



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Ensino**  
**Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Radioterapia**

**HELDER YANNICK RODRIGUES RICARDO**

**CRANIOFARINGIOMA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:**  
**ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS EM UM**  
**CENTRO DE REFERÊNCIA**

**Rio de Janeiro**  
**2025**

**HELDER YANNICK RODRIGUES RICARDO**

**CRANIOFARINGIOMA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:  
ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS EM UM  
CENTRO DE REFERÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento  
nos Moldes Fellow em Radioterapia

Orientadora: Profª Drª Denise Maria de Araújo Magalhães

Revisão: Profª Drª Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Kátia Simões CRB7/5952

R488c Ricardo, Helder Yannick Rodrigues.

Craniofaringioma na infância e adolescência: análise clínico-epidemiológica e experiência de 10 anos em um centro de referência. / Helder Yannick Rodrigues Ricardo. – Rio de Janeiro, 2025.

50 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Radioterapia, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Denise Maria de Araújo Magalhães.

Revisora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Shirley Burburan.

1. craniofaringioma. 2. crianças. 3. adolescentes. 4. radioterapia. I. Magalhães, Denise Maria de Araújo. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 47

**HELDER YANNICK RODRIGUES RICARDO**

**Craniofaringioma na infância e adolescência: análise clínico-epidemiológica e experiência de 10 anos em um centro de referência**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Radioterapia.

Aprovado em 4 de abril de 2025

Banca examinadora:



Profª Drª Denise Maria de Araújo Magalhães



Dr. Rafael Daher Carvalho  
(Avaliador)

Rio de Janeiro  
2025

*Dedico este trabalho à minha amada esposa,  
Jacira Ricardo, e ao meu filho, Hayden Ricardo, que muito  
me incentivaram e apoiaram durante essa longa trajetória.*

## **AGRADECIMENTOS**

A realização deste trabalho de conclusão de curso é um marco importante na minha vida, e não poderia deixar de agradecer a todas as pessoas que estiveram ao meu lado e tornaram essa jornada possível.

Primeiramente, agradeço a Deus, que me deu forças, sabedoria e perseverança para enfrentar os desafios e seguir em frente. Sua orientação divina foi essencial para que eu chegasse até aqui, e sou eternamente grato por sua presença constante em minha vida.

À minha esposa, o meu mais sincero agradecimento. Pela paciência, amor e apoio incondicional durante toda essa trajetória. Seu carinho e compreensão foram fundamentais para que eu conseguisse seguir firme e a sua presença ao meu lado tornou essa caminhada mais prazerosa.

A você, meu filho, por ser uma fonte diária de motivação e alegria. Cada sorriso seu me fez lembrar da importância do que realmente importa e me inspirou a dar o melhor de mim.

Aos meus familiares, um imenso obrigado por sempre estarem ao meu lado, mesmo estando separados por um “oceano”, grato pelo suporte emocional, incentivando-me a seguir em frente e acreditando em minha capacidade, mesmo nos momentos mais difíceis. Cada um de vocês tem um lugar especial em meu coração.

Aos meus colegas, que dividiram comigo momentos de aprendizado, discussões enriquecedoras e muitas risadas ao longo dessa trajetória acadêmica, meu muito obrigado. O apoio mútuo e a colaboração entre nós tornaram essa caminhada mais leve e significativa.

Por fim, aos meus staffs, especialmente à minha orientadora, Dra. Denise Magalhães, que com dedicação, sabedoria e orientação, me ajudaram a crescer não apenas como residente, mas como pessoa.

As lições e conhecimentos adquiridos ao longo do curso são um legado que levarei para toda a vida. A todos, o meu mais sincero agradecimento. Este trabalho é, sem dúvida, resultado de um esforço coletivo, e sou grato por contar com o apoio de cada um de vocês.

Com carinho e gratidão,  
Hélder Ricardo

*Não somos o que gostaríamos de ser.  
Não somos o que ainda iremos ser.  
Mas, graças a Deus, não somos mais quem éramos.*  
*Martin Luther King*

## RESUMO

RICARDO, Helder Yannick Rodrigues. **Craniofaringioma na infância e adolescência:** análise clínico-epidemiológica e experiência de 10 anos em um centro de referência. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Radioterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

**Introdução:** O craniofaringioma representa 5 a 10% dos tumores cerebrais na infância, sendo mais frequente entre 5 e 14 anos. Localizado na região selar/suprasselar, afeta estruturas críticas como a hipófise, quiasma óptico e hipotálamo. Embora benigno, pode comprometer a sobrevida e causar graves sequelas, principalmente visuais e endócrinas. O tratamento é desafiador, devido à localização profunda, difícil acesso cirúrgico, crescimento agressivo e alta taxa de recidiva. O objetivo deste estudo é analisar o perfil clínico e epidemiológico da doença, em crianças tratadas com radioterapia. **Método:** Estudo transversal, incluindo 22 crianças e adolescentes, com idade até 18 anos incompletos, tratados com radioterapia no Instituto Nacional de Câncer (INCA) - Brasil, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo feminino (59,1%) e de raça branca (59,1%). A idade média ao diagnóstico foi de 6,4 anos, com predomínio entre 4-7 anos (33,3%), e a média na radioterapia foi de 9,6 anos. Os principais sintomas iniciais foram alterações visuais (72,7%), vômitos (59,1%) e cefaleia (54,5%). O tempo médio entre o primeiro sintoma e o diagnóstico foi de 3,6 meses, sem correlação com a idade. O intervalo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento, que foi a cirurgia em todos os casos, foi de 2,3 dias. O intervalo até a radioterapia foi de 1,8 anos, maior em crianças  $\leq 3$  anos (4,2 anos), com correlação negativa significativa entre idade ao diagnóstico e tempo até a radioterapia ( $p=0,006$ ). Derivação ventrículo-peritoneal foi usada em 40,9% dos casos, e interferon, em 27,3%. Todos os pacientes foram submetidos a ressecções parciais, com média de duas cirurgias e três internações antes da radioterapia. A técnica radioterápica mais comum foi VMAT (63,6%), com dose média de 52,2 Gy. A maioria dos pacientes (95,5%) já apresentavam sequelas antes da radioterapia, sendo as mais frequentes: déficits visuais (47,6%), alterações nas dosagens hormonais (33,3%), pan-hipopituitarismo (28,6%), convulsões (23,8%) e diabetes insipidus (19,0%). **Conclusão:** Conclui-se que o craniofaringioma infantil tem início precoce, com predomínio de sintomas visuais e de hipertensão intracraniana. A maioria dos pacientes foi submetida a múltiplas cirurgias antes da radioterapia, iniciada tardiamente, especialmente em crianças menores. Embora essa conduta buscasse reduzir a toxicidade, essa estratégia pode não ser a mais adequada, já que a grande maioria dos pacientes apresentavam sequelas, sobretudo visuais e endócrinas, no momento da radioterapia.

Palavras-chave: craniofaringioma; crianças; adolescentes; radioterapia.



## ABSTRACT

RICARDO, Helder Yannick Rodrigues. **Craniopharyngioma in childhood and adolescence:** a clinical-epidemiological analysis and 10-year experience in a reference center. Final Course Work (Fellowship Course in Radiation Oncology) — National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

**Introduction:** Craniopharyngioma accounts for 5 to 10% of brain tumors in childhood, being most frequent between 5 and 14 years of age. Located in the sellar/suprasellar region, it affects critical structures such as the pituitary gland, optic chiasm and hypothalamus. Although benign, it can compromise survival and cause serious sequelae, mainly visual and endocrine. Treatment is challenging due to its deep location, difficult surgical access, aggressive growth and high recurrence rate. The objective of this study is to analyze the clinical and epidemiological profile of the disease in children treated with radiotherapy. **Method:** Cross-sectional study including 22 children and adolescents, aged up to 18 years, treated with radiotherapy at the National Cancer Institute (INCA) - Brazil, from January 2012 to December 2021. **Results:** Most patients were female (59.1%) and white (59.1%). The mean age at diagnosis was 6.4 years, with a predominance between 4-7 years (33.3%), and the mean age at radiotherapy was 9.6 years. The main initial symptoms were visual changes (72.7%), vomiting (59.1%), and headache (54.5%). The mean time between the first symptom and diagnosis was 3.6 months, with no correlation with age. The interval between diagnosis and the first treatment, which was surgery in all cases, was 2.3 days. The interval to radiotherapy was 1.8 years, longer in children  $\leq 3$  years (4.2 years), with a significant negative correlation between age at diagnosis and time to radiotherapy ( $p=0.006$ ). Ventriculoperitoneal shunt was used in 40.9% of cases, and interferon in 27.3%. All patients underwent partial resections, with an average of two surgeries and three hospitalizations before radiotherapy. The most common radiotherapy technique was VMAT (63.6%), with a mean dose of 52.2 Gy. Most patients (95.5%) already had sequelae before radiotherapy, the most frequent being: visual deficits (47.6%), changes in hormone dosages (33.3%), panhypopituitarism (28.6%), seizures (23.8%) and diabetes insipidus (19.0%). **Conclusion:** It is concluded that infantile craniopharyngioma has an early onset, with a predominance of visual symptoms and intracranial hypertension. Most patients underwent multiple surgeries before radiotherapy, which was initiated late, especially in younger children. Although this approach sought to reduce toxicity, this strategy may not be the most appropriate, since the vast majority of patients presented sequelae, especially visual and endocrine, at the time of radiotherapy.

Keywords: craniopharyngioma; children; adolescents; radiotherapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Classificação de Yasargil	16
Figura 2 — Classificação de Morisako	17
Gráfico 1 — Pacientes tratados com radioterapia por ano de observação	25
Gráfico 2 — Distribuição dos pacientes por municípios	26
Gráfico 3 — Frequência por faixa etária ao diagnóstico	27
Gráfico 4 — Faixa etária ao diagnóstico de acordo com o sexo	27
Gráfico 5 — Frequência por faixa etária no momento da radioterapia	28
Gráfico 6 — Tempo para diagnóstico de acordo com a idade ao diagnóstico	29
Gráfico 7 — Intervalo entre o diagnóstico e a radioterapia, de acordo com a idade ao diagnóstico	32
Gráfico 8 — Técnicas de Radioterapia ao longo dos 10 anos de observação	33

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 — Sinais e sintomas na apresentação	29
Tabela 2 — Sinais e sintomas de acordo com a faixa etária ao diagnóstico	30
Tabela 3 — Características radiológicas dos tumores	31
Tabela 4 — Sequelas prévias à radioterapia	35
Tabela 5 — Sequelas de acordo com a faixa etária ao diagnóstico	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

2DRT	Radioterapia Bidimensional
3D-CPT	Terapia de Prótons Conformacional Tridimensional
3D-CRT	Radioterapia Conformacional Tridimensional
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
BQT	Braquiterapia
BRAF	Proteína quinase B-RAF
CTNNB1	Beta-catenina
cGY	Centigray
EBRT	Radioterapia Externa
EET	Endoscópica Endonasal Transesfenoidal
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
GTV	Volume Tumoral Grosseiro
Gy	Gray
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INFa	Interferon Alfa
IMPT	Terapia de Prótons com Intensidade Modulada
IMRT	Radioterapia com Intensidade Modulada
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MEK	Proteína Quinase MEK
OARs	Órgãos em Risco
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORR	Taxa de Resposta Objetiva
PIC	Pressão Intracraniana
PTV	Volume Alvo de Planejamento
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida Global

SLR	Sobrevida Livre de Recorrência
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SNC	Sistema Nervoso Central
SRS	Radiocirurgia Estereotáxica
T1	Tempo de Relaxação Longitudinal (RM)
T2	Tempo de Relaxação Transversal (RM)
T4	Tiroxina
TC	Tomografia Computadorizada
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VMAT	Terapia de Arco Volumétrico Modulado
WTN	Via de Sinalização

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b><i>DESCRIÇÃO DO ESTUDO .....</i></b>	<b>4</b>
<b>2.2</b>	<b><i>VARIÁVEIS ESTUDADAS.....</i></b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b><i>ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</i></b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b><i>CONTEXTUALIZAÇÃO DO CRANIOFARINGIOMA.....</i></b>	<b>6</b>
<b>3.2</b>	<b><i>ETIOLOGIA E PATOLOGIA.....</i></b>	<b>7</b>
<b>3.3</b>	<b><i>HISTÓRIA NATURAL E APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....</i></b>	<b>9</b>
3.3.1	Sintomas Hipertensivos .....	10
3.3.2	Sintomas Visuais .....	10
3.3.3	Alterações Endócrinas.....	10
<b>3.4</b>	<b><i>AVALIAÇÃO .....</i></b>	<b>11</b>
3.4.1	Exames de Imagem.....	11
3.4.2	Exame Visual.....	13
3.4.3	Avaliação Endócrina .....	13
<b>3.5</b>	<b><i>MANEJO TERAPÊUTICO .....</i></b>	<b>14</b>
3.5.1	Cuidados Pré-Cirúrgicos.....	14
3.5.2	Cirurgia .....	14
3.5.3	Cuidados Pós-Cirúrgicos .....	17
3.5.4	Radioterapia (RT) .....	18
3.5.5	Radiocirurgia Estereotáxica (SRS) .....	20
3.5.6	Protonterapia .....	21
3.5.7	Terapia Intracística.....	22
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>

<b>4.1</b>	<b>CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES .....</b>	<b>26</b>
<b>4.3</b>	<b>CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DO TUMOR NO MOMENTO DA RADIOTERAPIA.....</b>	<b>30</b>
<b>4.4</b>	<b>TEMPO PARA DIAGNÓSTICO E PARA INÍCIO DE TRATAMENTO .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5</b>	<b>TRATAMENTOS REALIZADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>4.6</b>	<b>SEQUELAS PRÉVIAS À RADIOTERAPIA .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC) configuram os tumores sólidos mais comuns na infância e constituem a principal causa de morte relacionada ao câncer nesse grupo etário. Sua incidência é de aproximadamente 5,65 por 100 mil crianças entre 0 e 14 anos e 6,19 por 100 mil em adolescentes de 15 a 19 anos (Magalhães *et al.*, 2023).

No Brasil, segundo dados recentes do INCA, os tumores de SNC correspondem à segunda malignidade mais comum na infância. Seu percentual é de cerca de 20% de todas as neoplasias pediátricas, tendo seu pico de 1 a 4 anos. (INCA, 2023).

Os craniofaringiomas são tumores benignos raros, que representam aproximadamente 1 a 3% de todos os tumores cerebrais em crianças. Têm origem epitelial, originando-se dos remanescentes da bolsa de Rathke ao nível da região selar. São tumores extra-axiais bem circunscritos e encapsulados, muitas vezes de apresentação mista, com componente sólido-cístico. O tumor apresenta um padrão interdigitante de adesão a estruturas neurológicas adjacentes, incluindo o quiasma óptico, os principais vasos do Polígono de Willis, o *tuber cinereum* e o hipotálamo. (Walker *et al.*, 2004; Müller *et al.*, 2014).

A abordagem terapêutica desse tumor tem desafiado os profissionais há séculos. Até a década de 1990 as cirurgias para craniofaringioma eram procedimentos complexos e arriscados, marcados por limitações tecnológicas e desafios significativos. Embora benigno, o craniofaringioma está localizado em uma região crítica do cérebro, próxima a estruturas vitais como o hipotálamo, a hipófise e os nervos ópticos. A falta de técnicas avançadas de imagem e de abordagens cirúrgicas menos invasivas tornava esses procedimentos particularmente desafiadores.

Nesse período, a craniotomia era o método padrão para acessar o tumor. No entanto, a visibilidade do campo cirúrgico era limitada e os cirurgiões dependiam principalmente de microscópios cirúrgicos, que não ofereciam a precisão necessária para evitar danos às estruturas adjacentes (Yasargil *et al.*, 1990). A falta de técnicas endoscópicas e de instrumentação refinada aumentava os riscos de complicações.

