

¿Qué sabemos de craneofaringioma? Una revisión actualizada de los principales avances y la experiencia local

María Isabel Hernández^{2*}, Consuelo Ibeas⁴, Marisol Gómez⁴, Samuel Valenzuela¹, Danisa Ivanovic-Zivic³, José Pablo Fernández¹.

What do we know about craniopharyngioma? Updated review of the main advances and local experience.

RESUMEN

El craneofaringioma es un tumor de histología benigna que, sin embargo, puede provocar graves secuelas por su ubicación y crecimiento en la región selar y supraselar. Se caracteriza por ser localmente agresivo dado su capacidad de invadir localmente, y por presentar una alta tasa de recurrencia. Histológicamente se describen dos tumores distintos, previamente considerados subtipos. El craneofaringioma adamantinomatoso es el más frecuente en niños y es causado por una mutación activante del gen *CTNNB1*, que codifica para una forma mutante de β -catenina. Por otro lado, el craneofaringioma papilar se presenta casi exclusivamente en adultos, y se asocia a mutaciones en el oncogen *BRAF* y activación de la vía de señalización *MAPK*. Los síntomas de ambos tipos tumorales son secundarios al déficit hormonal, a hidrocefalia o alteración visual. El tratamiento debe realizarse en centros con alta experiencia e involucra la participación de un equipo multidisciplinario, buscando un balance entre una resección amplia y la protección de la funcionalidad del hipotálamo. La radioterapia ha demostrado disminuir la recidiva tumoral. Actualmente existen nuevos tratamientos médicos basados en terapias targets moleculares. **Palabras clave:** Craneofaringioma; Neurocirugía; Radioterapia; Terapia de protones; Tumor neuroectodérmico.

ABSTRACT

Craniopharyngioma is a tumor of benign histology, although it can cause serious sequelae due to its location and growth in the sellar and

¹Instituto de Neurocirugía Asenjo, Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

⁴Interna de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia: María Isabel Hernández Cárdenas / mihernandezc@gmail.com
Pediatra-Endocrinóloga Infantil. Profesora Asistente. Departamento de Ciencias Neurológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Instituto de Neurocirugía Asenjo. José Manuel Infante 553, Providencia, Santiago

Conflicto de Interés
Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés.

Financiamiento
Este trabajo no recibió aporte de fondos de ninguna institución, pública, privada, comercial ni sin fines de lucro.

Recibido: 30 de agosto de 2023.
Aceptado: 26 de febrero de 2024.

suprasellar region. It is characterized by being aggressive due to its ability to invade locally, and by its high recurrence rate. Histologically, two distinct tumors have been acknowledged, which were previously considered subtypes. The adamantinomatous craniopharyngioma is the most frequent in children and is caused by an activating mutation of the CTNNB1 gene, which codes for a mutant form of β -catenin. Whereas, papillary craniopharyngioma develops almost exclusively in adults, and it is associated with mutations in the BRAF oncogene and activation of the MAPK signaling pathway. The symptoms of both of these tumor types are secondary to hormonal deficits, hydrocephalus or visual disturbances. Treatment should be performed in centers with experience in them, achieving a balance between a wide resection and protection of hypothalamic function. Radiotherapy has proven to reduce tumor recurrence, with a current focus on the development of medical treatments based on molecular targets.

Keywords: Craniopharyngioma; Neuroectodermal tumors; Neurosurgery; Radiotherapy; Proton therapy.

Introducción

El craneofaringioma (CF) ha sido definido como una neoplasia benigna del sistema nervioso central¹. Suele ser localmente agresivo y presentar una alta tasa de recurrencia². Sus complicaciones están dadas por el compromiso de la región hipotalámica, glándula hipofisaria y vía óptica, variable entre los pacientes afectados, pero que conlleva elevada morbilidad. Deriva de los remanentes ectodérmicos de la bolsa de Rathke³ y se caracteriza por presentar un componente quístico y una parte sólida. Su ubicación habitual es la región selar y supraselar.

Durante los últimos años ha habido un gran avance en el conocimiento de la biología, mecanismos moleculares y fisiopatología del CF, lo que ha llevado a plantear nuevas terapias muy promisorias, dirigidas a moléculas específicas. El objetivo de esta revisión es profundizar en la fisiopatología, biología molecular y nuevas terapias para el tratamiento del CF, contribuyendo a un diagnóstico precoz y manejo integral. Sumado a esto, se caracterizará el manejo de esta patología en el Instituto de Neurocirugía Asenjo, centro de referencia nacional de CF.

Epidemiología

El CF corresponde al 5-15% de los tumores intracraneales en niños y adolescentes y al 1% en adultos^{4,5,6}. Se estiman 1,25 a 1,40 casos nuevos por millón de habitantes al año a nivel mundial⁷.

La edad al debut presenta una distribución bimodal, con una mayor incidencia en niños entre los 5-15 años y en adultos entre 50-74 años⁸. La incidencia puede variar según la población estudiada⁹. Se han reportado mayores tasas de incidencia en países africanos y asiáticos^{6,9}. La tasa de supervivencia global a los 5 años es de 86% para todas las edades⁶.

Se describen 2 tipos, el adamantinomatoso (CFA), más común, pudiendo afectar a cualquier edad, con una distribución bimodal, y el papilar (CFP), que se presenta con mayor frecuencia y casi exclusivamente en adultos¹⁰.

Desarrollo Embrionario y Biología Molecular

Durante la embriogénesis normal, se produce una invaginación del ectodermo oral, conocida como bolsa de Rathke. En su trayecto, al extenderse cranealmente, se forma el conducto craneofaríngeo, que posteriormente involuciona. Se postula

que este proceso puede no ser total, quedando restos celulares que proliferarían alrededor del conducto, dando origen al tumor. Actualmente se sabe que la mutación activante del gen CTNNB1, que codifica para la proteína β -catenina, sería la causante de esta alteración (Figura 1)¹¹. Se describe hasta en un 94% de los casos de CFA¹², aumentado al 100% con técnicas más sensibles¹³.

Estudios murinos han confirmado el rol de las mutaciones de CTNNB1 tanto en el inicio, como en el crecimiento del CFA. La expresión de una forma equivalente de β -catenina en proteínas precursoras SOX2 hipofisarias en ratones, resulta en la formación de tumores que comparten ciertas similitudes histológicas y radiológicas con el CFA en humanos. Destaca como característica común entre distintos modelos, la acumulación de β -catenina formando *clusters*¹⁴. En modelos

humanos y murinos de CFA el análisis inmunohistológico de los *clusters* ha demostrado la presencia de células senescentes, caracterizadas por un aumento del metabolismo, y una mayor expresión de mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, también llamado "fenotipo secretor". Estudios en modelos murinos de CFA proponen que la tumorigénesis se produce mediante un mecanismo paracrino, no bien dilucidado.

