões, respectivamente. A deficiência hormonal mais frequente no GEP foi de STH, enquanto no GEI foi de gonadotrofinas e no GET foi de TSH/ACTH. Contudo, não podemos excluir a presença de carência de STH nos grupos intermédio e tardio dado que a pesquisa desse défice não foi sistematicamente realizada. Outros autores encontraram também mais frequentemente défice de gonadotrofinas (82%) e de STH (77%) e ainda diabetes insipida em 38% dos casos. Na nossa série não encontramos nenhum caso de diabetes insipida pré-operatória. A etiologia mais frequente do hipopituitarismo e da hiperprolactinemia nos craniofaringeomas parece ser a lesão do hipotálamo e do pedículo hipofisário<sup>7</sup>. A maioria dos nossos doentes não teve recuperação dos défices hormonais após a cirurgia, tendo inclusivé surgido agravamento nomeadamente quanto ao aparecimento de diabetes insipida. Apenas dois doentes no GEI recuperaram o défice de gonadotrofinas, enquanto no GET um recuperou o défice de TSH e dois o de ACTH. Também outros autores tiveram resultados semelhantes relativamente à recuperação da função hipofisária<sup>6,7</sup>. As lesões irreversíveis induzidas pelo tumor associadas à lesão cirúrgica principalmente quando não é usada a via transesfenoidal, explicam estes resultados. Quando é usada a via transesfenoidal, a probabilidade de preservação da função hipofisária anterior é maior. Na nossa série, apenas um dos dois doentes operados por via transesfenoidal ficou com hipopituitarismo e diabetes insipida pós-operatórios.

Em relação às características patológicas destes tumores estão descritas duas variantes morfológicas que

podem diferir também um pouco no seu prognóstico<sup>5,6</sup>. O **craniofaringeoma adamantinomatoso** apresenta-se quase sempre sob a forma de massa cística com conteúdo de líquido viscoso e citrino. Do ponto de vista histológico é constituído por lobos de células epiteliais com diferenciação escamo-basal, por vezes com interdigitações que penetram no tecido nervoso adjacente. A presença de focos de *queratina húmida*, fendas de colesterol e calcificações distróficas são também aspectos relevantes no diagnóstico destes tumores. Surge em todas as idades embora com predomínio em crianças e adolescentes e tem uma taxa de recidiva de cerca de 13% em adultos e 9% em crianças<sup>5</sup>. A **variante papilar**, mais rara, consiste habitualmente numa massa sólida, capsulada e desprovida do conteúdo líquido presente no craniofaringeoma adamantinomatoso. Histologicamente, caracteriza-se por trabéculas de células epiteliais bem diferenciadas, com papilas fibrovasculares. Nódulos de *queratina húmida*, fendas de colesterol, calcificações e infiltrados inflamatórios são características habitualmente ausentes. Todos os casos têm sido descritos em adultos, existindo no entanto raros doentes em idades jovens<sup>1,6</sup>. Tem um ligeiro predomínio no sexo masculino e apresenta-se habitualmente com sintomas visuais e alterações endócrinas. Raramente se associa a demência grave e tem melhor prognóstico por ser menos sujeito a recidiva<sup>1,5</sup>. No entanto, resultados preliminares de um estudo mais recente de 48 tumores papilares não mostrou diferenças significativas relativamente à variante adamantinomatosa no que respeita a ressecabilidade, a eficácia da radioterapia e a sobrevida<sup>6</sup>. Também na nossa série os únicos dois casos de tumor papilar surgiram em adultos do sexo masculino. Ambos os casos se apresentaram com sintomas visuais e cefaleias, mas apenas um tinha pan-hipopituitarismo. Na nossa série, apenas verificámos sintomas de demência no GET.

No que respeita à imagiologia, os tumores são habitualmente supraselares e mistos, isto é, com componentes sólido e cístico. Quer na TAC quer na RM, os tumores papilares habitualmente têm uma imagem mais uniforme, ausência de calcificações e tendência a envolver o 3º ventrículo<sup>6</sup>. Em todos os nossos grupos a maioria dos doentes tinha componentes sólido e cístico. Apenas um dos nossos casos de tumor papilar tinha invasão do 3º ventrículo. Nos tumores adamantinosos a ausência de calcificação é mais frequente em adultos do que em crianças<sup>5</sup>. Na nossa série, no entanto, o número de tumores adamantinosos com calcificações foi exactamente o mesmo nos três grupos, isto é, quatro doentes. A avaliação pós-operatória do resíduo tumoral com RM é importante mas deve ser feita cerca de dois a três meses depois da cirurgia

afim de se evitar a hipervalorização do tamanho do resíduo motivada pelo edema pós-cirúrgico.