A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução ainda não estavam amplamente disponíveis nessa época, o que limitava a capacidade dos cirurgiões de visualizar a anatomia do tumor e suas relações com as



estruturas circundantes. Isso resultava em taxas mais altas de remoção incompleta do tumor, ou de danos a áreas críticas (Hoffman, 1994).

Os avanços na neuroimagem (RM e TC), nas técnicas microcirúrgicas e no desenvolvimento de abordagens endoscópicas transformaram o tratamento do craniofaringioma. A cirurgia endoscópica transesfenoidal, por exemplo, permitiu um acesso menos invasivo ao tumor, reduzindo os riscos de complicações. Além disso, a RT se tornou mais precisa com o advento da radiocirurgia estereotáxica.

Um marco histórico na neuro-oncologia pediátrica ocorreu em 2007, quando uma neurocirurgiã francesa, Stéphanie Puget e seus colaboradores, propuseram uma classificação baseada em critérios de imagem pré-operatória (RM) e avaliação intraoperatória. Essa classificação revolucionou a abordagem cirúrgica dos craniofaringiomas, especialmente em crianças. Esse sistema classifica os tumores de acordo com o grau de envolvimento hipotalâmico, permitindo estratificar o risco de complicações e planejar previamente a extensão da ressecção cirúrgica. Antes dessa classificação, a cirurgia radical era frequentemente priorizada, mas associada a altas taxas de morbidade, como obesidade grave, disfunção hormonal e alterações neurocognitivas devido a lesões no hipotálamo (Puget *et al.*, 2007).

A classificação de Puget *et al.*, (2007) divide os craniofaringiomas em:

- **Grau 0:** Sem envolvimento hipotalâmico;
- **Grau 1:** Tumor em contato ou distorcendo o hipotálamo, mas sem invasão;
- **Grau 2:** Tumor infiltrando o hipotálamo.

Essa estratificação, permitiu aos cirurgiões adotarem uma abordagem orientada para a preservação funcional equilibrando a necessidade de controle tumoral com a preservação da função neurológica. Para tumores Grau 2, por exemplo, a ressecção radical foi substituída por estratégias conservadoras como descompressão e RT adjuvante, reduzindo assim danos irreversíveis ao hipotálamo (Müller *et al.*, 2014). Estudos demonstraram que essa abordagem reduziu drasticamente a incidência de síndrome hipotalâmica de 50% para menos de 10% em alguns centros e melhorou a qualidade de vida dos pacientes (Sainte-Rose *et al.*, 2005). Além disso, a classificação facilitou a padronização de condutas entre equipes multidisciplinares, integrando neurocirurgiões, endocrinologistas e radio-oncologistas no manejo desses tumores (Puget *et al.*, 2016).

Até há poucos anos, o conhecimento limitado acerca da natureza molecular da doença limitou o desenvolvimento de terapias alvos. Histologicamente, são reconhecidos dois tipos de craniofaringioma, o adamantinomatoso, mais comum em crianças, e o papilar, mais comum em adultos. Porém, essa diferenciação não teve impacto terapêutico imediato. Um estudo genético identificou a presença de mutação BRAF V600E em 94% dos tumores papilares, e 96% dos tumores adamantinomatosos apresentam mutações em  $\beta$ -catenina (gene *CTNNB1*), estabelecendo assim as bases moleculares para esses subtipos. Essa descoberta, aliada às taxas de resposta dos recém-desenvolvidos inibidores de BRAF e MEK em tumores com mutação BRAF V600E, levou ao uso desses inibidores também no craniofaringioma papilar, no entanto, a eficácia e segurança deste tratamento não era conhecida. Assim, um ensaio clínico de fase II, cujos resultados foram recentemente publicados, buscou avaliar esses fatores. O principal *endpoint* avaliado foi a resposta objetiva (*ORR*). Os resultados apresentados no estudo demonstram o potencial benefício do uso de inibidores de BRAF-MEK para o tratamento de craniofaringioma papilar em pacientes adultos e sugere o uso desses inibidores como tratamento inicial para redução da massa tumoral antes da cirurgia e/ou RT de modo a mitigar a agressividade, toxicidade e, conseqüentemente, a morbidade associadas a esses tratamentos (Brastianos *et al.*, 2023).

Não obstante, o comportamento biológico indolente do craniofaringioma, seu tratamento é desafiador, e requer uma abordagem multidisciplinar, no entanto, ainda assistimos um distanciamento descomunal entre as especialidades envolvidas no manejo terapêutico desses pacientes. Por outro lado, existem poucos dados disponíveis sobre características socioeconômicas, demográficas e clínicas de crianças com craniofaringioma no Brasil. Nesse contexto, pretendemos com esse estudo ampliar a compreensão dos profissionais da saúde, frisando principalmente para o manejo multidisciplinar da doença e, contribuir para o desenvolvimento de estratégias de saúde voltadas para a criança e sua família, priorizando não apenas a sobrevida, mas também a qualidade de vida dos pacientes.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO**

Este trabalho é um estudo transversal, onde foram estudados crianças e adolescentes com diagnóstico de craniofaringioma, encaminhados para tratamento com radioterapia no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil.

Foram incluídos no estudo, pacientes com idade até 18 anos incompletos encaminhados de outros serviços de oncologia clínica, públicos ou privados, do Estado do Rio de Janeiro. O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE: 83601618.2.0000.5274).

A amostra consistiu em casos sequenciais de 22 crianças e adolescentes tratados com radioterapia entre os períodos de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. Os dados foram alimentados em planilha por um dos autores, que participou de todos os atendimentos radioterápicos. O banco de dados final foi analisado por outro pesquisador para verificar a consistência e/ou ausência de dados.

### **2.2 VARIÁVEIS ESTUDADAS**

As variáveis foram divididas em:

a) Socioeconômicas e Demográficas: (hospital que encaminhou o paciente, bairro, município, estado da federação, idade ao diagnóstico, idade no momento da radioterapia, sexo, raça, peso, altura, grau de escolaridade da mãe, do pai e da criança, condições de moradia, renda familiar). A variável contínua idade (em meses) foi recodificada em uma variável categórica, agrupada por faixas etárias;

b) Clínicas: queixa principal, quantidade de internações prévias à radioterapia.

c) Período entre o início de sintomas e o diagnóstico; período entre o diagnóstico e a terapia; período entre o diagnóstico e a radioterapia;

d) Tratamentos realizados: cirurgia, extensão da cirurgia, número de cirurgias, DVP, uso de interferon, radioterapia;

e) Sequelas prévias à radioterapia.

Essas variáveis foram naturalmente divididas em categóricas, binárias ou não, e as com características de escala (idade, peso, altura, período entre início de sintomas e diagnóstico, período entre diagnóstico e tratamento, período entre o diagnóstico e a radioterapia, dose total, dose por fração) e aquelas discretas (quantas

internações prévias à radioterapia, quantas cirurgias e quantas aplicações de radioterapia).

As variáveis com múltiplas respostas foram a queixa principal, as reações agudas da radioterapia e as sequelas prévias à radioterapia. Cabe a observação de que cada paciente pode ter tido mais de uma opção em cada item.

### **2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis quantitativas foram expressas por valores absolutos, média, intervalo de confiança e desvio padrão e foram testadas para normalidade com o teste Shapiro-Wilk com o intuito de estabelecer a utilização de testes paramétricos ou não (teste t ou Mann–Whitney U; ANOVA ou teste Kruskal-Wallis). Ainda foram utilizadas as análises de múltiplas respostas para aquelas variáveis com mais de uma opção de resposta para cada paciente.

O Teste de Spearman ou Pearson foi aplicado para verificar correlação entre a idade ao diagnóstico e o intervalo entre o início de sintomas e o diagnóstico e também entre o intervalo entre o diagnóstico e a radioterapia, levando-se em consideração correlações  $> 0,9$  = muito fortes;  $0,7$  a  $0,9$  = forte;  $0,5$  a  $0,7$  = moderada;  $0,3$  a  $0,5$  = fraca;  $0$  a  $0,3$  = insignificante.

Todos os testes foram realizados utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows® Version 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). O nível de significância foi de  $p < 0,05$  e a OR quando no IC 95% não continha o 1.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO CRANIOFARINGIOMA

Os craniofaringiomas são tumores intracranianos disembrionéticos raros de baixa malignidade histológica (grau I da OMS) presumivelmente originários de remanescentes de células epiteliais embrionárias da bolsa de Rathke e do ducto craniofaríngeo (Erdheim, 1904; Burger *et al.*, 2002; Buslei *et al.*, 2016). Sua prevalência é de 1 a 2 por 1000 habitantes por ano, com uma distribuição bimodal em crianças (5 a 14 anos) e adultos (65 a 74 anos), representam cerca de 2% a 5% de todas as neoplasias intracranianas primárias e 5,6% a 13% dos tumores intracranianos em criança. (Garnett *et al.*, 2007; Campanini *et al.*, 2023).

Descrito pela primeira vez em 1857 por Friedrich Albert von Zenker. Em 1904, um jovem patologista vienense Jakob Ederheim, descreveu as características histopatológicas do craniofaringioma, sugerindo que esses tumores surgem de remanescentes embrionários ectodérmicos da boca primitiva ou estomodeu, definindo assim a categoria de tumores que hoje conhecemos como craniofaringioma (Erdheim, 1904). Ele os chamou de tumores do ducto hipofisário, pois ligou a origem dessas lesões à persistência e ao crescimento anormais de remanescentes epiteliais do ducto hipofisário incluindo o infundíbulo (Erdheim, 1904; Pascual *et al.*, 2015). Esses tumores geralmente se desenvolvem a partir da *pars tuberalis* da glândula pituitária, a fina camada de tecido glandular adeno-hipófise que cobre o pedúnculo hipofisário e o infundíbulo (Erdheim, 1904; Castro-Dufourny *et al.*, 2015).

O considerado pai da neurocirurgia moderna, Harvey Williams Cushing, lançou as bases para o tratamento cirúrgico da maioria dos tumores intracranianos com seus trabalhos inovadores sobre adenomas hipofisários, schwannomas acústicos, gliomas e meningiomas. Acima de todos esses tumores, no entanto, havia um tipo aparentemente benigno de lesão supraselar que confundiu Cushing e pela qual ele ficou obcecado ao longo de sua carreira, pois muitas vezes se mostrou intratável. O próprio Cushing cunhou o termo pelo qual esse tipo de tumor é universalmente conhecido hoje, craniofaringioma (Pascual *et al.*, 2018).

De acordo com sua origem embrionética, os craniofaringiomas podem surgir em qualquer local ao longo do curso migratório seguido pela bolsa de Rathke durante o processo de formação da glândula pituitária, desde o teto da boca do embrião até o até o assoalho do III ventrículo (Prabhu & Brown, 2005).

Embora essas lesões normalmente se expandem na região supraselar, muitos craniofaringiomas, no entanto, se desenvolvem inicialmente ao nível do assoalho do III ventrículo ou se estendem para o III ventrículo durante seu crescimento (Pascual *et al.*, 2004; Pascual *et al.*, 2008).

Esses craniofaringiomas envolvendo o assoalho do III ventrículo e o terceiro ventrículo propriamente dito, constituem as categorias topográficas que causarão as distorções anatômicas mais graves e o comprometimento funcional do hipotálamo (Pascual *et al.*, 2008; Pascual *et al.*, 2010).

### 3.2 ETIOLOGIA E PATOLOGIA

A patogênese do craniofaringioma não está completamente elucidada, no entanto, existem duas teorias reconhecidas sobre o desenvolvimento do craniofaringioma: a teoria embrionária e a teoria metaplásica. Ambas se relacionam com os dois subtipos histológicos de craniofaringiomas, ou seja, craniofaringioma adamantinomatoso e craniofaringioma papilar (Müller *et al.*, 2019).

A teoria embrionária está relacionada ao desenvolvimento do craniofaringioma, que é um subtipo mais comum e pode afetar todas as faixas etárias, mas afeta predominantemente indivíduos jovens durante as duas primeiras décadas de vida. Apresenta semelhança com o adamantinoma da mandíbula e com o cisto odontogênico calcificante, levantando a possibilidade desta variante surgir potencialmente de remanescentes embrionários do órgão do esmalte. Durante a embriogênese, há uma bolsa externa do teto ectodérmico do estomodeu. Essa bolsa externa, conhecida como bolsa de Rathke, se estende cranialmente em direção ao assoalho do diencefalo para formar posteriormente a adeno-hipófise ou glândula pituitária anterior. Ao migrar cranialmente, sua extensão forma o ducto craniofaríngeo, que posteriormente evolui. Em algumas ocasiões, a involução não é total, e remanescentes de células ectodérmicas podem estar presentes. Essas células embrionárias proliferaram ao redor da extensão do ducto craniofaríngeo e geram o tumor. Macroscopicamente, apresentam componentes císticos e/ou sólidos, detritos necróticos, tecido fibroso e calcificação, o que é particularmente comum em crianças (referido em até 94% nesta faixa etária).

Curiosamente, tem sido reportada a formação óssea ou o desenvolvimento de dentes no interior do tumor. Os cistos podem ser multiloculados e conter líquido que

varia desde “óleo de máquina” a fluido brilhante carregado de colesterol, que consiste principalmente em células epiteliais escamosas descamadas, ricas em lipídios de membrana e queratina do citoesqueleto. A cor do fluido é o resultado dos produtos sanguíneos em suspensão, das proteínas e dos cristais de colesterol. As suas margens são nítidas e irregulares, fundindo-se frequentemente numa zona periférica de gliose reativa densa, com abundante formação de fibras de Rosenthal (constituídas por massas irregulares de depósitos granulares dentro de processos astrocíticos) no tecido cerebral circundante e nas estruturas vasculares, que podem ser facilmente confundidas com um glioma.

Os padrões histológicos do craniofaringioma adamantinomatoso incluem lâminas, verticilos nodulares, trabéculas anastomosadas intrincadas e “folhas de trevo”, bem como cistos revestidos por um epitélio atenuado. O epitélio é composto por uma distinta camada basal de pequenas células com núcleos de coloração escura e pouco citoplasma (semelhante às células basais da epiderme da pele), acima deste existe uma camada intermédia de espessura variável composta por agregados soltos de células estreladas (denominado retículo estrelado), cujos prolongamentos atravessam espaços intercelulares vazios, e uma camada superior voltada para o lúmen do quisto com células escamosas abruptamente aumentadas, achatadas e queratinizadas em placas planas (Karavitaki, 2006; Campanini *et al.*, 2023).

A mutação somática no *CTNNB1* é proposta como responsável pelo desenvolvimento do craniofaringioma adamantinomatoso. A mutação *CTNNB1* é uma mutação pontual no exon 3 que leva ao excesso de proteína  $\beta$ -catenina, ativando assim a via de sinalização WNT, levando à proliferação celular, invasão e desenvolvimento do tumor (Torres *et al.*, 2023).

A teoria metaplásica está relacionada ao desenvolvimento do craniofaringioma papilar, esse subtipo com exceção de casos pediátricos raros (representando até 2% nesta faixa etária), foi descrito quase exclusivamente em populações adultas. A sua estrutura celular assemelha-se à mucosa orofaríngea e, embora a sua origem permaneça obscura, pode representar o extremo de um espectro de diferenciação dentro de um único grupo de tumores. As células adeno-hipofisárias da *pars tuberalis* podem sofrer metaplasia e resultar na formação de ninhos de células escamosas, que proliferam ainda mais e levam ao surgimento da lesão primária.

A variedade papilar, com exceção de casos pediátricos raros representando até 2% nesta faixa etária, foi descrita quase exclusivamente em populações adultas.