El desarrollo del CFP plantea una etiología distinta. En ella, las células de la pars tuberalis sufrirían metaplasia, resultando en nidos escamosos que al proliferar conducen al desarrollo de CFP. Este tipo histológico se asocia a mutaciones en el oncogén BRAF, traduciéndose en una activación de la vía de la proteína MAPK, favoreciendo el desarrollo tumoral (Figura 2), lo que se reporta hasta en un 95% de los casos¹².

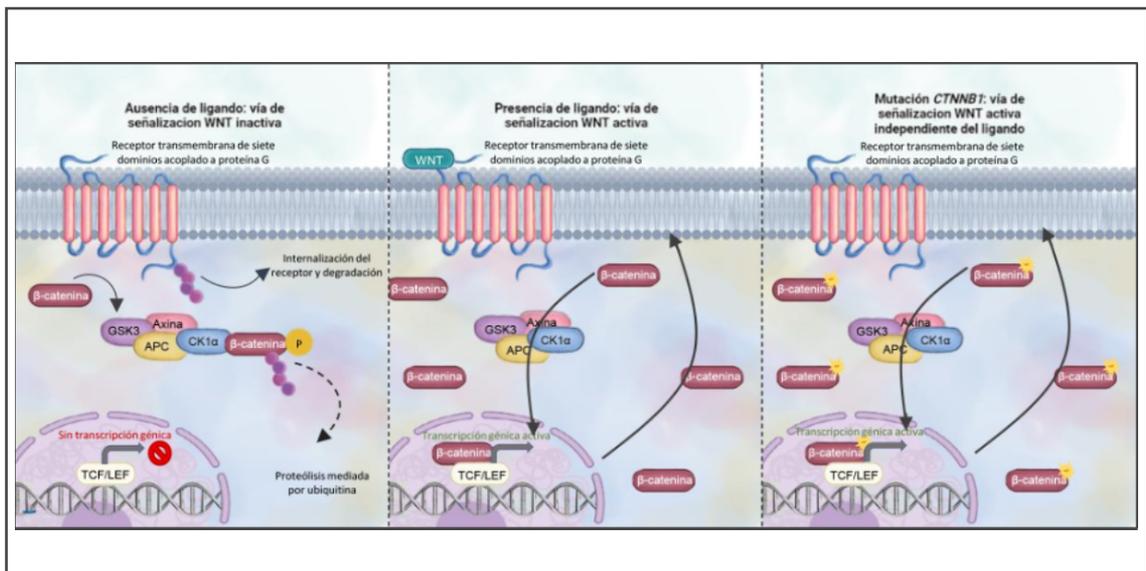


Figura 1: Esquema de los componentes principales de la vía de señalización WNT normal y con β catenina mutada. De manera fisiológica, la proteína WNT se une a su receptor y activa la vía WNT- β -catenina. Al producirse la mutación, esta vía se activa independiente de WNT. El exceso de β -catenina estimula la proliferación celular, invasión y desarrollo tumoral.

En ausencia de ligando de la vía de señalización WNT, β -catenina se encuentra recluida en un complejo de destrucción formado por axina, glucógeno sintetasa 3 quinasa (GSK3), caseína quinasa 1 (CK1 α) y poliposis coli adenomatosa (APC). Esto provoca la fosforilación de β -catenina, específicamente en la región aminoacídica codificada por el exón 3 de CTNNB1. Mediante ubiquitinación, se conduce el complejo de destrucción a degradación proteosómica. Producto de la mutación en el exón 3 de CTNNB1, β -catenina pierde su región reguladora, por lo que no puede ser fosforilada. Esto se traduce en su acumulación nuclear y citoplasmática, y en la sobreactivación constitutiva de la vía de señalización WNT/ β -catenina, incluso en ausencia de ligando. Esquema creado por los autores en biorender.com.

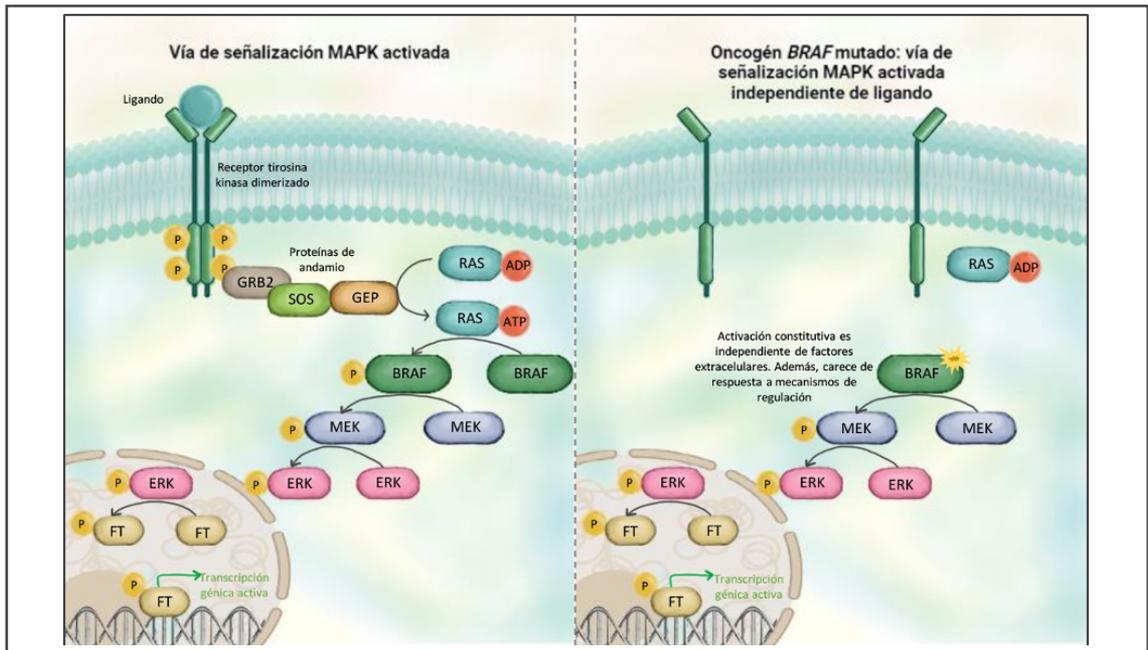


Figura 2: Esquema de los componentes principales de la vía de señalización MAPK normal y con la proteína BRAF mutada. En presencia de ligando, el receptor de la familia tirosina quinasa dimeriza y se activa mediante transfosforilación. Esta señal, mediante proteínas de andamiaje, permitirá que Ras, previamente unido a GDP, se una a GTP, siendo esta la forma activa. A continuación, se produce una cascada de fosforilaciones que finaliza en Erk fosforilado. Erk fosforilado se dirige al núcleo donde fosforilará factores de transcripción asociados a genes de proliferación y supervivencia celular, permitiendo su transcripción. En caso de mutaciones en el oncogén BRAF, como ocurre en el CFP, la activación de la vía de señalización ocurre de manera independiente a los elementos cascada arriba. De esta forma, BRAF mutado permitirá la fosforilación secuencial de quinasas, hasta la activación de Erk. Erk fosforilado puede activar la transcripción génica, como se explicó anteriormente. Al estar BRAF mutado, la vía de señalización MAPK/Erk se encuentra constitutivamente sobre activada, sin respuesta a mecanismos de regulación. Esquema creado por los autores en biorender.com.