O tratamento de eleição para estes tumores é a cirurgia, no entanto, o tipo e a sua extensão complementada ou não com radioterapia permanece um assunto controverso. Para alguns autores a remoção cirúrgica completa deve ser o objectivo primário<sup>5,11,12</sup> enquanto outros advogam a remoção sub-total seguida de radioterapia<sup>13-16</sup>. É sabido que a remoção incompleta do tumor condiciona habitualmente recidiva, pelo que tal atitude obriga sempre a tratamento complementar, ou com radioterapia ou com re-intervenção cirúrgica num segundo tempo. Nem sempre é possível remover completamente o tumor pelo risco de lesão de estruturas nobres como as vias ópticas e o hipotálamo. Nesses casos, alguns cirurgiões preferem complementar sistematicamente o tratamento com radioterapia pós-operatória, enquanto outros preferem fazer radioterapia quando surgir recidiva ou então re-intervir<sup>12, 18</sup>. Contudo, relativamente a uma primeira cirurgia, a re-intervenção acarreta sempre maior morbidade<sup>19</sup>. A morbidade deste tipo de cirurgia inclui a lesão do hipotálamo e das vias ópticas e a insuficiência hipofisária necessitando de terapêutica de substituição hormonal.

Exceptuando os casos inoperáveis e um caso de recusa, todos os nossos doentes fizeram remoção cirúrgica total como tratamento de primeira linha. Naqueles em que tal não foi possível por perigo de lesão do hipotálamo e/ou das vias ópticas, foi feita remoção incompleta seguida de radioterapia convencional. Na maior parte dos casos a via de abordagem cirúrgica foi pterional ou frontopterional e apenas em dois casos do GEI cujo tumor era predominantemente selar foi usada a via transesfenoidal.

Vários estudos têm demonstrado a eficácia da radioterapia na diminuição das recidivas e no aumento da sobrevida em casos de tumor residual<sup>16-18</sup>. Para alguns autores, a cirurgia complementada com radioterapia e mesmo a radioterapia isolada permitem melhor sobrevida do que a cirurgia isolada<sup>19</sup>. Crotty por exemplo, verificou um aumento de 26 para 86% da sobrevida livre de tumor nos doentes que fizeram cirurgia complementada com radioterapia<sup>6</sup>. Além da radioterapia convencional, técnicas mais recentes como o bisturi-gama têm sido usadas no tratamento dos craniofaringeomas. Alguns autores recomendam nos tumores mistos o tratamento da porção cística com instilação intra-cavitária de radioisótopos e da porção sólida com bisturi-gama.

No entanto, a radioterapia não é isenta de riscos sendo classicamente conhecidos efeitos deletérios a curto, médio e longo prazo. Entre eles contam-se a necrose pela radiação que atingindo a região temporal condiciona demência, a

neuropatia óptica da radiação, a insuficiência hormonal hipofisária e os tumores radio-induzidos<sup>21-23</sup>. Na nossa série, apenas um doente desenvolveu um astrocitoma na área da radiação cinco anos mais tarde, motivo pelo qual veio a falecer. Estas complicações ficam minimizadas se se usarem doses fracionadas inferiores a 2 Gy por dia e doses totais não superiores a 50 Gy<sup>15, 19</sup>.

A patogénese dos craniofaringeomas é um assunto ainda em estudo. Duas etiologias têm, no entanto, sido aventadas. Uma considera que estes tumores têm origem em restos celulares embrionários ectópicos dos órgãos do esmalte. A outra considera que têm origem no epitélio escamoso metaplásico residual encontrado na adenohipófise e na porção anterior do infundíbulo. Assim, estas teorias explicariam a origem das variantes adamantinosa e papilar, respectivamente. Contudo, estudos de microscopia electrónica de tumores papilares não permitiram identificar as características secretoras das células metaplásicas da adenohipófise. Também, a associação frequente de tumores adamantinosos com grandes cistos revestidos de epitélio escamoso originou a teoria defendida por alguns investigadores de que os craniofaringeomas representam um grupo único de tumores com um conjunto de características diversas que vão desde um tipo puramente adamantinoso numa extremidade e passando por tipos mistos vão até ao tipo papilar na extremidade oposta<sup>2</sup>.