A sua estrutura celular assemelha-se à mucosa orofaríngea e, embora a sua origem permaneça obscura, pode representar o extremo de um espectro de diferenciação dentro de um único grupo de tumores. Macroscopicamente, tende a ser sólido ou misturado com componentes císticos e sólidos. A calcificação é rara e o conteúdo do cisto, em contraste com o subtipo adamantinomatoso, é geralmente viscoso e amarelo. É geralmente bem circunscrito e a infiltração do tecido cerebral adjacente pelo epitélio neoplásico é menos frequente do que no tipo adamantinomatoso ou ausente. Microscopicamente, é composto por epitélio escamoso maduro formando pseudopapilas e por um estroma fibrovascular anastomosado, sem a presença de paliçada periférica de células ou reticulina estrelada. (Karavitaki, 2006; Campanini *et al.*, 2023).

A mutação somática em BRAF foi associada ao craniofaringioma papilar. O BRAF ativa as vias da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que geralmente são reguladas positivamente no câncer (Torres *et al.*, 2023).

### **3.3 HISTÓRIA NATURAL E APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Os sintomas do craniofaringioma se desenvolvem de maneira insidiosa, e geralmente há um atraso no diagnóstico devido ao seu comportamento biológico indolente, portanto, geralmente os pacientes são diagnosticados tardiamente, quando já apresentam sintomas compressivos.

Pela proximidade anatômica de estruturas nobres do cérebro como vias ópticas, parênquima cerebral, sistema ventricular, grandes vasos e eixo hipotálamo-hipofisário, os pacientes se predispõem a múltiplas manifestações clínicas, no entanto, a investigação diagnóstica de craniofaringioma se inicia por uma tríade sintomática clássica, sintomas hipertensivos, oftalmológicos e endocrinológicos.

Outras apresentações menos comuns ou raras incluem déficits motores, como a mono ou hemiparesia/plegia, convulsões, sintomas psiquiátricos, como labilidade emocional, alucinações, delírios paranoicos, distúrbios autonômicos, puberdade precoce, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, meningite química devido à ruptura espontânea de cisto, perda auditiva, anosmia, obstrução nasal, epistaxe, fotofobia, síndrome de Weber (paralisia do III nervo craniano ipsilateral com hemiplegia contralateral devido a infarto do mesencéfalo) e a síndrome de Wallenberg (sinais devido a oclusão da artéria cerebelar inferior posterior). Na



infância, tumores relacionados ao eixo hipotálamo-hipofisário afetam não somente o desenvolvimento neurocognitivo, mas também o desenvolvimento corporal. (Karavitaki, 2006). A gravidade da doença é determinada pelo tamanho, localização e pelo potencial de crescimento do tumor.

### **3.3.1 Sintomas Hipertensivos**

Cefaleia é relatada em aproximadamente 50% dos pacientes, pode ser devido ao aumento da pressão intracraniana (PIC), associada a náusea e vômito ou irritação meníngea pelo fluido cístico (Torres *et al.*, 2023).

### **3.3.2 Sintomas Visuais**

Cerca de 60% a 85% dos pacientes com craniofaringiomas apresentarão sintomas visuais. A principal causa é o comprometimento visual por infiltração direta e/ou compressão extrínseca da via óptica.

Os danos nessa via geralmente se manifestam como diminuição da acuidade visual, defeitos do campo visual, tipicamente hemianopsia bitemporal e/ou respostas pupilares anormais.

O aumento da PIC como resultado do efeito obstrutivo da massa do tumor pode levar a papiledema com atrofia óptica subsequente e perda permanente da visão como complicações potenciais. Além disso, intervenções terapêuticas, como ressecção de tumores ou RT pós-cirúrgica, podem levar a uma perda visual adicional. Em particular, a ressecção total grosseira do tumor tem um alto risco de perda visual como resultado de danos diretos às estruturas visuais ou à interrupção de sua vascularização (Nuijts *et al.*, 2020).

### **3.3.3 Alterações Endócrinas**

No momento da apresentação inicial, aproximadamente 40 a 87% dos pacientes apresentam pelo menos um déficit hormonal. Dependendo da área anatômica específica danificada ao longo do eixo hipofisário-hipotalâmico, os craniofaringiomas podem produzir três conjuntos diferentes de manifestações clínicas que podem ser agrupadas em três síndromes principais: (1) *síndrome pituitária*, que inclui o pan-hipopituitarismo causado pelo bloqueio do tumor, ao nível dos vasos portais, condicionando a liberação de hormônio hipotalâmicos que regulam a secreção de hormônios hipofisários (GHRH, GnRH, TRH, CRH, somatostatina) (Clarke *et al.*,

2012; Ben-Shlomo & Melmed, 2017; Le Tissier *et al.*, 2017); (2) *síndrome infundíbulo-tuberal*, ocasionado por danos limitados ao *tuber cinéreo* adjacente; e (3) *Síndrome hipotalâmica*, produz lesões das estruturas hipotalâmicas localizadas ao longo das paredes do III ventrículo acima da região infundíbulo-tuberal (Pascual *et al.*, 2010; Castro-Dufourny *et al.*, 2015). Além disso, a diabetes insipidus também é comum nos casos em que o infundíbulo esteja acometido.

Foi postulado que as manifestações clínicas apresentadas podem ser distintas nas diferentes faixas etárias, com os sintomas mais comumente relatados de PIC elevada em crianças pequenas, imaturidade sexual em adolescentes, defeitos do campo visual e características de hipopituitarismo em adultos jovens e de meia-idade e alterações mentais em idosos.

Em uma grande série de pacientes, comparando as manifestações apresentadas entre populações infantis e adultas, além de cefaleia, náuseas/vômitos, papiledema e paralisias do nervo craniano, que eram mais frequentes em crianças (provavelmente associadas às altas taxas de hidrocefalia nessa faixa etária), nenhuma outra diferença no quadro clínico, na duração dos sintomas e nas taxas de déficits endócrinos foi encontrada (Karavitaki, 2006; Castro-Dufourny *et al.*, 2015). É importante ressaltar que os dados sobre as manifestações clínicas devem ser interpretados com cautela, pois são extraídos de estudos retrospectivos e não se baseiam em questionários sistemáticos específicos, mas representam o que foi documentado nas notas médicas dos pacientes.

### **3.4 AVALIAÇÃO**

A avaliação do craniofaringioma requer uma abordagem multiprofissional com avaliação por um neurocirurgião, endocrinologista, radio-oncologista, oncologista pediátrico e oftalmologista, no sentido de potencializar a cura e minimizar as sequelas.

#### **3.4.1 Exames de Imagem**

As ferramentas indispensáveis atualmente para a caracterização neurorradiológica dos craniofaringiomas incluem radiografias simples do crânio, TC, RM e, ocasionalmente, angiografia cerebral. (Karavitaki, 2006).

Antes da introdução da TC, os estudos aéreos e a angiografia carotídea forneciam os melhores meios para determinar a direção e o grau de extensão do

tumor, particularmente em lesões de grandes dimensões, nas quais nem as alterações no tamanho da sela nem a calcificação indicariam o seu tamanho real. As alterações pneumoencefalográficas relevantes incluem o aumento ou deslocamento do sistema ventricular e deformidade das cisternas subaracnóideas vizinhas. Embora as radiografias simples do crânio tenham sido substituídas por técnicas de imagem mais recentes, podem ainda ser úteis em casos de calcificação tumoral, onde a principal alteração é uma sela anormal (alargamento da sua saída, expansão uniforme e encurtamento ou erosão do dorso da sela (Müller, 2014).

A TC é a modalidade ideal para a avaliação da anatomia óssea e detecção de calcificações. É também útil para distinguir os componentes sólidos e císticos. O aspecto dos craniofaringiomas na TC depende da proporção dos componentes sólidos e císticos; são geralmente de atenuação mista, o fluido do cisto tem uma baixa densidade e o meio de contraste realça qualquer porção sólida, bem como a cápsula do cisto (Karavitaki, 2006; D'Anna *et al.*, 2016).

A RM, especialmente após o realce do contraste, é valiosa para a análise topográfica e estrutural destes tumores. Um protocolo típico inclui T2 axial com sequências T1 sagitais e coronais, antes e depois do realce com gadolínio intravenoso (Karavitaki, 2006; D'Anna *et al.*, 2016).

O aspecto do craniofaringioma depende do conteúdo do(s) cisto(s) (colesterol, queratina e hemorragia) e da quantidade de calcificação presente. O sinal de um tumor sólido é iso ou hipointenso em relação ao cérebro nas sequências T1 pré-contraste, mostrando realce após gadolínio, enquanto que é geralmente de hipo ou hiperintensidade mista nas sequências T2. A calcificação é difícil de detectar em estudos de RM, mas se estiver presente uma grande área, pode ser vista como um sinal baixo nas sequências T1 e T2. Raramente, o cálcio pode produzir um sinal elevado em imagens T1 (Karavitaki, 2006; D'Anna *et al.*, 2016).

O componente cístico é geralmente hipointenso em T1 e hiperintenso em sequências T2. A proteína, o colesterol e a metemoglobina podem causar um sinal elevado em imagens T1, enquanto que proteínas muito concentradas, calcificação e vários produtos sanguíneos podem estar associados a um sinal T2 baixo. As imagens ponderadas em T1 pós-contraste demonstram a fina orla periférica do quisto que realça o contraste. Curiosamente, pode estar presente edema no parênquima cerebral adjacente, representando uma reação ao próprio craniofaringioma ou uma perturbação focal no fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) que se espalha ao longo

das vias visuais, fornecendo um achado de RM útil para distinguir craniofaringiomas de outros tumores parasselares comuns (Karavitaki, 2006; D'Anna *et al.*, 2016).

### **3.4.2 Exame Visual**

As sequelas irreversíveis do tumor e o respectivo tratamento podem causar comprometimento grave e diminuição da qualidade de vida. A visão dos pacientes com craniofaringioma pode ser severamente afetada. A disfunção visual e a qualidade de vida relacionada à visão prejudicada podem não ser detectadas ou rastreadas em crianças com craniofaringioma por muitas razões, incluindo dificuldade no exame e falta de consciência.

A detecção precoce de anormalidades visuais requer a referência atempada a um oftalmologista para exame oftalmológico. Inúmeras séries já demonstraram a importância do exame oftalmológico em crianças com tumor cerebral no momento do diagnóstico e durante o seguimento. Os danos na via óptica manifestam-se geralmente como diminuição da acuidade visual, defeitos no campo visual, hemianopsia bitemporal e/ou respostas pupilares anormais. A maioria dos estudos não reportou os métodos utilizados para os testes oftalmológicos. Portanto, não existem dados para comparar a viabilidade dos métodos de teste nas diferentes faixas etárias. Os principais estudos incluem campimetria, avaliação da acuidade visual, fundoscopia, exame ortóptico, potenciais evocados visuais, TC de coerência óptica para avaliar danos às fibras nervosas da retina (Peragallo, 2019; Nuijts, *et al.*, 2020).

### **3.4.3 Avaliação Endócrina**

Todos os pacientes devem ser avaliados quanto a deficiências hormonais. Os exames laboratoriais devem incluir cortisol matinal em jejum, ACTH, TSH, T4 livre, hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol (mulheres), testosterona (homens), GH, fator de crescimento semelhante à insulina-1, prolactina, sódio sérico, densidade específica e osmolalidade da urina. Testes dinâmicos como teste de estimulação de cosintropina podem ser realizados em pacientes selecionados nos quais o cortisol matinal é ambíguo ou indeterminado (Nashi *et al.*, 2024).

### 3.5 MANEJO TERAPÊUTICO

O tratamento do craniofaringioma após séculos de experiência e avanços tecnológicos relevantes, permanece desafiador, devido a fatores inerentes à sua localização anatômica, grau de invasão e proximidade de estruturas neurovasculares adjacentes. Múltiplas modalidades podem ser implementadas no tratamento do craniofaringioma, incluindo cirurgia, RT e terapia intracística. A escolha do tratamento, tipo de cirurgia e sua extensão deve adotar estratégias personalizadas para cada paciente. A idade do paciente, comorbidades subjacentes, localização do tumor, tipo e grau de invasão e, finalmente, a experiência do neurocirurgião devem ser considerados ao decidir a estratégia de tratamento. Até ao momento não há consenso sobre o melhor regime de tratamento.

#### 3.5.1 Cuidados Pré-Cirúrgicos

No caso de deficiência hormonal prévia, especificamente insuficiência adrenal secundária, e hipotireoidismo devem ser tratados com glicocorticoide e reposição de hormônio tireoidiano antes da cirurgia. A reposição de glicocorticoide é feita com hidrocortisona 20 a 30 mg em 2 a 3 doses divididas ou prednisona de 5 a 10 mg em dose única ou dividida. Levotiroxina é a melhor maneira de repor a deficiência de hormônio tireoidiano. Pode ser necessária uma derivação temporária ou permanente para drenar o LCR para tratamento de hidrocefalia (Torres *et al.*, 2023).

#### 3.5.2 Cirurgia

A intervenção cirúrgica é a principal modalidade de tratamento, e está indicada para confirmar o diagnóstico histológico, nos casos de tumores que causam déficits neurológicos, disfunção pituitária e hidrocefalia. As abordagens cirúrgicas mais comuns são endoscópica endonasal transesfenoidal (EET) ou transcraniana, dependendo da localização do craniofaringioma. A extensão da ressecção é uma questão de debate. A ressecção total grosseira tem sido associada a uma incidência aumentada de déficits pós-cirúrgicos, sem alteração nas taxas de recorrência. Vários sistemas de classificação foram desenvolvidos de acordo com a localização anatômica, nas características e sua relação com as estruturas circundantes. O racional para decidir sobre a melhor modalidade da cirurgia é baseado naquele que prevê os melhores resultados funcionais, a extensão da ressecção e as taxas de

recidiva. Isto permitiria ao neurocirurgião selecionar a abordagem que proporciona o melhor resultado. A primeira classificação foi proposta em 1990 por Gazi Yasargil com base na sua experiência microcirúrgica com mais de 100 pacientes com craniofaringioma. O seu sistema de classificação baseava-se na relação do tumor com as estruturas anatómicas circundantes, as principais das quais eram o diafragma da sela, o *túber cinéreo*/pavimento do III ventrículo e o III ventrículo/hipotálamo. O principal desafio durante esta época era o diagnóstico por imagem pré-operatório para compreender as relações do tumor com estas estruturas, pois a RM era uma tecnologia relativamente nova na época (Yasargil *et al.*, 1990; Magill *et al.*, 2021).

A classificação foi proposta por Yasargil *et al.* (1990) e é amplamente usada para auxiliar na abordagem cirúrgica e no prognóstico desses tumores. A classificação divide os tumores nos seguintes tipos:

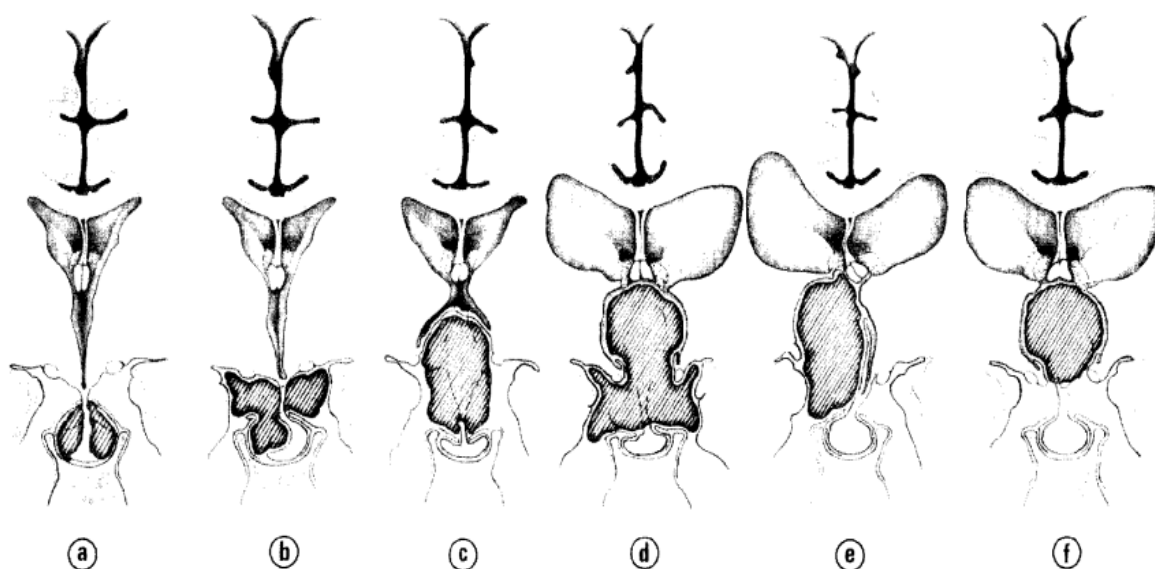
- **Tipo a:** Intrasselares, infradiafragmáticos
- **Tipo b:** Intra e suprasselares, infra e supradiafragmáticos
- **Tipo c:** Supradiafragmáticos, paraquiasmáticos, extraventriculares
- **Tipo d:** Intra e extraventriculares
- **Tipo e:** Paraventricular em respeito ao III ventrículo
- **Tipo f:** Puramente intraventricular

Cada tipo tem implicações distintas para o tratamento e o prognóstico, e a escolha da abordagem cirúrgica depende da localização do tumor e das estruturas envolvidas (Figura 1).