En el CFP se ha descrito la activación de la vía MAPK/ERK en células madre hipofisarias. Aquellas células que presentan ERK1/2 fosforilado (señal de activación de la vía MAPK/EPK), expresan marcadores del progenitor hipofisario SOX2 y SOX9. Estudios con inmunohistoquímica han evidenciado que solo una pequeña proporción de células del epitelio de recubrimiento tendrían la vía de señalización sobre activada, y no toda la masa tumoral¹³.

Características histológicas

La OMS, en su última actualización de clasificación de tumores¹ dejó de considerar al CFA y al CFP como 2 subtipos del CF, considerándose

actualmente como 2 tumores distintos, dado su diferente origen embrionario, histología, patrón de edad, alteraciones genéticas y patrón de metilación¹⁵.

Al estudio histológico, el CFA presenta un componente sólido y uno quístico (Figura 3A). La parte sólida del tumor está constituida por nódulos densos y trabéculas de epitelio escamoso rodeado de epitelio cilíndrico conocido como *whorl-like*. El contenido líquido del quiste contiene células epiteliales descamadas sueltas o en cúmulos (nódulos de queratina), colesterol y mediadores inflamatorios, dado esta apariencia, se describe como "aceite de motor"¹⁶. El hallazgo imagenológico de un tumor con formación quística en la región selar de densidad mixta, con calcificaciones, en

pacientes pediátricos es altamente sugerente de CFA¹⁷ (Figura 4).

Microscópicamente, se describe la invasión del componente sólido tumoral hacia el tejido neural, mediante protrusiones finger like, con una reacción gliótica que produce astrocitos reactivos y fibras de Rosenthal¹⁸.

En el tipo CFP se suele evidenciar un tumor sólido, con mínima mineralización. El componente quístico es infrecuente, y en caso de existir, se describe más oscuro y con menor contenido lipídico que el anterior (Figura 3B). En comparación al tipo CFA, las células tumorales presentan mayor diferenciación y la invasión del tejido cerebral circundante es menos frecuente¹³.

Mecanismos de invasión

El CF se caracteriza por invadir localmente, estudios recientes proponen la presencia de protrusiones finger like, asociadas a invasión tumoral¹⁹. En el CFA humano se ha descrito la presencia de *clusters* de células senescentes en las estructuras finger like, lo que sugiere que la expresión del fenotipo secretor asociado a senescencia promovería tanto la proliferación epitelial como la invasión al tejido adyacente¹⁸. Algunos estudios han descrito que el CF solo es capaz de invadir algunas estructuras del eje

hipotálamo-hipófisis, presentando solo adherencia a las demás estructuras.

A la inmunofluorescencia, se ha identificado la presencia de β -catenina, CD44 y CD133 en los *clusters* de epitelio whorl-like y particularmente a nivel distal de las estructuras finger like, lo que sugiere que la vía de señalización WNT/ β -catenina se encontraría sobre-activada en las zonas de invasión, en comparación con muestras del cuerpo tumoral o zonas distales. Por ende, la expresión de β -catenina podría tener un valor pronóstico en la evolución clínica del CF¹⁹.

Fisiopatología

El CF, si bien está descrito como un tumor de región selar, presenta un componente supraselar en el 95% de los casos¹⁶. Sus complicaciones se deben al efecto compresivo sobre estructuras vecinas.

El compromiso de la glándula hipófisis anterior y/o posterior se manifiesta como déficit hormonal. Se ha descrito que al momento del diagnóstico hasta un 87% de los pacientes presenta al menos un déficit endocrinológico, dentro de los que se encuentran el de hormona de crecimiento (GH), gonadotrofinas, hormona estimulante de tiroides (TSH), adrenocorticotrópica (ACTH) y la deficiencia de arginina vasopresina (AVP), con sus consecuentes manifestaciones clínicas²⁰.

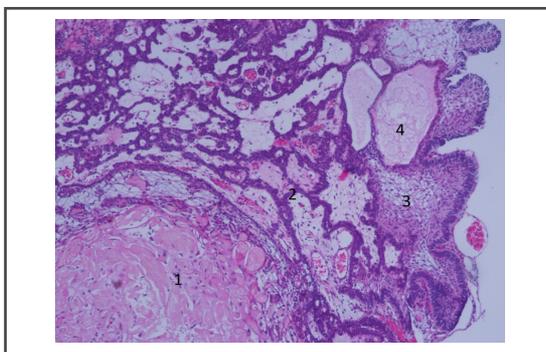


Figura 3A: Craneofaringioma Adamantinomatoso. Tinción Hematoxilina-eosina. Aumento 10x. 1. Nódulos de células escamosas anucleadas, queratina húmeda. 2. Capa periférica de empalizada epitelial, que envuelve al retículo estrellado. 3. Retículo estrellado. 4. Cambios degenerativos, quistes. Imagen cortesía de Dra. Sylvia Chandia, Instituto de Neurocirugía Asenjo.

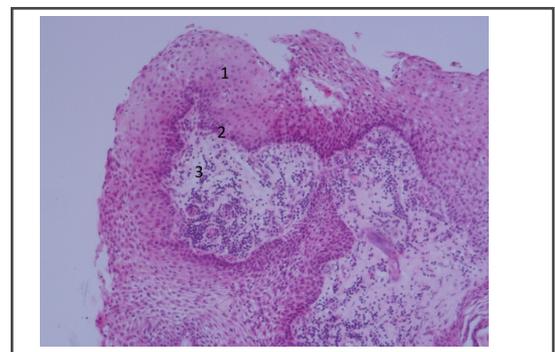


Figura 3B: Craneofaringioma Papilar. Tinción de Hematoxilina-Eosina. Aumento 10x. 1. Epitelio escamoso maduro no queratinizante. 2. Capa basal no es pronunciada a diferencia del Adamantinomatoso. 3. El estroma de pseudopapila presenta cambios fibrosos, edema e inflamación. Imagen cortesía de Dra. Sylvia Chandia, Instituto de Neurocirugía Asenjo.