Assim, da nossa pequena série, concluímos que existem três grupos diferentes de doentes relativamente à apresentação clínica da doença, que existe um grande número de doentes no GEI onde encontramos as formas de craniofaringeoma papilar e que a ressecção total do tumor na primeira cirurgia se associou a um melhor prognóstico.

## BIBLIOGRAFIA

1. KAHN E A, GOSCH H H, SEEGER J F et al: Forty-five years experience with the craniopharyngiomas. *Surg Neurol* 1973;1:512
2. PETITO C K, DEGIROLAMI U, EARLE K M: Craniopharyngiomas. A clinical and pathological review. *Cancer* 1976;37:1944-52
3. BUNIN G R, SURAWICZ T S, WITMAN P A et al: The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1998;89:547-51
4. BANNA M: Craniopharyngioma in adults. *Sur Neurol* 1973;1:202-4
5. ADAMSON T E, WIESTLER O D, KLEIHUES P et al: Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 1990;73:12-7
6. CROTTY T B, SCHEITHAUER B W, YOUNG W F et al: Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg* 1995;83:206-14
7. PAJA M, LUCAS T, GARCÍA-URÍA J: Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol* 1995;42:467-73

8. HONEGGER J, BUCHFELDER M, FALBUSCH R et al: Transsphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. *Surg Neurol* 1992;37:189-96
9. WEINER H L, WISOFF J H, ROSENBERG M E et al: Craniopharyngiomas: a clinico-pathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 1994;35: 1001-10
10. HALD J K, ELDEVIK O P, QUINT D J et al: Pre- and postoperative MR imaging of craniopharyngiomas. *Acta Radiologica* 1996; 37: 806-12
11. YASARGIL M G, CURCIC M, KIS M et al: Total removal of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 1990; 73: 3-11.
12. EFFENTERRE R V, BOCH A L: Crâniopharyngiomes de l'adulte et de l'enfant. Étude d'une série chirurgicale de 106 cas consécutifs. *Neurochirurgie* 1997; 43: 187-211.
13. CABEZUDO J M, VAQUERO J, AREITIO E et al: Craniopharyngiomas: a critical approach to treatment. *J Neurosurg* 1981;55: 371-5.
14. MORI K, HANDA H, MURATA T et al: Results of treatment for craniopharyngioma. *Childs Brain* 1980;6:303-12
15. MARK R J, LUTGE W R, SHIMIZU K T et al: Craniopharyngioma: Treatment in the CT and MR imaging era. *Radiology* 1995; 197:195-8
16. RICHMOND I L, WARA W M, WILSON C B: Role of radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 1980;6:513-7
17. SUNG D I, CHANG C H, HARISIADIS L et al: Treatment results of craniopharyngiomas. *Cancer* 1981;47:847-52
18. CARMEL P W, ANTUNES J L, CHANG C H: Craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 1982;11:382-9
19. PRASAD D, STEINER M, STEINER L: Gamma knife surgery for craniopharyngioma. *Acta Neurochir* 1995;134:167-76
20. POLLOCK B E, LUNSFORD L D, KONZOLKA D et al: Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: current technique and long-term results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;33:437-46
21. SOGG R L, DONALDSON S S, YORKE C N: Malignant astrocytoma following radiotherapy of a craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1978;48:622-7
22. HARRIS J R, LEVINE M B: Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology* 1976;120:167-71
23. BARBOSA A P, CARVALHO D, MARQUES L et al: Inefficiency of the anticoagulant therapy in the regression of the radiation-induced optic neuropathy in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 1999;22:301-5
24. RUSSELL D S, RUBINSTEIN L J: Pathology of tumors of the nervous system. London: Edward Arnold, 1959
25. BURGER P C, VOGEL F S: Surgical pathology of the nervous system and its coverings, 2 nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1982:511-25
26. GIANGASPERO F, BURGER P C, OSBORNE D R et al: Suprasellar papillary squamous epithelioma ("papillary craniopharyngioma"). *Am J Surg Pathol* 1984;8:57-64