No final da década de 1990 e início da década de 2000, os avanços na endoscopia e a melhora na instrumentação estimularam o desenvolvimento de abordagens endonasais expandidas. O desenvolvimento do retalho septal nasal vascularizado proporcionou uma melhoria necessária nas técnicas de reconstrução que tinham sido prejudicadas por fístulas liquóricas pós-operatórias, e permitiu que a abordagem endonasal expandida fosse considerada para craniofaringioma que se estendiam supradiafragmaticamente e até mesmo até ao III ventrículo. À medida que a abordagem endonasal amadureceu e se tornou eficaz para o tratamento de lesões que se estendiam para além da sela, foi necessário um novo sistema de classificação para dar conta do acesso cirúrgico alargado. Com o ascender da curva de aprendizado percebeu-se que a quantidade de exposição adicional necessária para aceder a um tumor era determinada pela relação entre o tumor e o infundíbulo, o que levou Kassam

*et al.* a desenvolverem um esquema de classificação que pode ser utilizado para adaptar a abordagem endonasal à ressecção de craniofaringiomas. Como o eixo da abordagem endonasal é paralelo ao infundíbulo, trabalhando abaixo do quiasma óptico, a posição do quiasma em relação à sela tornou-se menos importante do que quando se trata de uma abordagem transcraniana (Magill *et al.*, 2021).

**Figura 1** — Classificação de Yasargil



Fonte: Yasargil *et al.*, 1990

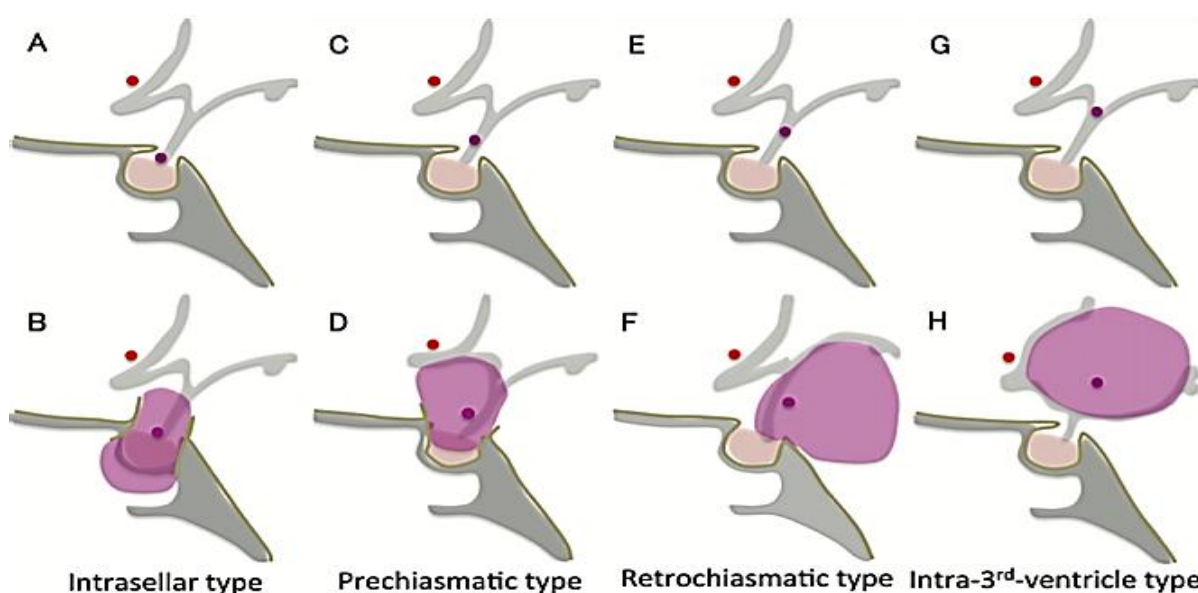
Kassam *et al.* (2008) descreveram um sistema de classificação baseado no infundíbulo para criar estratégias para a abordagem cirúrgica nos seguintes tipos:

- Tipo 0: Sub/infradiagmático
- Tipo I: Pré-infundibular
- Tipo II: Transinfundibular
- Tipo III: Retroinfundibular
- Tipo IV: Puramente intraventricular

A EET pode ser feita em todos os tipos, exceto o tipo IV. Os tumores isolados do III ventrículo são melhor abordados com craniotomia e abordagens transcalosas, transcorticais ou transventriculares. A EET deve ser evitada em tumores muito grandes, principalmente sólidos com calcificação e invasividade vascular.

Já Morisako *et al.*, (2016) desenvolveram uma estratégia cirúrgica que foi baseada em uma subclassificação anatômica dos craniofaringiomas com base em sua localização, origem e padrão de crescimento. Essa classificação é útil para neurocirurgiões, pois ajuda a prever a dificuldade da ressecção completa do tumor e os riscos associados à cirurgia, como danos ao quiasma óptico ou ao hipotálamo. Os 4 grupos definidos no esquema de classificação e usados para escolher a abordagem de tratamento apropriada estão demonstrados na figura 2.

**Figura 2** — Classificação de Morisako



(A e B) Tipo intrasselar; (C e D) Tipo pré-quiasmático; (E F) Tipo retroquiasmático; (G e H) Tipo intraterceiro ventrículo. Os pontos vermelhos indicam a artéria comunicante anterior e os pontos roxos indicam a origem do tumor.

Fonte: Morisako *et al.*, 2016.

### 3.5.3 Cuidados Pós-Cirúrgicos

O monitoramento neurológico rigoroso dos pacientes após a cirurgia é imprescindível para obtenção dos melhores resultados.

O gerenciamento da deficiência hormonal é crucial após a cirurgia. Esteroides em dose alta podem ser necessários em pacientes em cuidados pós-operatório imediatos, dependendo do tipo de cirurgia e da avaliação hormonal pré-cirúrgica. O monitoramento hormonal cuidadoso, verificando os níveis de cortisol matinal pós-operatório, pode decidir a duração do tratamento com glicocorticoides. O monitoramento do sódio e da osmolaridade da urina é importante para monitorar o



desenvolvimento da diabetes insípida. O hormônio tireoidiano deve ser avaliado em 1 a 2 semanas após a cirurgia. O hormônio sexual e o GH podem ser avaliados em 3 meses de pós-operatório. A reposição hormonal da hipófise anterior varia de caso para caso (Torres *et al.*, 2023).

#### **3.5.4 Radioterapia (RT)**

A RT começou a ser usada para tratamento de craniofaringioma no início do século XX. Os primeiros resultados da irradiação de pacientes com craniofaringioma publicados em 1937 foram insatisfatórios e os autores concluíram que tumores que ocorrem no pedúnculo pituitário podem ser resistentes à exposição à radiação. No entanto, já em 1950 Love *et al.* receberam bons resultados de irradiação após ressecção parcial do tumor. A RT tem um longo historial de sucesso no tratamento do craniofaringioma e existe uma série de referências publicadas sobre o controlo da doença que relatam elevadas taxas de controlo local do tumor com seguimento a longo prazo. As séries institucionais destacam a excelente taxa de controle tumoral e o espectro de efeitos secundários que podem surgir com a RT a longo prazo. RT (Savateev *et al.*, 2017).

A RT é parte integrante e indispensável do complexo tratamento do craniofaringioma após ressecção cirúrgica para os casos de tumores residuais ou recorrentes, e como monoterapia em casos de alto risco de complicações cirúrgicas.

Antes da disponibilidade de imagens modernas e aceleradores lineares, a radiação era dirigida à sela túrcica para tumores não calcificados, ou para calcificações para além da sela túrcica com técnicas 2DRT baseado em campos laterolaterais paralelos e RT de baixa energia. Esta técnica tratou os tumores em detrimento da administração de uma dose elevada nos lobos temporais. Como as doses tumorais variaram entre 5000 a 6000 cGy, os pontos críticos nos lobos temporais excederam as doses associadas à necrose do tecido cerebral (5000 cGy). Numa destas séries, o resultado funcional prejudicado (dependência parcial ou total) aumentou de 14% para 34%, e as funções visuais e neurológicas foram afetadas em 34% e 40%, respetivamente. Existem diferentes modalidades como RT externa (EBRT), terapia com feixe de prótons, SRS e braquiterapia (BQT). O racional para o uso da RT e os potenciais efeitos secundários incluem o controlo da doença a longo prazo com morbilidade limitada em doentes adequadamente selecionados, compreendendo a contribuição do tumor e da cirurgia para esta última. Doses

específicas foram designadas para cada modalidade de radiação. Vários relatórios sugeriram diminuição da mortalidade com morbidade ligeiramente reduzida após à RT (Varlotto *et al.*, 2015; Merchant & Kortmann, 2018).

O advento da RT conformacional permitiu um melhor controle sobre a dose entregue a estruturas críticas, diminuindo o risco de efeitos adversos associados. Uma vez estabelecida a indicação clínica para RT, a preparação para o tratamento inclui uma máscara termoplástica de cabeça e uma TC de crânio na posição de tratamento com um registo preciso de uma RM de crânio recente para posterior fusão. O passo seguinte no planejamento do tratamento com radiação é estimar a quantidade de radiação que chega aos órgãos de risco (OARs). Posteriormente, a técnica ideal de irradiação é selecionada, como 3D-CRT (*Three-Dimensional Conformal Radiation therapy*), IMRT (*Intensity Modulated Radiation therapy*) ou ainda o VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*). Portanto, essas são as principais técnicas de RT usadas para o tratamento dos tumores cerebrais. O radio-oncologista e o físico médico avaliam uma infinidade de fatores relacionados ao tumor como volume, tamanho, forma, proximidade e contato com estruturas críticas, regime de fracionamento (fracionamento padrão, hipofracionamento, SRS), vários parâmetros radiobiológicos, físicos e geométricos para definição da melhor técnica para cada caso.

A dose total ideal, ou os protocolos de fracionamento não estão completamente estabelecidos devido à inexistência de ensaios clínicos randomizados comparativos. Todavia, Regine & Kramer (1992), numa série com crianças irradiadas no pós-operatório, verificaram que a recidiva se desenvolveu em 50% das que receberam doses não superiores a 5400 cGy e 15% das que tinham doses acima de 5400 cGy. Varlotto *et al.* (2002), numa série de mais de vinte pacientes, não observaram qualquer falha local com uma dose total de pelo menos 6000 cGy. Embora a dose total não seja consensual, grande parte dos protocolos institucionais e da literatura refere que a sobrevida livre de recorrência (SLR) em 5 anos é superior a 90% com doses totais entre 5000 e 5400 cGy, com frações diárias de 180 cGy. Dose adequada, aliada ao uso de RT guiada por imagem (IGRT), com correções diárias de *setup* é considerado o padrão ouro para esses pacientes. Doses superiores a 60 Gy não são utilizadas, uma vez que o risco de toxicidade pela radiação em vias ópticas e de radionecrose em estruturas cerebrais normais aumenta acentuadamente. As margens também suscitam certo debate, a extensão do craniofaringioma residual visível (lesão sólida, cística e calcificações) e a extensão microscópica presumida são delineadas definindo

o volume tumoral grosseiro (GTV) é adicionada uma margem 3D adicional de 3–5 mm para ter em conta a precisão da realocação na máscara e as incertezas técnicas na localização do alvo, no planeamento e na administração do tratamento definido como volume do alvo de planejado (PTV). Essa margem pode ser reduzida para 1 mm dependendo da configuração de erro de cada serviço e quando todos os critérios para a RT guiada por imagem moderna forem cumpridos. Em pacientes com componentes císticos volumosos, recomenda-se a repetição de exames de imagem com adaptação do volume alvo semanalmente (Savateev *et al.*, 2017; Halperin *et al.*, 2018; Schaik *et al.*, 2021).

Além da escolha correta da RT, outro fator de risco para o crescimento contínuo do craniofaringioma é o momento da irradiação (imediatamente após a cirurgia parcial ou no caso de um crescimento recorrente/contínuo for detectado?).

Em 1989 um estudo mostrou significativamente maior eficácia da irradiação pós-operatória imediata. No grupo de RT pós-operatório imediato, o controle local da progressão do tumor foi alcançado em 90% em comparação aos 69% quando a irradiação foi realizada no tumor recorrente. José *et al.* revelaram diferenças insignificantes, a sobrevida livre de recorrência (SLR) de 10 anos foi de 72% em irradiados para tumor recorrente e 83% em um grupo de pacientes com irradiação pós-operatória imediata. Apesar das diferenças insignificantes, os autores recomendam a realização de RT sem esperar pela recorrência do tumor devido à alta probabilidade de ocorrência de recaída e um risco elevado de complicações. Regine *et al.* (1993) revelaram diferenças significativas na sobrevida global (SG) em crianças irradiadas em diferentes tempos após a cirurgia. Em 2004, foram publicados os resultados de um estudo que acompanhou 75 pacientes durante cerca de 7,6 anos. Ao comparar 57 pacientes tratados com a cirurgia isolada e 18 tratados com cirurgia seguida de RT adjuvante, uma diferença significativa no controle do crescimento aos 10 anos foi observado 42% e 84%, respectivamente (Savateev *et al.*, 2017; Constine *et al.*, 2016).

### **3.5.5 Radiocirurgia Estereotáxica (SRS)**

Mais recentemente, a SRS tem sido utilizada para tratamento dos craniofaringiomas com certa eficácia naqueles casos bem selecionados.

O controle varia nas séries clássicas de 33,3% a 87,0%. Esta técnica é geralmente limitada a tumores sólidos e pequenos que se encontram a pelo menos 3

a 5 mm de distância do quiasma óptico. Devido à proximidade do aparelho óptico e à sua sensibilidade conhecida a doses de fração única tão baixas como 8 Gy, alguns radio-oncologistas administraram doses periféricas baixas, prescritas para linhas de isodose baixas (por exemplo, 30% – 35%) com doses de margem mais baixas (10 Gy), ou excluíram uma pequena borda do tumor fora da linha de isodose prescrita com o uso de uma dose eficaz para controle de tumor. Um estudo relevante, sugeriu em 2002 que a dose periférica necessária para o controle local do tumor pode ser relativamente baixa. Com um período de observação que variou entre 0,5 e 29 anos (média de 7,5 anos, média na de 3,5 anos), 11/13 tumores progrediram após receberem uma dose marginal de 6 Gy, mas apenas 3/9 tumores não foram controlados quando foi administrada uma dose periférica de 6 Gy. No entanto, investigadores da Universidade da Virgínia demonstraram que doses marginais de 14,5 Gy estavam associadas a uma sobrevida livre de progressão (SLP) mais longa.