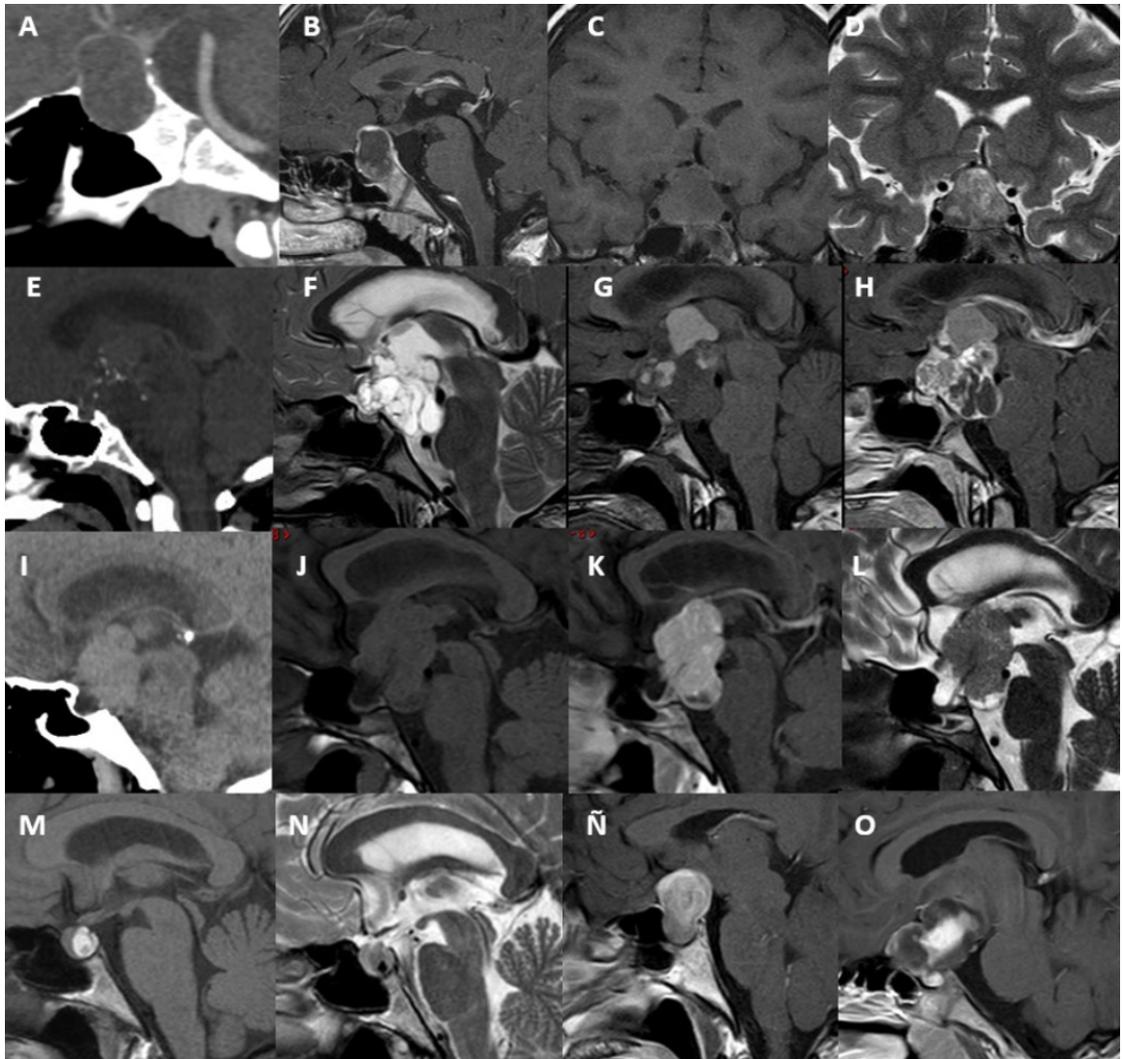


Figura 4: Diagnóstico diferencial por Neuroimágenes de Craneofaringioma Adamantinomatoso (CFA) y Papilar (CFP) y otras lesiones selares y supraselares. A-D: CFA, predominantemente quístico, selar y supraselar sin compromiso hipotalámico; A: imagen sagital (s) en tomografía computada (TC) de silla turca con finas calcificaciones periféricas, B-D: Imágenes de Resonancia Magnética (RM) secuencias T1s gadolinio, T1 y T2 coronales (c). E-H: CFA, predominantemente quístico multilocular con pequeño componente sólido selar y supraselar, retroquiásmático, con invasión del tercer ventrículo y con compromiso hipotalámico anterior y posterior; E: TC de silla turca demuestra calcificaciones puntiformes intratumorales en el componente sólido, F-H: Imágenes de RM T1s, T2s y T1s gadolinio, demuestran la variedad de señales Hiper, Hipo e Isointensa. I-L: CFP, supraselar y retroquiásmático, centrado en el tercer ventrículo, redondeado, predominantemente sólido con pequeños quistes caudales, y con compromiso hipotalámico predominantemente anterior e incipiente extensión al hipotálamo posterior, sin visualización de cuerpos mamilares. I: TC de silla turca demuestra ausencia de calcificaciones intratumorales, J-L: Imágenes de RM T1s pre y post contraste y T2s. M-N: Quiste de la bolsa de Rathke predominantemente selar y mínima extensión supraselar, imágenes de RM T1s y T2s sin contraste, con típico nódulo intraquístico espontáneamente hiperintenso en secuencia T1s e hipointenso en T2s. Ñ: Macroadenoma hipofisario, T1s gadolinio, con impregnación homogénea. O: Glioma de la vía óptica, T1s gadolinio con impregnación parcheada.

Por contigüidad, también puede verse afectado el quiasma y/o nervios ópticos, traduciendo en déficits visuales, dependientes de la localización del tumor y la distorsión generada sobre el quiasma óptico²¹.

La obstrucción a nivel del tercer ventrículo puede desencadenar hidrocefalia secundaria. En ocasiones, pueden manifestarse síntomas compresivos intracraneales, tales como cefalea, náuseas y vómitos. Se han descrito casos aislados de parálisis del nervio oculomotor²².

Características clínicas en pediatría

El diagnóstico de CF en niños suele ser tardío, dado que la clínica más común consiste en manifestaciones inespecíficas secundarias al aumento de la presión intracraneana. En este contexto, el síntoma más frecuente en pacientes pediátricos es la cefalea^{23,24,25} (Tabla 1).

Los trastornos de la visión varían desde disminución de la agudeza visual, hasta ceguera^{22,23}. Dentro de los defectos del campo visual, lo más

común es la hemianopsia bitemporal, debido a la compresión del quiasma óptico¹¹. El compromiso de la visión, junto con la presencia de alteraciones neurológicas, se asocian a mayor tamaño tumoral al momento del diagnóstico y a menor sobrevida a 10 años²⁵.