Um relatório publicado em 2010 demonstrou que as taxas de controle local a 5 anos para tumores sólidos foram de 77,5%, mas caíram para 64,3% para tumores com componentes sólidos e císticos. A taxa de controle local em 5 anos para tumores sólidos (excluindo o aumento do cístico) foi de 91,6%. No entanto, com um tamanho tumoral médio de apenas 1 cm<sup>3</sup>, parece que a seleção do doente pode ter desempenhado um papel nas taxas de controle relativamente elevadas a longo prazo. Da mesma forma, outro autor demonstrou em 2009, que os tumores císticos/mistos eram um fator prognóstico desfavorável. Devido à longa história natural deste tumor, são necessárias investigações adicionais com períodos de seguimento mais longos. No entanto, devido à invasividade deste tumor e à sensibilidade conhecida das estruturas ópticas próximas da radiação de dose única, é necessária a seleção adequada do doente para obter sucesso com a SRS (Varlotta *et al.*, 2015; Merchant & Kortmann, 2018).

### **3.5.6 Protonterapia**

A terapia com prótons permite adaptar melhor a dose ao volume do tumor e reduzir a dose integral que o paciente recebe. Como resultado, a terapia com prótons está a tornar-se uma opção de tratamento mais utilizada, especialmente em pacientes mais jovens, que são os mais suscetíveis aos efeitos funcionais a longo prazo da radiação no cérebro.

Séries compararam os planos de IMRT, a terapia de prótons conformada em 3D (3D-CPT) e a terapia de prótons de intensidade modulada (IMPT) em pacientes pediátricos com craniofaringioma. O IMRT e o IMPT revelaram-se mais conformes do que o 3D-CPT, embora a cobertura do alvo tenha sido adequada para todas as modalidades. As técnicas de terapia de prótons produziram doses significativamente mais baixas no hipocampo, zonas subventriculares, tronco cerebral e cérebro. Merchant *et al.* (2008) modelaram o potencial benefício na função cognitiva da dose integral reduzida utilizando a terapia de prótons. Os seus modelos sugerem que o IMPT leva a um declínio cognitivo menor do que o IMRT, principalmente devido à redução da região de baixas doses no cérebro supratentorial. No entanto, o uso da terapia com prótons pode ser um desafio porque estes tumores geralmente contêm componentes sólidos e císticos (tecido de baixa densidade eletrônica). Além disso, estes tumores são propensos a alterações de tamanho, forma e volume ao longo do tratamento, o que afeta os planos de terapia de prótons geralmente mais do que os planos de IMRT. Uma abordagem a este problema é repetir os exames de RM durante o tratamento e alterar os planos de tratamento adequadamente. Os dados de resultados clínicos para a terapia de prótons no craniofaringioma são muito limitados. Um estudo com 16 doentes tratados com terapia de prótons reporta 1 caso de falha local, 12 sobreviventes a longo prazo e pouca toxicidade aguda após um tempo médio de seguimento de 60,2 meses. (Varlotto *et al.*, 2015; Schaik, 2021).

### **3.5.7 Terapia Intracística**

A terapia intracística é usada principalmente para craniofaringioma puramente cístico. Substâncias como isótopos radioativos, bleomicina e interferon-alfa (INFa) são usadas na terapia intracística para produzir fibrose tumoral e esclerose. Foi relatado que esse método produz redução significativa do cisto, mas há dados limitados sobre seu uso e suporte. Uma desvantagem dessa opção é a possibilidade de neurotoxicidade grave em alguns casos de vazamento cístico da substância esclerosante.

A instilação intracística do agente antineoplásico bleomicina foi inicialmente descrita por Takahashi *et al* em 1985. O medicamento é administrado através de um reservatório Ommaya ligado a um cateter colocado no cisto estereotaxicamente ou por craniotomia. Foi proposto que a sua eficácia está associada à distribuição espacial das células proliferativas da fase S na camada epitelial escamosa da parede do quisto.

O pequeno número de séries publicadas (com base num número limitado de doentes e com doses totais variáveis e intervalos de tempo entre instilações repetidas) sugere que a bleomicina intracística pode ser uma terapia eficaz para alguns tumores císticos. Assim, Takahashi *et al.* (1985) durante um seguimento médio de 5,5 anos, encontraram uma taxa de recorrência de 0% em quatro crianças com tumores predominantemente císticos tratados inicialmente por ressecção parcial ou aspiração/biópsia e seguidos de instilação de bleomicina no cisto (Karavitaki, 2006; Kilday *et al.*, 2017).

O valor da quimioterapia (QT) sistêmica nos craniofaringiomas foi investigado num número muito limitado de doentes. Bremer *et al.* (1984) relataram um caso de tratamento bem-sucedido de um tumor cístico recorrente com a combinação de vincristina, carmustina e procarbazina. Lippens *et al.* (1998), após a administração de cinco cursos de doxorrubicina e lomustina em quatro crianças com recorrências múltiplas ou muito rápidas acompanhadas durante 3 a 12 anos, obteve controle local em 75% dos casos. Por fim, em 2000, numa série de 12 doentes com menos de 21 anos com craniofaringiomas progressivos ou recorrentes, mostraram que após 12 meses de tratamento com INFa foi observada uma redução tumoral de pelo menos 25% em três indivíduos. No entanto, durante as primeiras semanas de terapêutica, seis doentes apresentaram um aumento do tamanho do componente cístico, que foi finalmente considerado doença progressiva em metade deles (Karavitaki, 2006; Kilday *et al.*, 2017).

A terapêutica intracística com INFa para o craniofaringioma começou em 2005, quando Cavalheiro *et al.* trataram 10 doentes com craniofaringioma com um total de 36 a 108 milhões de unidades (MU). Posteriormente Cavalheiro *et al.* (2010) realizaram um estudo com seguimento de 5 anos, analisando o tratamento com INFa numa análise multicêntrica prospetiva de 60 pacientes. Tendo cerca de 75% dos pacientes recuperado clínica e radiologicamente (Mrowczyński *et al.* 2018).

Os prós e os contras desta modalidade de tratamento, particularmente para os tumores agressivos e com cistos de grande volume, necessitam ser avaliados através de ensaios clínicos randomizados com um grande número de doentes e um acompanhamento adequado. No entanto, a limitada evidência refere atraso na progressão da doença e potencialmente oferecer um tempo prolongado para cirurgia definitiva ou RT no craniofaringioma puramente cístico e demonstra um perfil de

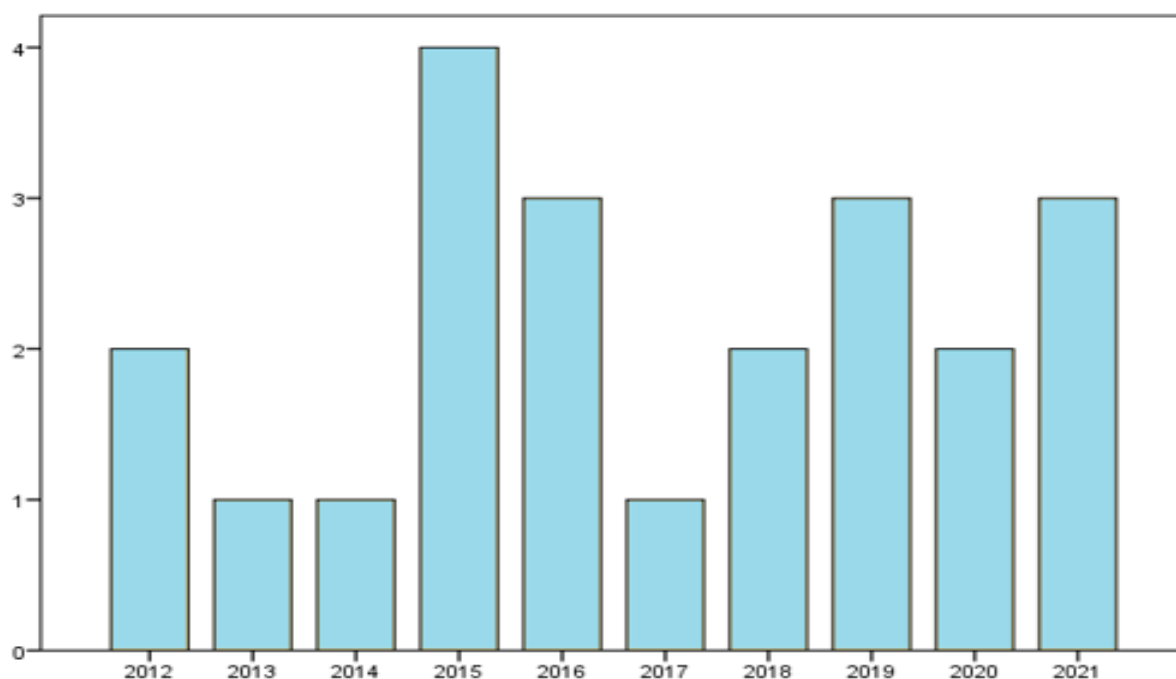
toxicidade favorável em comparação com outras modalidades terapêuticas, fatores importantes especialmente nas crianças mais novas (Varlotta *et al.*, 2015).

A instilação estereotáxica de radioisótopos tem sido discutida como uma opção terapêutica alternativa, principalmente para recidivas de craniofaringiomas monocísticos. Esses tumores podem ser tratados com a implantação de radioisótopos por meio de técnicas estereotáxicas ou endoscópicas. Uma variedade de radioisótopos ( $^{32}\text{P}$  nos EUA,  $^{90}\text{Y}$  na Europa e no Japão, e  $^{198}\text{Au}$  ou  $^{186}\text{Re}$  em alguns outros países) é utilizada, todos emitindo partículas beta com curto alcance, tratando assim as células epiteliais que revestem o cisto sem uma dose significativa para as estruturas vizinhas. Altas taxas de resposta (ou seja, redução do tamanho do cisto) têm sido relatadas (entre 73%–100%), com taxas variáveis de controle a longo prazo, quando relatadas. A taxa de resposta mais baixa em uma instituição (40,0%) sugere que essa técnica deve ser realizada em centros experientes. Devendo ser limitada a lesões císticas solitárias. Além disso, a não uniformidade das doses no cisto e a falta de conhecimento sobre a relação entre dose, toxicidade e controle do tumor tornam essa técnica particularmente preocupante, recomendada somente nos casos de recidivas pós-operatórias e/ou irradiação externa (Varlotta *et al.*, 2015).

## 4 RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 22 crianças e adolescentes com diagnóstico de craniofaringioma, tratados de forma sequencial no Serviço de Radioterapia do INCA entre 2012 e 2021. Os pacientes foram encaminhados de outra instituição exclusivamente para a realização do tratamento radioterápico (Gráfico 1).

**Gráfico 1 – Pacientes tratados com radioterapia por ano de observação**

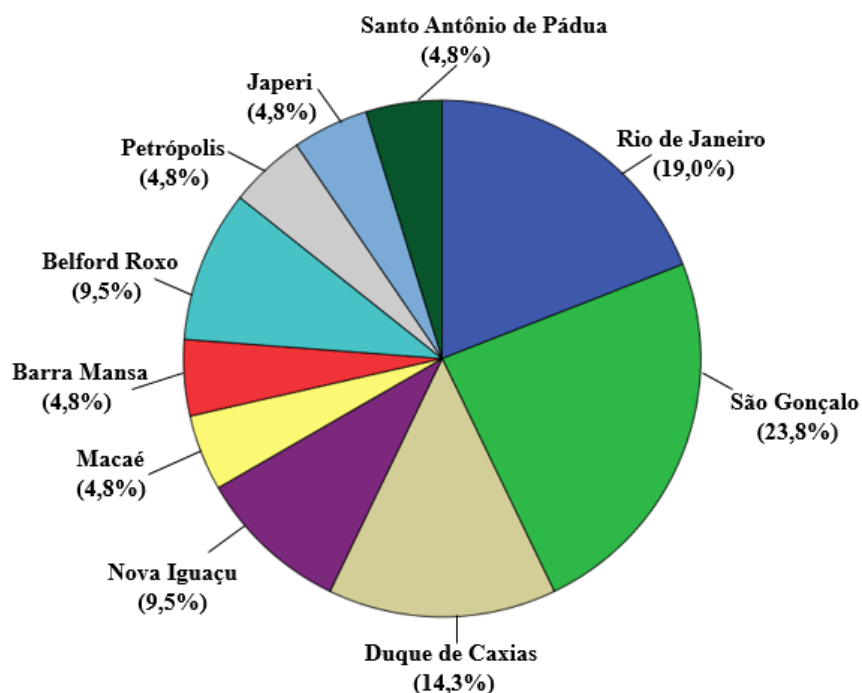


### 4.1 CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS

A análise dos locais de encaminhamento revelou que a maioria dos pacientes foi referenciada por serviços públicos de saúde ( $n = 21$ ; 95,5%), enquanto apenas uma criança (4,5%) foi encaminhada por um consultório particular. Os principais hospitais responsáveis pelo encaminhamento foram o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer ( $n = 7$ ; 31,8%), o Instituto Fernandes Figueira ( $n = 5$ ; 22,7%) e o Hospital dos Servidores do Estado ( $n = 2$ ; 9,1%).

Todos os pacientes residiam no Estado do Rio de Janeiro, e os principais municípios encontrados foram São Gonçalo ( $n = 5$ ; 23,8%), Rio de Janeiro ( $n = 4$ ; 19,0%) e Duque de Caxias ( $n = 3$ ; 14,3%), havendo representantes de outros sete municípios (Gráfico 2).