Las alteraciones endocrinas afectan al 52-87% de los pacientes pediátricos y son causadas por el tumor en sí o derivadas del tratamiento^{23,26}. La alteración de la secreción de GH es lo más frecuente (75%), causando alteración en la talla en aproximadamente la mitad de los casos. Habitualmente se presenta previo al diagnóstico, y no es infrecuente que pase inadvertido^{23,24}. La secreción de gonadotropinas se altera en el 40% de pacientes^{20,27,28}.

La alteración del eje tiroideo se ha descrito hasta en un 25%. El déficit de cortisol suele pasar desapercibido, su frecuencia se estima en 1 de cada 4 pacientes con CF y su sintomatología, inespecífica, suele ser cansancio, fatiga o decaimiento, siendo grave si se presenta con una crisis suprarrenal^{24,26,27}.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y frecuencia de aparición previo al diagnóstico de craneofaringioma en niños y adolescentes^{24,26}.

Manifestación clínica	Frecuencia
Síntomas asociados a hipertensión endocraneana	
- Cefalea	67-68%
- Náuseas	34%
Síntomas asociados a alteración endocrina	
- Mal ritmo de crecimiento	34-36%
- Polidipsia/poliuria	12-19%
- Aumento de peso	12-16%
Síntomas asociados a compresión o invasión local	
- Alteraciones visuales	55-56%
- Déficit neurológicos (incluye convulsiones, parálisis de los nervios craneales, ataxia o inestabilidad y consciencia disminuida)	23%

Tabla 2. Diagnóstico diferencial por Neuroimágenes de Craneofaringioma Adamantinomatosos (CFA) y Papilares (CFP) y otras lesiones selares y supraselares.

RM	CFA	CFP	Quiste de la Bolsa Ratke	Macroadenoma	GBG
Localización	75% Supraselar	Supraselar, habitualmente ocupa el 3er ventrículo	60% Selar y supraselar 40% Intraselar	Selar y supraselar, con silla turca aumentada de tamaño y con erosión del dorso	Supraselar
Estructura	90%, Quístico multiloculado, con pequeño componente sólido	Sólido, redondeado, pueden contener microquistes	Lesión quística, unilocular, centrada en la pars intermedia	Tumor sólido, pueden observarse microquistes o quistes hemorrágicos	Predominantemente sólido
Señales secuencias T1 y T2	Extremada variabilidad	Menor variabilidad: Hipo o isointenso T1	65-70% nódulo intraquístico hiperintenso T1 e hipointenso T2	Isointenso T1, Hiperintenso T2	Hipointenso T1, Hiperintenso T2
Impregnación contraste	Heterogénea	Heterogénea	No	Homogénea	Heterogénea parcheada
Hipotálamo	Frecuente Infiltrativo/compresivo	Frecuente Infiltrativo/compresivo	No	Raro compresivo	Frecuente infiltrativo
Quiasma óptico	Frecuente pre y retroquiasmático	Frecuente pre y retroquiasmático	Raro	Frecuente retroquiasmático	Frecuente infiltrativo
Cuerpos mamilares	Frecuente	Frecuentes	No	Raro	Raro
TC: Calcificaciones	90%, intratumoral y periféricas en quistes	Raro	No	No	No

Abreviaciones: Gliomas de bajo grado (GBG), Resonancia magnética (RM), Tomografía computada (TC).

Un 17-27% de los pacientes presentan deficiencia de AVP al momento del debut (conocida como diabetes insípida central), mientras que entre un 36-69% lo desarrolla posterior a la resección quirúrgica^{23,24,29}. Clínicamente se presenta con poliuria, nicturia, enuresis, polidipsia asociado o no a hipernatremia.

Radiológicamente, el CFA se caracteriza por presentar calcificaciones en TC de cerebro en un 90% de los casos. En la resonancia magnética de silla turca en un 90% se ve una estructura con componente sólido-quístico y en un 90% se refuerza con el medio de contraste³⁰ (Figura 4, Tabla 2).

Características clínicas en el adulto

Alrededor del 50% de los CF debuta en la edad adulta, con un primer *peak* alrededor de los 40-45 años y el segundo durante la sexta década de la vida³¹. Como se mencionó, el CFP es casi exclusivo de la edad adulta, sin embargo, corresponde sólo alrededor del 30-35% del total de CF en adultos, el 65-70% restante pertenece al CFA^{31,32}. Clínicamente, los pacientes suelen debutar con compromiso visual (67%), cefalea y/o hidrocefalia (36-50%), endocrinopatías (27-80%) y deterioro cognitivo (15%). Este se puede manifestar con alteraciones en la función ejecutiva, atención, memoria de trabajo y memoria episódica, siendo relevante en adultos mayores con menor reserva cognitiva^{31,32}.

Respecto del compromiso endocrinológico, los pacientes con CF pueden debutar con deficiencia de AVP como el principal déficit, lo que lo diferencia de la presentación habitual de los adenomas hipofisarios no complicados. La insuficiencia gonadotropa en mujeres adultas se presenta como irregularidad menstrual o amenorrea secundaria, deterioro de la función sexual, infertilidad u osteoporosis; y en hombres por disminución de libido, vello terminal y disfunción eréctil. Otros síntomas incluyen debilidad muscular, hipotensión y lipotimia debido a insuficiencia suprarrenal, hipotermia y fatiga en hipotiroidismo central, galactorrea o hipogonadismo hipogonadotropo en hombres y mujeres o retraso del desarrollo puberal en población pediátrica debido a hiperprolactinemia

por inhibición de la inhibición (desconexión), secundaria a la compresión del tumor sobre el plexo hipofisario, entre otros³¹.

En adultos, las complicaciones por daño hipotalámico incluyen hiperfagia, trastornos del sueño, hiperinsulinemia y deterioro de la calidad de vida³³. Se deben buscar efectos secundarios de la terapia hormonal a largo plazo, como mayor riesgo cardiovascular asociado a la sobre suplementación de cortisol (síndrome de Cushing farmacológico), déficit de GH no tratado en la infancia y obesidad hipotalámica. El riesgo cardiovascular elevado está bien probado. Adultos con CF inicial muestran hasta 19 veces más mortalidad cardiovascular³⁴.

La calidad de vida suele estar severamente deteriorada, secundario tanto al compromiso tumoral primario o al tratamiento quirúrgico o radioterapia recibida. Se reporta deterioro tanto en la autopercepción e integración social y laboral³¹. Más aún, se ha reportado que, a pesar de su histología benigna, el CF presenta tasas de deterioro de calidad de vida similares a pacientes con tumores primarios cerebrales o metástasis cerebrales en población adulta³⁵.