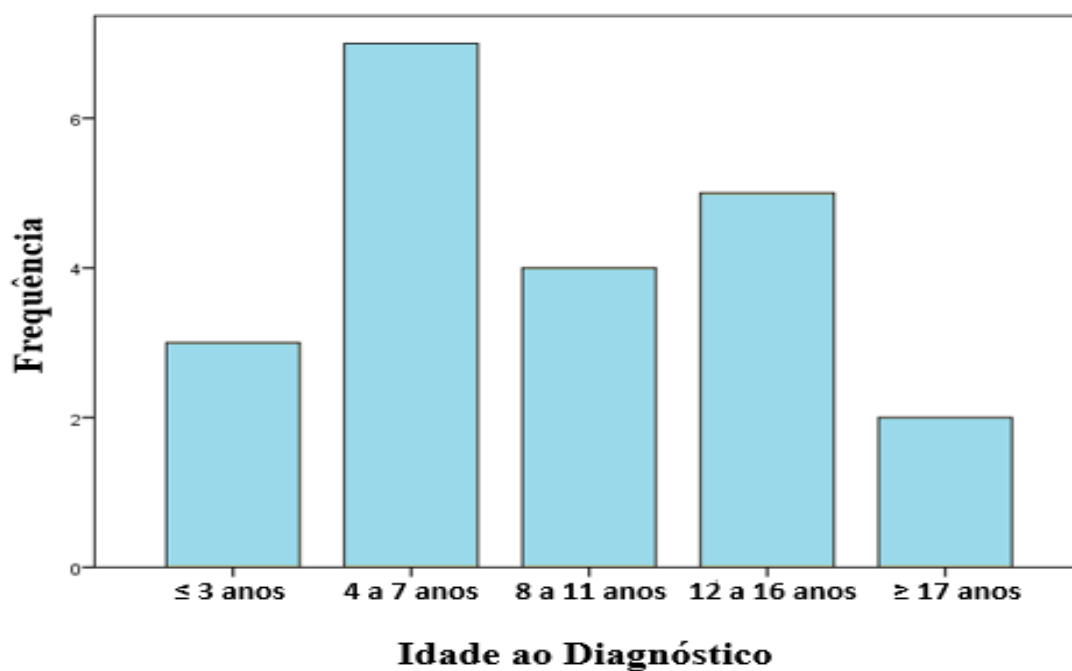


**Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes por municípios**

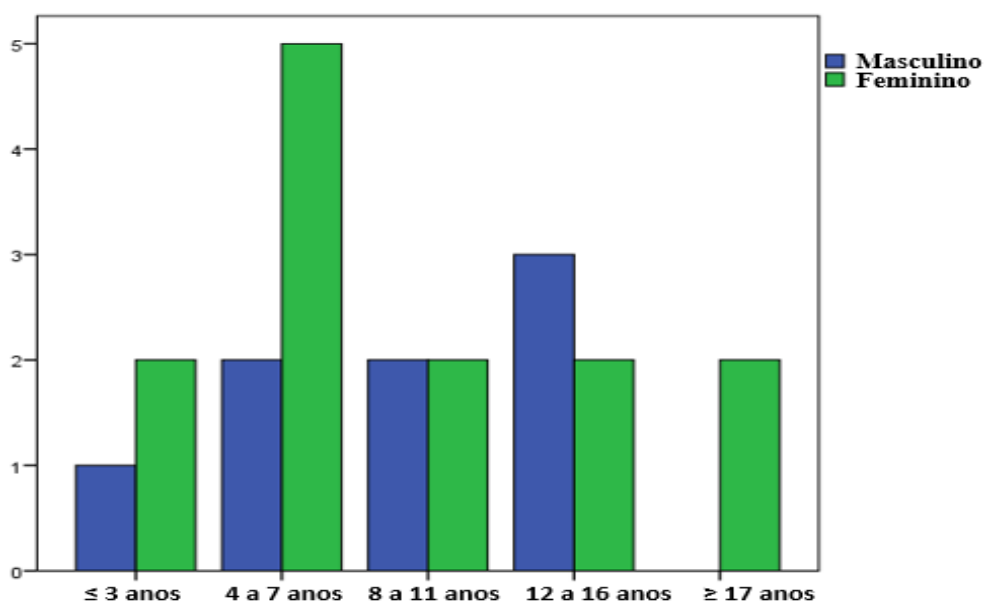
A avaliação das condições socioeconômicas dos pacientes revelou que a maioria residia em casa própria ( $n = 7$ ; 70%) e possuía acesso à infraestrutura básica, incluindo abastecimento de água encanada ( $n = 7$ ; 70%), esgotamento sanitário ( $n = 9$ ; 90%) e energia elétrica ( $n = 10$ ; 100%). Em relação ao nível de escolaridade dos pais, observou-se predomínio do ensino fundamental incompleto, tanto entre as mães ( $n = 4$ ; 44,4%) quanto entre os pais ( $n = 3$ ; 37,5%). No que se refere à renda familiar, 50% dos pacientes pertenciam a famílias com renda mensal de até um salário mínimo ( $n = 5$ ; 50%).

#### 4.2 PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES

Houve predomínio de pacientes do sexo feminino ( $n = 13$ ; 59,1%) e de raça branca ( $n = 13$ ; 59,1%). A maioria apresentava ensino fundamental incompleto ( $n = 11$ ; 47,8%). A média de peso foi de 26,70 kg (IC95%: 11,35–42,04; DP: 16,59) e a média de altura foi de 113,00 cm (IC95%: 94,27–131,72; DP: 20,24). A idade média ao diagnóstico foi de 79,86 meses (6,4 anos) (IC95%: 34,41–125,30; DP: 49,13), com maior frequência de pacientes na faixa etária entre 4 e 7 anos ( $n = 7$ ; 33,3%), seguida pelo grupo de 12 a 16 anos ( $n = 5$ ; 23,8% (Gráfico 3)).

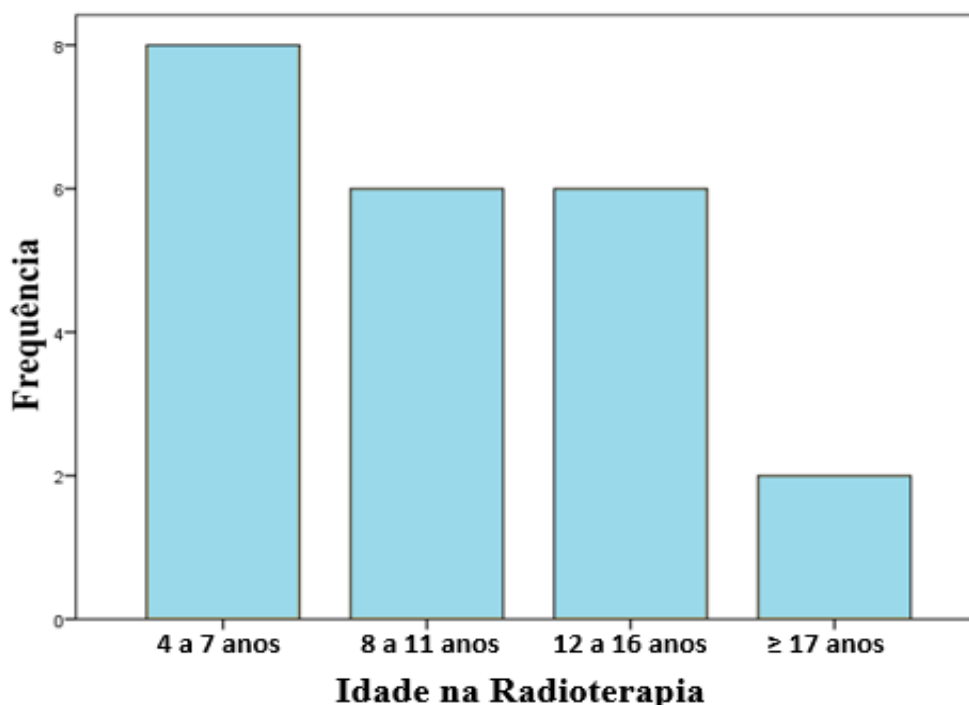
**Gráfico 3 – Frequência por faixa etária ao diagnóstico**

Foi investigada a distribuição dos casos por faixa etária ao diagnóstico, estratificada por sexo, sendo observada uma variação na incidência dos casos entre as diferentes faixas etárias, com alguns picos específicos. Em determinadas idades, há equilíbrio entre os sexos, enquanto em outras, um dos sexos predomina, como o sexo feminino, entre 4 e 7 anos ( $n = 5/7$ ; 71,4%) e o masculino entre 12 e 16 anos ( $n = 3/5$ ; 60%)(Gráfico 4).

**Gráfico 4 – Faixa etária ao diagnóstico de acordo com o sexo**

Na ocasião do tratamento radioterápico, a média de idade foi de 116,00 meses (9,6 anos) (IC95%: 83,71–148,29; DP: 34,90), com predominância de pacientes entre 4 e 7 anos ( $n = 8$ ; 36,4%), seguidos pelas faixas 8 a 11 anos e 12 a 16 anos (ambas:  $n = 6$ ; 27,3%)(Gráfico 5).

**Gráfico 5 – Frequência por faixa etária no momento da radioterapia**



A investigação das manifestações clínicas iniciais dos pacientes, por meio de múltiplas respostas, revelou que os sintomas mais frequentemente relatados foram alteração da visão ( $n = 16$ ; 26,2% dos relatos), vômitos ( $n = 13$ ; 21,3%), cefaleia ( $n = 12$ ; 19,7%) e sonolência ( $n = 04$ ; 17,4%). Esses sintomas estavam presentes em 72,7%, 59,1%, 54,5% e 18,2% dos casos, respectivamente, destacando-se como as queixas predominantes na população estudada. O total de respostas na análise foi de 64, com um percentual acumulado de 278,3%, evidenciando a coexistência de múltiplos sintomas em um mesmo paciente (Tabela 1).

**Tabela 1 – Sinais e sintomas na apresentação**

		RESPOSTAS		PORCENTAGEM DE CASOS
		N	PORCENTAGEM	
QP <sup>a</sup>	Alteração da visão	16	26,2%	72,7%
	Vômitos	13	21,3%	59,1%
	Cefaleia	12	19,7%	54,5%
	Sonolência	4	6,6%	18,2%
	Convulsão	3	4,9%	13,6%
	Estrabismo	3	4,9%	13,6%
	Hemiparesia	1	1,6%	4,5%
	Emagrecimento	1	1,6%	4,5%
	Perda do apetite	1	1,6%	4,5%
	Tonteira	1	1,6%	4,5%
	Diminuição de força	1	1,6%	4,5%
	Ataxia	1	1,6%	4,5%
	Síncope	1	1,6%	4,3%
	Apatia	1	1,6%	4,3%
	Atraso no crescimento	1	1,6%	4,3%
Total		64	100%	278,3%
a. QP (Queixas Principais)				

Foram examinados os sinais e sintomas na apresentação da doença, de acordo com a faixa etária ao diagnóstico, sendo identificados como principais sintomas em todas as faixas etárias, alteração visual, vômitos e cefaleia. Entretanto, alterações visuais foram mais frequentes entre 8 e 16 anos, e vômitos e cefaleia entre 4 e 7 anos (Tabela 2).

**Tabela 2 – Sinais e sintomas de acordo com a faixa etária ao diagnóstico**

Sinais e Sintomas		Idade ao Diagnóstico por Faixa Etária					Total
		≤ 3 anos	4 a 7 anos	8 a 11 anos	12 a 16 anos	≥17 anos	
QP <sup>a</sup>	Alteração da visão	1	3	4	5	2	15
	Vômitos	2	5	2	2	1	12
	Cefaleia	1	5	3	2	1	12
	Sonolência	0	2	2	0	0	4
	Convulsão	1	1	0	1	0	3
	Estrabismo	2	1	0	0	0	3
	Emagrecimento	0	0	1	0	0	1
	Perda do apetite	0	1	0	0	0	1
	Hemiparesia	0	1	0	0	0	1
	Tonteira	0	0	0	1	0	1
	Diminuição de força	1	0	0	0	0	1
	Ataxia	1	0	0	0	0	1
	Síncope	0	0	0	1	0	1
	Apatia	0	1	0	0	0	1
	Atraso no crescimento	0	0	1	0	0	1
Total		3	7	4	5	2	21

Porcentagens e totais têm replicantes como base.

a. QP (Queixas Principais)

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DO TUMOR NO MOMENTO DA RADIOTERAPIA

A análise das imagens de ressonância magnética de crânio, realizadas no momento da radioterapia, e da tomografia computadorizada de planejamento revelou que a maioria dos tumores eram volumosos e apresentavam características morfológicas bem definidas. Calcificações estavam presentes em 95,5% dos casos, sendo mais facilmente detectadas na tomografia do que na ressonância magnética. Predominaram os tumores localizados nas regiões selar e supraselar (68,2%), com padrão sólido-cístico (90,9%), frequentemente envolvendo o quiasma óptico (90,9%), o hipotálamo (81,8%) e o III ventrículo (72,7%)(Tabela 3).

**Tabela 3 – Características radiológicas dos tumores no momento da radioterapia**

FREQUÊNCIAS				
		RESPOSTAS		PORCENTAGEM DE CASOS
		N	PORCENTAGEM	
Imagem	Selar + Suprasselar	15	15,0%	68,2%
	Suprasselar	3	3,0%	13,6%
	Selar	1	1,0%	4,5%
	Selar + Seio Esfenoidal	1	1,0%	4,5%
	Selar + Cisterna Pré-pontina	1	1,0%	4,5%
	Selar + Fossa Cerebral Anterior	2	2,0%	9,1%
	Envolve o Quiasma	20	20,0%	90,9%
	Comprime o Quiasma	1	1,0%	4,5%
	Envolve o Hipotálamo	18	18,0%	81,8%
	Envolve o III Ventrículo	16	16,0%	72,7%
	Sólido-Cístico	20	20,0%	90,9%
	Predominantemente Cístico	2	2,0%	9,1%
	Total	100	100%	454,5%

#### 4.4 TEMPO PARA DIAGNÓSTICO E PARA INÍCIO DE TRATAMENTO

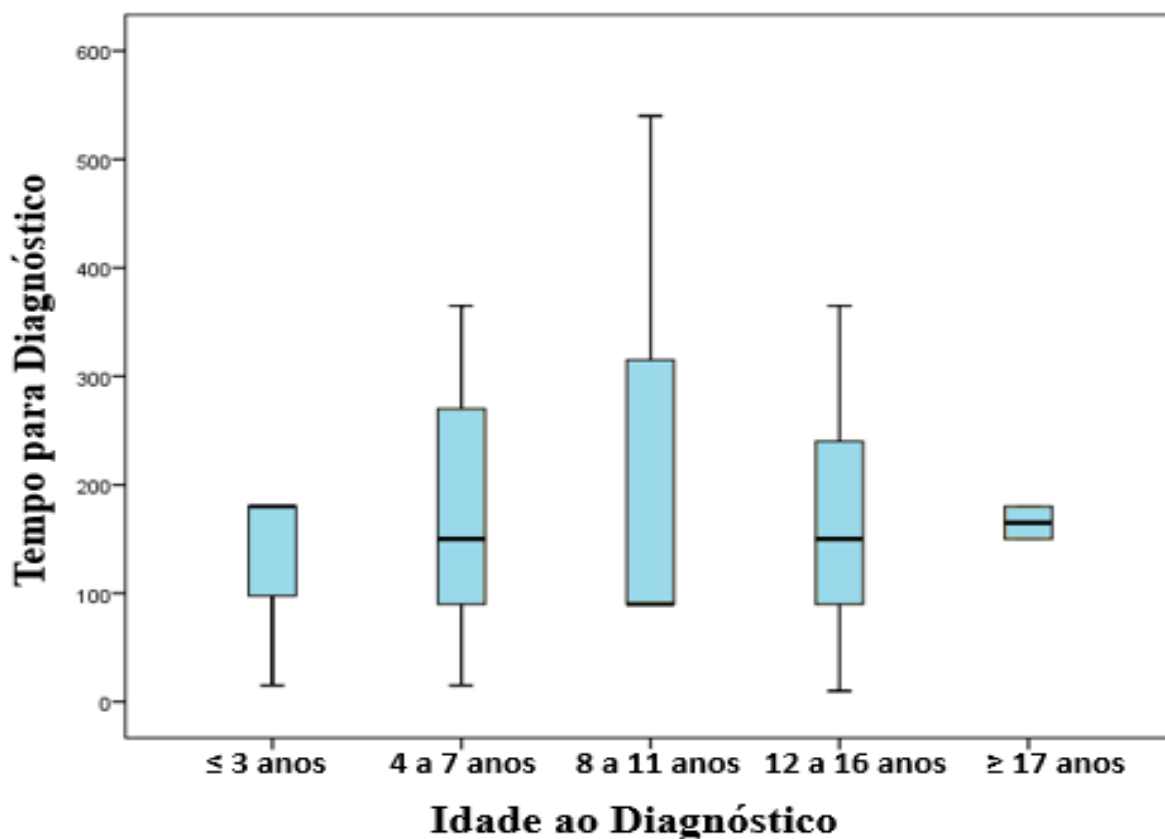
O intervalo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 109,29 dias (IC95%: -9,38–227,95; DP: 128,30), correspondendo a aproximadamente 3,6 meses. Esse tempo foi discretamente maior em pacientes do sexo masculino (média: 178,75 dias; IC95%: 66,99–290,57; DP: 133,75) em comparação ao sexo feminino (média: 174,00 dias; IC95%: 66,67–281,33; DP: 150,03), porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,964$ ).

Quanto à cor da pele, o tempo até o diagnóstico foi superior em pacientes brancos (média: 189,09 dias; IC95%: 77,32–300,86; DP: 166,37) em relação aos pardos (média: 155,71 dias; IC95%: 74,41–237,02; DP: 87,91), mas essa diferença também não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,927$ ).