Evolución y pronóstico

Los CF generalmente presentan un crecimiento lento. La tasa de recurrencia es variable, siendo de 34-50% en 5 años en las series más actuales^{25,27}. Sin embargo, la calidad de vida estaría inversamente relacionada a la extensión de la resección. A mayor resección, más riesgo de complicaciones visuales y endocrinológicas.

Dentro de los pacientes con alteración visual al momento del debut (40-50%), se describe que un 75% mejoraría tras la cirugía, lo que dependerá del porcentaje de la pérdida de axones del quiasma y de la cronicidad de este. La pérdida de la visión puede ocurrir posterior a la cirugía hasta en un 30% de los casos. Son factores de riesgo de pérdida visual el diagnóstico a menor edad, el compromiso opto-quiasmático prequirúrgico, las recurrencias y el uso de radioterapia cercano a las vías ópticas³⁶. Se describe que el abordaje transesfenoidal se asocia a la preservación de la visión ya que permite la visualización del quiasma óptico. Conseguir una normalización total de la

visión es desafiante, lográndose en un 25-67% de los casos. En la mayoría de los casos, el objetivo es la descompresión del quiasma para evitar la progresión del compromiso campimétrico, más que la recuperación de la visión perdida. Un diagnóstico precoz y manejo definitivo permite preservar la capacidad visual residual, además de limitar la morbilidad asociada a la cirugía¹⁸.

El compromiso hipofisario post quirúrgico se presenta en 57-98%, siendo mayor en pacientes pediátricos. La deficiencia de AVP se puede presentar en forma transitoria durante el periodo post operatorio. Posterior a la radioterapia se reportan deficiencias hormonales en cerca del 50% de los pacientes³³, siendo más sensible la secreción de GH al efecto de la radiación. La terapia con hormona de crecimiento no está contraindicada en este tumor^{37,38}.

Una complicación frecuente en estos pacientes es un aumento severo del índice de masa corporal³⁹. Es de etiología multifactorial, siendo el factor más importante el daño a las áreas de regulación del apetito y saciedad del hipotálamo, teniendo un alto impacto en la calidad de vida a largo plazo. Esta se denomina "Obesidad Hipotalámica" y debe ser manejada en forma interdisciplinaria.

La sobrevida a largo plazo depende tanto del control local del tumor como de la morbilidad asociada al tratamiento. Series pediátricas muestran una sobrevida a 5 años de 83-96%, disminuyendo hasta 65% a 10 años y estabilizándose en 62% luego de 20 años de seguimiento^{28,40}. Se asocia a peor sobrevida las múltiples cirugías, el compromiso hipotalámico y el subdiagnóstico o mala adherencia al tratamiento de deficiencias hipofisarias. La recurrencia de la enfermedad reduce significativamente la sobrevida a 10 años, dado la necesidad de nuevas cirugías, mayor riesgo de compromiso hipotalámico y necesidad de radioterapia⁴¹.

Neurocirugía

La cirugía del CF plantea un gran desafío. Dentro de las alternativas, se considera la exéresis total o parcial, siendo las vías posibles de abordaje, los accesos abiertos transcraneales o transesfenoidales (estos últimos microscópicos

transeptales o transnasales endoscópicos) y la instalación de reservorios tipo Ommaya en tumores predominantemente quísticos^{42,43}.

El desarrollo de recursos endoscópicos ha permitido que estos se posicionen cada vez más como una alternativa para aquellas lesiones selares o sub diafragmáticas, demostrando similares resultados que las técnicas transcraneales, pero con un aparente mejor efecto sobre la recuperación de la función visual⁴⁴.

En niños prepuberales sin compromiso hipofisario o parcial, que son de predominio quístico se prefiere el drenaje con catéter Ommaya para no producir alteraciones hormonales.

El tratamiento quirúrgico debe buscar el balance entre lograr una resección debe buscar el balance entre lograr una resección amplia y prevenir el daño de las estructuras ópticas y del eje hipotálamo-hipófisis. Potencialmente, la resección completa del tumor sería curativa, sin embargo, actualmente se recomienda que, si hay compromiso hipotalámico, se debe preservar su indemnidad, dada la elevada morbimortalidad posterior, especialmente en los pacientes pediátricos⁴⁵. En caso de remanente, se suele complementar con radioterapia la cual disminuye la progresión de la enfermedad^{46,47}. Estudios recientes demuestran que una resección menor, con radioterapia complementaria, sería tan efectiva como una resección completa⁴⁸.

En base a esto, la recomendación actual⁴⁹, es siempre considerar la cirugía (resección total o parcial, según cada caso) en centros con alto volumen de casos y con cirujano con experiencia en cirugía de CF⁵⁰. La resección debe ser individualizada según el grado de compromiso hipotalámico. La radioterapia se reserva en las resecciones subtotalet y/o cuando exista progresión de la enfermedad.

Proyección: nuevos blancos terapéuticos y terapia de protones

Avances recientes en biología molecular han permitido comprender mejor la biología del CF, identificando potenciales vías de señalización con utilidad terapéutica. Las mutaciones en BRAF en pacientes con CFP avalan el uso de

inhibidores de la vía MAPK/ERK. Pese a que esta vía se encuentra sobre activada en un porcentaje reducido de células dentro del tumor, el uso de inhibidores de la BRAF V600E (Vemurafenib y Dabrafenib) e inhibidores de MEK (Cobimetinib y Trametinib), solos o en combinación, ha dado excelentes resultados. Brastianos et al. mostraron recientemente una reducción de tamaño tumoral con Vemurafenib más Cobimetinib en pacientes CFP con BRAF mutado⁵¹. Se encuentra en curso un estudio evaluando la combinación Dabrafenib con Trametinib (Clinicaltrials.gov Identificador: NCT05525273).

Tras la identificación de la asociación entre CTNNB1 mutado y la sobreactivación de la vía WNT/ β -catenina están en estudio potenciales blancos terapéuticos para el manejo del CFA^{52,53}.

Desde otra perspectiva, los agentes senolíticos ofrecen la oportunidad de una nueva alternativa terapéutica, utilizando como target, vías de señalización que son críticas para la supervivencia de las células senescentes. La ablación de células senescentes reduciría la recurrencia en modelos de cáncer de mama e hígado. Estudios en modelos murinos han demostrado que la atenuación del fenotipo secretor asociado a senescencia reduce el potencial tumoral⁵⁴.

La radioterapia con haz de protones se plantea como una alternativa con mejores resultados y menos efectos adversos, siendo la evidencia aún escasa⁵⁵. Bishop y colaboradores compararon radioterapia convencional con protones en CF, sin demostrar diferencias en efectividad, ni efectos adversos⁵⁶. Existen otros estudios en proceso, tanto en CF como otros tumores del SNC (Clinicaltrial.gov: Identificador NCT02792582, NCT02842723 y NCT01419067).

Experiencia en el Instituto de Neurocirugía Asenjo

El Instituto de Neurocirugía Asenjo es un centro de referencia nacional de patología neuroquirúrgica, por lo que concentra el mayor volumen de pacientes portadores de CF, especialmente dado que corresponde a una patología GES tanto en adultos como en población pediátrica. En los últimos 10 años se han operado 83 pacientes

(50 pediátricos y 31 adultos). En pediatría la tasa de sexo entre mujeres:hombres es 1,8:1 y en adultos 1,4:1.

En adultos no existen grandes diferencias en el tipo de cirugía, teniendo un 32% de accesos transesfenoidales y 35% transcraneales. En pediatría, el acceso transcraneal fue más frecuente (44%) versus transesfenoidal (18%), el acceso depende de la ubicación del tumor y de las particularidades anatómicas de estos pacientes. También se realiza punción e instalación de drenaje tipo Ommaya en algunos pacientes. En la medida que se ha ido aumentando el conocimiento y entrenamiento, se ha aumentado la cirugía transesfenoidal en pediatría. El año 2012 se operó un paciente pediátrico por vía transesfenoidal. Al año 2021 se han operado 6 pacientes.

La evaluación y manejo de estos pacientes incluye un equipo multidisciplinario, conformado por neuro-oftalmología y endocrinología pre cirugía y durante seguimiento.

Conclusiones

El CF, a pesar de ser un tumor histológicamente benigno, presenta alta morbilidad en el corto y largo plazo al invadir localmente estructuras adyacentes, sumado a la dificultad de lograr indemnidad hipotalámica durante el abordaje quirúrgico y la alta tasa de recidivas. Por esto, se recomienda que el CF sea abordado de forma individualizada, por un equipo multidisciplinario y en un centro con experiencia en el manejo y con un equipo neuroquirúrgico experimentado. A nivel nacional, el Instituto de Neurocirugía concentra la mayor cantidad de casos. El acceso transesfenoidal es una alternativa en pacientes pediátricos.

El desarrollo del conocimiento en CF debe estar enfocado en lograr una mayor comprensión de su biología, para identificar targets terapéuticos, optimizar las técnicas quirúrgicas y radiológicas y así reducir las secuelas asociadas al tratamiento, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Abreviaturas

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica (AdrenoCorticoTropic Hormone).

AVP: Arginina Vasopresina.
 CF: Craneofaringioma.
 CFA: Craneofaringioma Adamantinomatoso.
 CFP: Craneofaringioma Papilar.
 GH: Hormona de Crecimiento (Growth Hormone).
 TC: Tomografía computarizada.
 TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides (Thyroid-Stimulating Hormone).

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Sylvia Chandía, de la Unidad de Anatomía Patológica del Instituto de Neurocirugía por las imágenes histológicas.

Referencias

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 2021; noab106. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Komotar RJ, Roguski M, Bruce JN. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 2009; 92: 283-296. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9841-4>.
- Müller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev*. 2014; 35: 513-543. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1115>.
- Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol*. 2009; 92: 87-98. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9740-0>.
- Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. A population-based survey in Kumamoto Prefecture, Japan. *Pediatr Neurosurg*. 1996; 25: 240-246. discussion 247. <https://doi.org/10.1159/000121132>.
- Ostrom QT, Cioffi C, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-Oncol*. 2019; 21: v1-v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>.
- Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, Kristensen LØ, Astrup J, Jørgensen JO, 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. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0540-6>.
- Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson I-L, Nilsson AG, Johannsson G. Excess Mortality and Morbidity in Patients with Craniopharyngioma, Especially in Patients with Childhood Onset: A Population-Based Study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 467-474. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3525>.
- Momin AA, Recinos MA, Cioffi C, Patil N, Soni P, Almeida JP, et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary*. 2021; 24: 517-522. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01127-6>.
- Ortiz Torres M, Shafiq I, Mesfin FB. Craniopharyngioma. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2022.
- Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnrübl F, et al. Common mutations of β -catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2005; 109: 589-597. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1004-x>.
- Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014; 46: 161-165. <https://doi.org/10.1038/ng.2868>.
- Martinez-Barbera JP, Andoniadou CL. Biological Behaviour of Craniopharyngiomas. *Neuroendocrinology*. 2020; 110: 797-804. <https://doi.org/10.1159/000506904>.
- Andoniadou CL, Matsushima D, Mousavy Gharavy SN, Signore M, Mackintosh AI, Schaeffer M, et al. Sox2+ Stem/Progenitor Cells in the Adult Mouse Pituitary Support Organ Homeostasis and Have Tumor-Inducing Potential. *Cell Stem Cell*. 2013; 13: 433-445. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.07.004>.
- Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera J-P, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primer*. 2019; 5: 75. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0125-9>.
- Miller DC. Pathology of Craniopharyngiomas: Clinical Import of Pathological Findings. *Pediatr Neurosurg*. 1994; 21(suppl 1): 11-17. <https://doi.org/10.1159/000120855>.
- Graffeo C, Perry A, Link M, Daniels D. Pediatric Craniopharyngiomas: A Primer for the Skull Base Surgeon. *J Neurol Surg Part B Skull Base*. 2018; 79: 065-080. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621738>.
- Drapeau A, Walz PC, Eide JC, Rugino AJ, Shaikhouni A, Mohyeldin A, et al. Pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35: 2133-2145. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04300-2>.
- Li S, Wu B, Xiao Y, Wu J, Yang L, Yang C, et al. Exploring the pathological relationships between adamantinomatous craniopharyngioma and contiguous structures with tumor origin. *J Neurooncol*. 2022; 159: 485-497. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04084-7>.
- Müller HL. The Diagnosis and Treatment of Craniopharyngioma. *Neuroendocrinology*. 2020; 110: 753-766. <https://doi.org/10.1159/000504512>.
- Prieto R, Pascual JM, Barrios L. Optic Chiasm Distortions Caused by Craniopharyngiomas: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Correlation and Influence on Visual Outcome. *World Neurosurg*. 2015; 83: 500-529. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.10.002>.
- Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 18. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-18>.
- Müller HL. Childhood craniopharyngioma-current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6: 609-618. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.168>.
- de Vries L, Lazar L, Phillip M. Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. *J Pediatr*