Não foi observada correlação significativa entre o tempo para diagnóstico e a idade ao diagnóstico (rô de Spearman: 0,073;  $p = 0,773$ ). Mas apesar disso, foram identificadas diferenças entre as faixas etárias, com o menor intervalo de tempo em crianças até 3 anos (média: 125,00 dias; IC95%: -111,65-361,65; DP: 95,26) e os maiores nas faixas entre 8 e 11 anos (média: 240,00 dias; IC95%: -405,40-885,40;

DP: 259,80) e 4 e 7 anos (média: 178,00 dias; IC95%: 4,02-351,98; DP: 140,11), e de acordo com o Teste de Kruskal-Wallis, essa diferença não foi significativa ( $p=0,997$ )(Gráfico 6).

**Gráfico 6 – Tempo para diagnóstico de acordo com a idade ao diagnóstico**

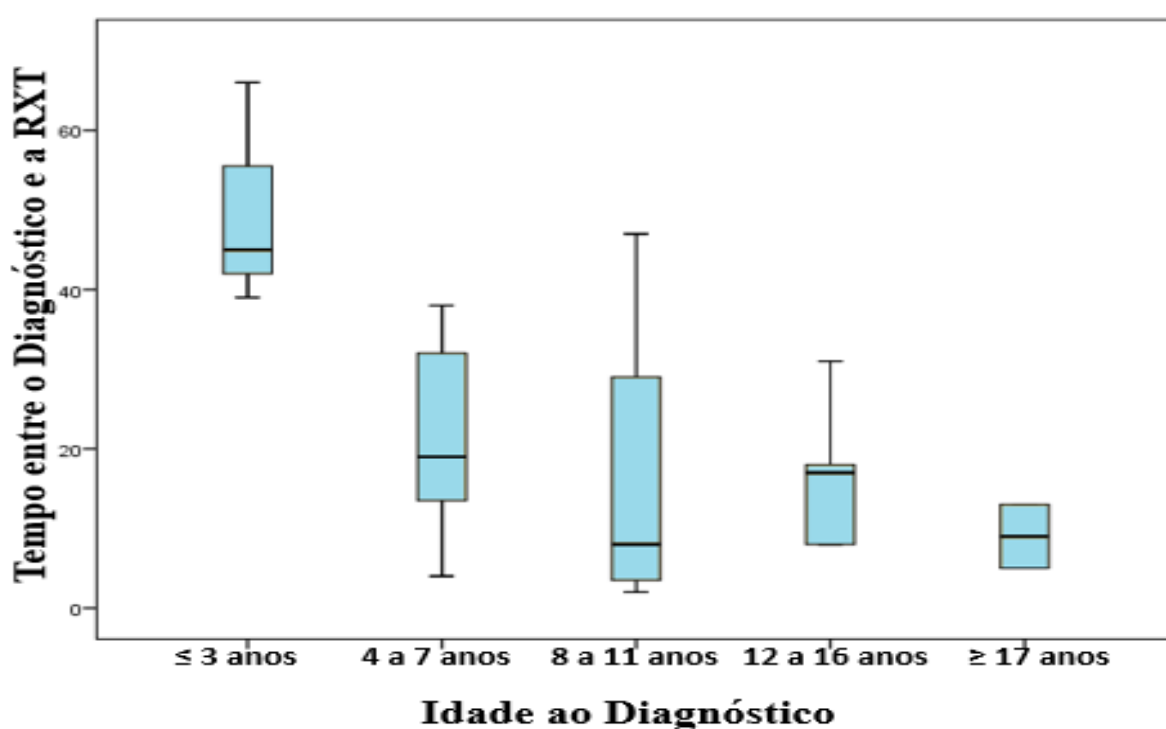


O tempo médio entre o diagnóstico e o início do primeiro tratamento foi de 2,29 dias (IC95%: -0,86–5,43; DP: 3,40), uma vez que a maioria dos diagnósticos ocorreu durante a cirurgia ( $n = 20$ ; 90,9%).

O intervalo médio entre o diagnóstico e o início da radioterapia foi de 22,24 meses ou 1,8 anos (IC95%: 14,31–30,17; DP: 17,41). Observou-se uma correlação negativa significativa entre a idade ao diagnóstico e o tempo até o início da radioterapia, indicando que quanto menor a idade da criança no momento do diagnóstico, maior foi esse intervalo (rô de Spearman: -0,580;  $p = 0,006$ ).

A análise por faixa etária ao diagnóstico revelou variações nesse intervalo, sendo os maiores tempos de espera observados em crianças com até 7 anos: ≤ 3 anos: média de 50,00 meses (IC95%: 14,78–85,22; DP: 14,17); 4 a 7 anos: média de

21,71 meses (IC95%: 9,81–33,61; DP: 12,86). Por outro lado, os menores tempos para iniciar a radioterapia foram registrados em crianças  $\geq 8$  anos: 8 a 11 anos: média de 16,25 meses (IC95%: -16,91–49,41; DP: 20,83); 12 a 16 anos: média de 16,40 meses (IC95%: 4,67–28,13; DP: 9,45);  $\geq 17$  anos: média de 9,00 meses (IC95%: -41,82–59,82; DP: 5,65). Entretanto, de acordo com o Teste de Kruskal-Wallis essas diferenças não foram significativas ( $p=0,096$ )(Gráfico 7).



**Gráfico 7** – Intervalo entre o diagnóstico e a radioterapia, de acordo com a idade ao diagnóstico

#### 4.5 TRATAMENTOS REALIZADOS

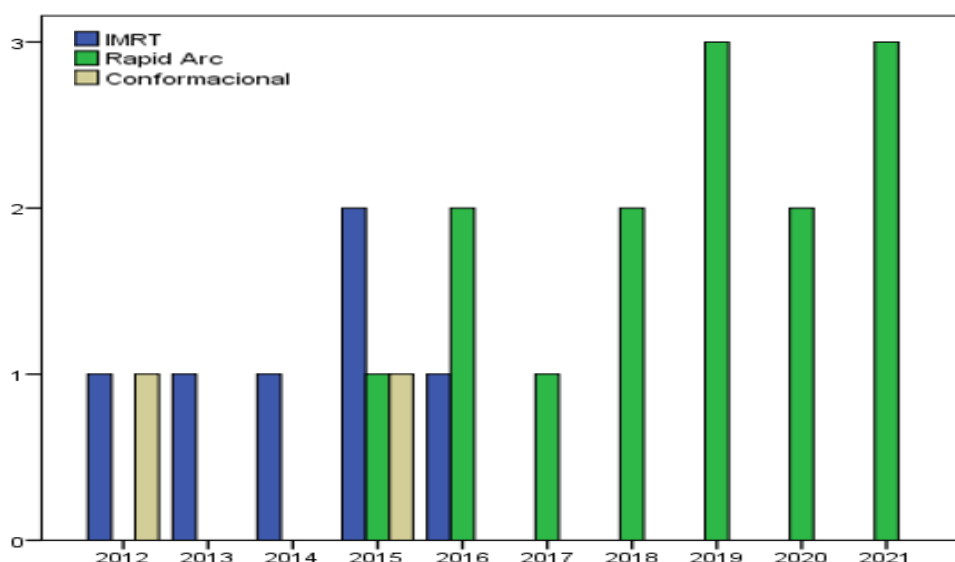
A cirurgia foi a primeira modalidade terapêutica empregada em todos os pacientes. Antes do início da radioterapia, os pacientes foram submetidos, em média, a 2,05 procedimentos cirúrgicos (IC95%: 1,46–2,63; DP: 1,28) e tiveram uma média de 3,00 internações hospitalares (IC95%: 2,17–3,83; DP: 1,62). Todas as intervenções cirúrgicas consistiram em ressecções parciais. A necessidade de derivação ventrículo-peritoneal (DVP) foi observada em menos da metade dos casos ( $n = 9$ ; 40,9%),



enquanto o uso de INFa para o tratamento do componente cístico do tumor não foi amplamente utilizado (n = 6; 27,3%).

Em relação à radioterapia, a maioria foi tratada com uma dose total de 5220 cGy, administrada em 29 frações, enquanto a dose média no volume tumoral macroscópico (GTV) foi de 5400 cGy, garantindo o respeito aos limites de tolerância das vias ópticas. Nos casos em que o quiasma óptico não pôde ser identificado dentro do volume tumoral, foi delineada uma estrutura específica denominada "região do quiasma", com o objetivo de evitar doses superiores a 5400 cGy nessa área, reduzindo o risco de toxicidade visual. Todos os tratamentos foram com energia de fótons de 6MV. A técnica mais utilizada foi VMAT (n = 14; 63,6%), seguida por IMRT (n = 6; 27,3%). Radioterapia conformacional foi pouco utilizada (n = 2; 9,1%). O uso dessas técnicas variou ao longo do tempo, sendo VMAT a mais praticada desde 2016 (Gráfico 8).

**Gráfico 8 – Técnicas de Radioterapia ao longo dos 10 anos de observação**



Mais da metade dos pacientes apresentou reações agudas leves durante a radioterapia (n = 13; 59,1%), sendo as mais observadas: cefaleia (n = 6; 46,2% dos casos); perda do apetite (n = 2; 15,4%); astenia (n = 2; 15,4%); alopecia (n = 2; 15,4%).

#### 4.6 SEQUELAS PRÉVIAS À RADIOTERAPIA

Somente um paciente (4,5%) não apresentava sequelas no momento da radioterapia, não sendo possível identificar suas causas, se decorrentes da própria doença ou dos tratamentos realizados. A redução da acuidade visual foi a sequela

mais frequentemente relatada, presente em 47,6% dos casos (n = 10; 19,6% das respostas), seguida por alterações das dosagens hormonais (n = 7; 13,7%) e pan-hipopituitarismo (n = 6; 11,8%), indicando um alto comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário. Outras complicações frequentes incluíram convulsões (n = 5; 9,8%), diabetes insipidus (n = 4; 7,8%), além de amaurose unilateral (n = 3; 5,9%) e hipotireoidismo (n = 3; 5,9%). Casos de amaurose bilateral, embora menos frequentes, ainda representaram 9,5% dos pacientes (n = 2), reforçando o impacto significativo da doença na função visual. O total de respostas na análise foi de 51, com um percentual acumulado de 242,9%, evidenciando a presença de múltiplas sequelas em um mesmo paciente (Tabela 4).

**Tabela 4 — Sequelas prévias à radioterapia**

		Respostas		Porcentagem de casos
		N	Porcentagem	
Sequelas	Redução da acuidade visual	10	19,6%	47,6%
	Alterações de dosagens hormonais	7	13,7%	33,3%
	Pan-hipopituitarismo	6	11,8%	28,6%
	Convulsão	5	9,8%	23,8%
	Diabetes Insipidus	4	7,8%	19,0%
	Amaurose unilateral	3	5,9%	14,3%
	Hipotireoidismo	3	5,9%	14,3%
	Amaurose bilateral	2	3,9%	9,5%
	Alteração de comportamento	1	2,0%	4,8%
	Estrabismo	1	2,0%	4,8%
	Paralisia facial	1	2,0%	4,8%
	Ataxia	1	2,0%	4,8%
	Nistagmo	1	2,0%	4,8%
	Hemiparesia	1	2,0%	4,8%
	Insuficiência adrenal	1	2,0%	4,8%
	Alterações do crescimento	1	2,0%	4,8%
	Puberdade precoce	1	2,0%	4,8%
	Fraqueza muscular	1	2,0%	4,8%
	Déficit cognitivo	1	2,0%	4,8%
	Total	51	100,0%	242,9%

Ao analisar as sequelas por faixa etária, o grupo de 4 a 7 anos foi o mais afetado, seguido pelo de 12 a 16 anos (Tabela 5).

**Tabela 5 – Sequelas de acordo com a faixa etária ao diagnóstico**

		Faixa Etária ao Diagnóstico					Total
		≤ 3 anos	4 a 7 anos	8 a 11 anos	12 a 16 anos	≥ 17 anos	
Sequelas	Redução da acuidade visual	1	2	1	4	1	9
	Alterações de dosagens hormonais	0	2	1	4	0	7
	Pan-hipopituitarismo	3	2	0	0	0	5
	Convulsão	2	3	0	0	0	5
	Diabetes Insipidus	0	3	0	1	0	4
	Amaurose unilateral	0	0	3	0	0	3
	Hipotireoidismo	1	0	0	1	1	3
	Amaurose bilateral	0	2	0	0	0	2
	Alteração de comportamento	0	1	0	0	0	1
	Estrabismo	1	0	0	0	0	1
	Paralisia facial	1	0	0	0	0	1
	Ataxia	1	0	0	0	0	1
	Nistagmo	1	0	0	0	0	1
	Hemiparesia	1	0	0	0	0	1
	Insuficiência adrenal	0	0	0	1	0	1
	Alterações do crescimento	1	0	0	0	0	1
	Puberdade precoce	0	1	0	0	0	1
	Fraqueza muscular	0	1	0	0	0	1
	Déficit cognitivo	1	0	0	0	0	1
Total de pacientes		3	6	4	5	2	20

Porcentagens e totais têm replicantes como base.

\*Um paciente não tinha dados de idade ao diagnóstico e outro, não apresentou sequelas

## 5 DISCUSSÃO

É importante destacar que nossa amostra incluiu exclusivamente pacientes encaminhados para radioterapia, tratamento geralmente indicado nos casos em que a ressecção completa não é possível. Isso ocorre, em geral, em tumores volumosos ou com invasão de estruturas críticas, cuja tentativa de remoção total poderia resultar em altas taxas de morbidade.

Nossos resultados mostram concordância com a literatura quanto ao perfil clínico-epidemiológico do craniofaringioma na população pediátrica. A média de idade ao diagnóstico em nossa amostra foi de 6,5 anos, compatível com o primeiro pico de incidência descrito, entre 5 e 14 anos de idade, o segundo pico ocorre em adultos, entre 65 e 74 anos (Garnett *et al.*, 2007). Quanto à topografia tumoral, a localização mais frequente foi selar e suprasselar, padrão também predominante nos estudos prévios, que apontam a região suprasselar com componente intrasselar como o sítio mais comum (Müller *et al.*, 2014). Tumores restritos à região puramente intrasselar, considerados raros na literatura (cerca de 6% dos casos), (Karavitaki, 2006), também não foram prevalentes em nossa casuística (4,5%).

Observamos ainda que a maioria dos pacientes apresentava doença localmente avançada no momento da radioterapia, com extensão para estruturas críticas como quiasma óptico, hipotálamo e III ventrículo. Esses achados são compatíveis com a literatura, que descreve invasão para a fossa anterior, fossa média, e fossa posterior em 9%, 8%, e 12% dos casos, respectivamente. (Karavitaki, 2006). Em especial, o acometimento hipotalâmico, observado em grande parte da nossa amostra, reforça a relevância clínica desse fator, já descrito como um dos principais preditores de piora na sobrevida a longo prazo e na qualidade de vida desses pacientes.

A latência prolongada entre o início dos sintomas e o diagnóstico está associada a maior risco de sequelas neurológicas e pior prognóstico (Chen *et al.*, 2003). Em nossa amostra, o intervalo médio foi de 3,5 meses, o que possivelmente contribuiu para a apresentação de tumores mais extensos e irresssecáveis no momento da indicação da radioterapia. Ao analisarmos o tempo até o diagnóstico por faixa etária, verificamos que o maior intervalo ocorreu entre crianças de 8 a 11 anos (média de 8 meses), seguido pelo grupo de 4 a 7 anos (6 meses) e 12 a 16 anos (5,7 meses). Justamente essas faixas etárias apresentaram as maiores taxas de sequelas, no

momento da indicação da radioterapia. Esses achados reforçam a necessidade de atenção clínica redobrada em crianças em idade escolar, nas quais sintomas inespecíficos podem ser subestimados, contribuindo para atrasos no diagnóstico e pior evolução clínica.