- Endocrinol Metab JPEM*. 2003; 16: 703-710. <https://doi.org/10.1515/jpem.2003.16.5.703>.
25. Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchel AMM, Eveslage M, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: Associations with initial presentation and long-term prognosis. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173: 853-862. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0709>.
 26. DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child*. 1996; 75: 108-114. <https://doi.org/10.1136/ad.75.2.108>.
 27. Zucchini S, Di Iorgi N, Pozzobon G, Pedicelli S, Parpagnoli M, Driul D, et al. Management of Childhood-onset Craniopharyngioma in Italy: A Multicenter, 7-Year Follow-up Study of 145 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107: e1020-e1031. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab784>.
 28. Otte A, Müller HL. Childhood-onset Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: e3820-e3836. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab397>.
 29. Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH. Surgical Management of Craniopharyngiomas in Children: Meta-analysis and Comparison of Transcranial and Transsphenoidal Approaches. *Neurosurgery*. 2011; 69: 630-643. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31821a872d>.
 30. Gadelha MR, Wildemberg LE, Lamback EB, Barbosa MA, Kasuki L, Ventura N. Approach to the Patient: Differential Diagnosis of Cystic Sellar Lesions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107: 1751-1758. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac033>.
 31. Mende KC, Pantel TF, Flitsch J. Revived Attention for Adult Craniopharyngioma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021; 129: 172-177. <https://doi.org/10.1055/a-1217-7282>.
 32. Dandurand C, Sephehy AA, Asadi Lari MH, Akagami R, Gooderham P. Adult Craniopharyngioma: Case Series, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2018; 83: 631. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx570>.
 33. Apps JR, Muller HL, Hankinson TC, Yock TI, Martinez-Barbera JP. Contemporary Biological Insights and Clinical Management of Craniopharyngioma. *Endocr Rev*. 2023; 44: 518-538. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac035>.
 34. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JHC, Biermasz NR, Van Thiel SW, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62: 197-204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02196.x>.
 35. Mende KC, Kellner T, Petersenn S, Honegger J, Evangelista-Zamora R, Droste M, et al. Clinical Situation, Therapy, and Follow-Up of Adult Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105: 252-265. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz043>.
 36. Wan MJ, Zapotocky M, Bouffet E, Bartels U, Kulkarni AV, Drake JM. Long-term visual outcomes of craniopharyngioma in children. *J Neurooncol*. 2018; 137: 645-651. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2762-3>.
 37. Boekhoff S, Bogusz A, Sterkenburg AS, Eveslage M, Müller HL. Long-term effects of growth hormone replacement therapy in childhood-onset craniopharyngioma: Results of the German Craniopharyngioma Registry (HIT-Endo). *Eur J Endocrinol*. 2018; 179: 331-341. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0505>.
 38. Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, et al. Physiologic Growth Hormone-Replacement Therapy and Craniopharyngioma Recurrence in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018; 109: 487-496.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.164>.
 39. Cohen M, Guger S, Hamilton J. Long Term Sequelae of Pediatric Craniopharyngioma? Literature Review and 20 Years of Experience. *Front Endocrinol*. 2011; 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00081>.
 40. Fisher PG, Jenab J, Goldthwaite PT, Tihan T, Wharam MD, Foer DR, et al. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst*. 1998; 14: 558-563. <https://doi.org/10.1007/s003810050272>.
 41. Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JAMJL, Catsman-Berrevoets CE, Michiels EMC, van Veelen-Vincent M-LC, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176: 755-767. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0044>.
 42. Sainte-Rose C, Puget S, Wray A, Zerah M, Grill J, Brauner R, et al. Craniopharyngioma: The pendulum of surgical management. *Childs Nerv Syst*. 2005; 21: 691-695. <https://doi.org/10.1007/s00381-005-1209-2>.
 43. Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, et al. Craniopharyngiomas: Intratumoral chemotherapy with interferon- α : A multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus*. 2010; 28: E12. <https://doi.org/10.3171/2010.1.FOCUS09310>.
 44. Wannemuehler TJ, Rubel KE, Hendricks BK, Ting JY, Payner TD, Shah MV, et al. Outcomes in transcranial microsurgery versus extended endoscopic endonasal approach for primary resection of adult craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 2016; 41: E6. <https://doi.org/10.3171/2016.9.FOCUS16314>.
 45. Trivin C, Busiah K, Mahlaoui N, Recasens C, Souberbielle J-C, Zerah M, et al. Childhood craniopharyngioma: Greater hypothalamic involvement before surgery is associated with higher homeostasis model insulin resistance index. *BMC Pediatr*. 2009; 9: 24. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-24>.
 46. Moon SH, Kim IH, Park SW, Kim I, Hong S, Park CI, et al. Early adjuvant radiotherapy toward long-term survival and better quality of life for craniopharyngiomas-a study in single institute. *Childs Nerv Syst*. 2005; 21: 799-807. <https://doi.org/10.1007/s00381-005-1189-2>.
 47. Aggarwal A, Fersht N, Brada M. Radiotherapy for craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013; 16: 26-33. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0429-1>.
 48. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, Parsa AT, Sun PP, Auguste KI, et al. A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2013; 29: 231-238. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1926-2>.
 49. Gan H-W, Morillon P, Albanese A, Aquilina K, Chandler C, Chang Y-C, et al. National UK guidelines for the management of paediatric craniopharyngioma. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; S2213858723001626. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00162-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00162-6).

50. Sanford RA. Craniopharyngioma: Results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg.* 1994; 21(Suppl 1): 39-43. <https://doi.org/10.1159/000120860>.
51. Brastianos PK, Twohy E, Geyer S, Gerstner ER, Kaufmann TJ, Tabrizi S, et al. BRAF–MEK Inhibition in Newly Diagnosed Papillary Craniopharyngiomas. *N Engl J Med.* 2023; 389: 118-126. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213329>.
52. Alexandraki KI, Second Department of Surgery, Aretaieion Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, Xekouki P, Endocrinology and Diabetes Clinic, University General Hospital of Heraklion, University of Crete School of Medicine, Heraklion, Greece. *Medical Therapy for Craniopharyngiomas. Eur Endocrinol.* 2021; 17: 121. <https://doi.org/10.17925/EE.2021.17.2.121>.
53. Iglesias P. Targeted therapies in the medical management of craniopharyngioma. *Pituitary.* 2022; 25: 383-392. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01212-4>.
54. Gonzalez-Meljem JM, Martinez-Barbera JP. Adamantinomatous craniopharyngioma as a model to understand paracrine and senescence-induced tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78: 4521-4544. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03798-7>.
55. Thomas H, Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol.* 2020; 93: 20190601. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190601>.
56. Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, Paulino AC, Okcu MF, Allen PK, et al. Proton Beam Therapy Versus Conformal Photon Radiation Therapy for Childhood Craniopharyngioma: Multi-institutional Analysis of Outcomes, Cyst Dynamics, and Toxicity. *Int J Radiat Oncol.* 2014; 90: 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.051>.