A presença de hidrocefalia no momento do diagnóstico tem sido descrita como uma manifestação clínica que, isoladamente, não está associada à piora na sobrevida ou na função neurológica a longo prazo (Daubenbüchel *et al.*, 2015). No entanto, casos de hidrocefalia aguda parecem representar um fator determinante para o encurtamento do tempo até o diagnóstico, além de demandarem intervenção cirúrgica emergencial.

Embora não tenhamos dados específicos sobre a presença de hidrocefalia no momento do diagnóstico, observamos que 41% dos pacientes necessitaram de derivação ventrículo-peritoneal (DVP) como parte do tratamento, de acordo com a literatura a hidrocefalia está presente em 20–30% dos craniofaringiomas no momento da apresentação (Elkhshin *et al.*, 2021). Além disso, sintomas sugestivos de hipertensão intracraniana, como cefaleia e vômitos, estiveram entre as queixas clínicas mais frequentes. Vale ressaltar que a cefaleia pode estar presente mesmo na ausência de hidrocefalia, especialmente em casos de lesões intrasselares, devido a invasão do seio cavernoso, tração ou deslocamento de estruturas intracranianas sensíveis à dor, como vasos sanguíneos, nervos cranianos e dura-máter (Kreitschmann-Andermahr *et al.*, 2013). Por outro lado, náuseas e vômitos, são sintomas mais sugestivos de hipertensão intracraniana e, portanto, de possível hidrocefalia. Os craniofaringiomas que levam à hidrocefalia geralmente ocupam o terceiro ventrículo e se expandem em direção aos forames de Monro, obstruindo o fluxo liquórico. (Deopujari *et al.*, 2021). É importante destacar que, neste estudo, não dispúnhamos das imagens iniciais para confirmação da anatomia tumoral ao diagnóstico.

A compressão ou invasão do hipotálamo por lesões supresselares está frequentemente associada a ganho de peso progressivo e a múltiplas alterações neuroendócrinas, autonômicas e comportamentais (Prieto, *et al.*, 2022). A combinação clínica de cefaleia, distúrbios visuais, baixa velocidade de crescimento e polidipsia associada à poliúria deve levantar a hipótese de craniofaringioma infantil no diagnóstico diferencial (Friedrich *et al.*, 2019). Em nosso estudo, os sintomas mais

frequentes foram alterações visuais, vômitos e cefaleia, achados que estão em consonância com relatos prévios da literatura (Torres *et al*, 2023).

A deficiência visual anterior ao diagnóstico geralmente está associada ao tamanho tumoral e ao direcionamento do crescimento da lesão, sendo considerada um possível fator de risco nos casos com extensão suprasselar. Mas os distúrbios visuais agudos podem resultar de hipertensão intracraniana, com papiledema inicial, que pode evoluir para atrofia óptica irreversível.

A ressecção cirúrgica é considerada o tratamento primário para o craniofaringioma, sempre que viável (Varlotta *et al.*, 2015). Até a década de 1990, acreditava-se que a ressecção radical era a única possibilidade de cura. No entanto, a localização do tumor, frequentemente próxima a estruturas críticas como o quiasma óptico, o eixo hipotalâmico-hipofisário, o terceiro ventrículo e os grandes vasos do círculo de Willis, tornava essa abordagem arriscada. A tentativa de ressecção total frequentemente resultava em sequelas neurológicas e endócrinas irreversíveis, com impacto significativo na qualidade de vida e, em alguns casos, na sobrevida dos pacientes. Além disso, a complexidade anatômica exigia experiência cirúrgica especializada, o que também contribuía para o prognóstico reservado observado em muitos casos. No início da década de 2000, o St. Jude Children's Research Hospital publicou sua experiência de quase 20 anos, demonstrando resultados de sobrevida semelhantes entre pacientes submetidos à cirurgia agressiva e aqueles tratados com ressecção parcial seguida de radioterapia. Além disso, observou-se uma redução maior no QI e na qualidade de vida dos pacientes que passaram pela cirurgia agressiva. A frequência de diabetes insipidus também foi significativamente maior nesse grupo (73% para a cirurgia agressiva versus 33% para a cirurgia seguida de radioterapia), e ela foi identificada como um fator preditor de pobre resposta à radioterapia, reforçando a importância de abordagens menos invasivas (Merchant *et al.*, 2002). Uma revisão sistemática sobre o tema, concluiu que a ressecção subtotal seguida de radioterapia pode representar a abordagem terapêutica ideal para esses tumores, considerando que a cirurgia agressiva esteve associada a taxas mais elevadas de déficits neurológicos e endócrinos (Clarke *et al.*, 2012).

Um estudo longitudinal prospectivo de 411 pacientes com craniofaringioma de início na infância demonstrou que ressecção completa inicial foi realizada 47% dos pacientes. Além disso, identificou que 79% dos pacientes foram submetidos a uma única intervenção cirúrgica, enquanto 8% realizaram duas cirurgias e 13% foram

submetidos a três ou mais intervenções, todas elas classificadas como parciais ou subtotais. (Hoffmann *et al.*, 2015)

Séries anteriores relataram que o grau de ressecção cirúrgica não impacta significativamente os desfechos a longo prazo, como sobrevida global, sobrevida livre de progressão e capacidade funcional. Esses achados sugerem que as ressecções grosseiras totais não oferecem vantagem clínica em termos de controle da recorrência ou qualidade de vida (Clarke *et al.*, 2012). Em consonância com essa visão, Hoffmann *et al.* (2015) analisaram mudanças nas abordagens cirúrgicas ao longo do tempo e observaram uma tendência crescente, nos últimos 15 anos, em direção a estratégias menos agressivas.

Nossos resultados indicaram que os pacientes foram submetidos, em média, a duas cirurgias antes da radioterapia, todas ressecções parciais, contudo, não dispúnhamos de informações sobre o tipo de abordagem realizada.

A necessidade de múltiplas cirurgias em pacientes com craniofaringioma está relacionada à localização crítica do tumor, à complexidade da ressecção completa e à alta taxa de recidiva. Embora o tumor não seja histologicamente maligno, apresenta comportamento agressivo e infiltrativo, localmente. Nesse contexto, estratégias como a radioterapia adjuvante têm papel fundamental na redução da necessidade de cirurgias repetidas, as quais estão associadas a complicações neurológicas, endócrinas, visuais e psicológicas significativas, com impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes.

A radioterapia externa (EBRT) tem sido amplamente recomendada após ressecção cirúrgica incompleta ou, em alguns casos, após biópsia simples. Seu uso se intensificou após as publicações inicialmente de Carpenter *et al.* (1937) e posteriormente de Kramer *et al.* (1961), embora ainda seja empregada com maior cautela em crianças mais jovens, devido ao risco potencial de efeitos adversos induzidos pela radiação nessa faixa etária.

A dose total de EBRT recomendada para atingir o controle a longo prazo, minimizando as sequelas adversas, é de 5000 - 5400 CGy administrada com fracionamento convencional, com o uso de técnicas moduladas.

Estudos clássicos relatam taxas de controle local em 10 anos que variaram entre 77 e 100% e a sobrevida global em 20 anos foi relatada como tão alta quanto 66-92%. Sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparáveis foram relatadas para radioterapia administrada no primeiro diagnóstico ou na progressão. A

toxicidade a longo prazo da cirurgia limitada combinada à irradiação parece ser menor do que a associada à cirurgia radical (Iannalfi et al., 2013).

Sung *et al.* (1981), ao analisarem 32 pacientes tratados com abordagem combinada, observaram que a taxa de recidiva foi de 46,7% em doses abaixo de 5000 cGy, 16% entre 5500 e 5700 cGy e 22% entre 6000 e 7000 cGy. Destaca-se que, nos casos com maior dose, as recorrências ocorreram fora do volume irradiado. De forma semelhante, Regine & Kramer (1992) identificaram um risco de recaída de 44% com doses inferiores a 5400 cGy, comparado a 16% com doses superiores a esse valor. Em nossa série, a maioria dos pacientes foi submetido a uma dose total de 5220 cGy administrada em 29 frações, enquanto a dose média no volume tumoral macroscópico (GTV) foi de 5400 cGy, respaldado pelos dados da literatura.

Diversas séries enfatizam o impacto do momento da RT sobre os desfechos clínicos. Regine *et al.* (1993) relataram uma sobrevida de 78% em 20 anos quando a RT foi administrada no momento do diagnóstico, em contraste com 25% quando aplicada apenas na recidiva. Esse achado, no entanto, não foi observado no subgrupo de pacientes adultos. Por outro lado, José *et al.* (1992) descreveram uma excelente taxa de sobrevida (77% em 10 anos) em pacientes que receberam RT no momento da recorrência, com dose tumoral de 5000 cGy.

Em nossa casuística, observamos um atraso significativo no encaminhamento dos pacientes para radioterapia, especialmente entre as crianças mais novas. O intervalo médio entre o diagnóstico e o início da RT foi de 22 meses, possivelmente relacionado a crenças equivocadas sobre o risco de sequelas neurológicas graves e irreversíveis associadas à radiação. No entanto, esse temor se mostra inconsistente, uma vez que a quase totalidade dos pacientes, independentemente da faixa etária, já apresentava sequelas, principalmente visuais e endócrinas, antes mesmo do início do tratamento radioterápico.

Além disso, com o avanço das técnicas de radioterapia modulada (IMRT ou VMAT), tornou-se possível uma maior conformação da dose ao volume-alvo, com melhor preservação dos tecidos sadios adjacentes. Esses progressos reduziram significativamente a toxicidade associada ao tratamento, tornando a radioterapia uma opção terapêutica mais segura e precisa, mesmo em pacientes pediátricos.

Em 2007, Puget *et al.* propuseram uma classificação baseada em achados de ressonância magnética com o objetivo de orientar o planejamento cirúrgico em pacientes com craniofaringioma. Essa classificação considera o grau de envolvimento



do hipotálamo pelo tumor e permite uma estratégia cirúrgica individualizada, adaptada ao risco anatômico. Segundo o sistema proposto por Puget, em lesões sem invasão hipotalâmica (grau 0), é recomendada a ressecção total, sem necessidade de tratamento adjuvante. Nos casos em que o tumor comprime, mas não infiltra o hipotálamo (grau 1), também se busca a ressecção completa, e, se apenas parcial, pode-se considerar uma segunda cirurgia. A radioterapia está indicada em caso de nova ressecção incompleta. Por fim, nas lesões que infiltram o hipotálamo (grau 2), a abordagem preconizada é mais conservadora, com ressecção subtotal planejada seguida de radioterapia adjuvante, a fim de preservar a função neurológica. Nessa última situação (grau 2), o adiamento da radioterapia é uma prática relativamente comum, especialmente em crianças com menos de 5 anos, devido ao receio de possíveis sequelas neurológicas. No entanto, essa estratégia pode comprometer o controle tumoral e ter impacto negativo significativo sobre a qualidade de vida e o desenvolvimento global da criança. Esses riscos ressaltam a importância de decisões terapêuticas bem fundamentadas, preferencialmente conduzidas por uma equipe multidisciplinar especializada, capaz de equilibrar riscos e benefícios de forma individualizada.

A avaliação das sequelas em pacientes com craniofaringioma é desafiadora, principalmente pela dificuldade em distinguir os efeitos atribuíveis à doença em si daqueles resultantes das intervenções terapêuticas. Em abordagens combinadas, é frequentemente impossível isolar os efeitos colaterais de um tratamento específico, como a cirurgia, a radioterapia ou mesmo os tratamentos dos componentes císticos.

A maioria dos estudos aponta um aumento expressivo na incidência de disfunções endócrinas após o tratamento. Antes da intervenção, entre 10% e 20% das crianças apresentavam alterações hormonais, número que pode chegar a 40%–100% no pós-tratamento. Os hormônios mais comumente afetados incluem GH, LH-FSH, TSH, ACTH e vasopressina, sendo que a maioria dos déficits é permanente, especialmente quando já presentes no momento da terapia.

O risco de disfunções endócrinas está correlacionado à presença de manifestações hipotalâmicas na apresentação, tumores com diâmetro superior a 3,5 cm e lesões hipotalâmicas iatrogênicas decorrentes de ressecções mais agressivas. Entre as alterações clínicas, a mais marcante é a obesidade, cuja frequência inicial é baixa, mas que acomete  $\frac{1}{3}$  a até metade dos pacientes nos anos subsequentes, sendo considerada uma complicação predominantemente induzida cirurgicamente

(Müller, 2014). O crescimento retardado também aumenta de menos para mais da metade das crianças, em relação ao tempo de tratamento, mas se beneficiam da reposição hormonal. Hipotireoidismo após tratamento combinado foi relatado em  $\frac{2}{3}$  dos pacientes; diabetes insípido em aproximadamente 20% inicialmente. Sua frequência aumenta para 70% após o tratamento. As manifestações clínicas variam de uma discreta falta de sede a uma dramática síndrome natriurética com risco de vida. Está definitivamente correlacionado com cirurgia e particularmente ressecção completa. Outras disfunções do eixo hipotálamo-hipófise, incluindo, insuficiência adrenocortical, hipogonadismo hipogonadotrófico e puberdade precoce, hiperprolactinemia, são frequentemente observadas em pacientes com craniofaringioma. (Habrand *et al.*, 1999; Pascual *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2021). Nossos resultados evidenciaram um grande número de crianças e adolescentes com sequelas endócrinas antes da RT, como alterações nas dosagens hormonais (33%), pan-hipopituitarismo (28%), diabetes insipidus (19%), hipotireoidismo (14%), insuficiência adrenal, puberdade precoce e alterações no crescimento (4,8% cada uma).

As alterações visuais, frequentemente presentes no momento do diagnóstico, incluem ambliopia (30%–70%), cegueira ( $\leq 20\%$ ) e defeitos de campo visual (em torno de 30%). Em geral, observa-se melhora após a cirurgia em 80%–90% dos casos, embora a taxa média de melhora na literatura seja de aproximadamente 50%. (Habrand *et al.*, 1999; Nuijts, *et al.*, 2020). Neste estudo, 47,6% das crianças já apresentavam distúrbios visuais antes do início da radioterapia.

Crises convulsivas foram relatadas em 10%–20% dos pacientes tratados com diferentes modalidades terapêuticas. No contexto de tratamento combinado, Danoff *et al.* (1983) reportaram uma incidência de 5%, valor semelhante ao observado na apresentação, especialmente em tumores volumosos com extensão suprasselar. Em nosso estudo, os achados foram compatíveis com a literatura, com ocorrência de crises epiléticas em 24% dos pacientes antes do início da radioterapia.

Ao avaliarmos as sequelas de acordo com a faixa etária no momento do diagnóstico, observamos que a maioria dos casos ocorreu entre 4 e 7 anos de idade. Considerando que o tempo médio entre o diagnóstico e o início da radioterapia foi de quase dois anos, é plausível que essa faixa etária representa crianças cuja conduta inicial envolveu o adiamento da radioterapia, na tentativa de minimizar os possíveis efeitos colaterais do tratamento em pacientes mais jovens.

Entendemos que essa decisão deve ser individualizada e cuidadosamente ponderada, idealmente conduzida por uma equipe multidisciplinar, considerando-se os riscos e benefícios específicos de cada caso.

Uma das limitações deste estudo foi a ausência de dados socioeconômicos estruturados nos prontuários analisados, como renda familiar, nível de escolaridade dos pais e condições de moradia. Essa carência inviabiliza uma análise mais aprofundada sobre o impacto dos determinantes sociais na saúde e nos desfechos clínicos desses pacientes.

Além disso, por se tratar de um centro de referência oncológica, os pacientes foram encaminhados ao INCA exclusivamente para a realização da radioterapia, sendo posteriormente redirecionados às instituições de origem. Essa dinâmica assistencial impossibilitou o acompanhamento longitudinal necessário para avaliar adequadamente os efeitos tardios da radioterapia e dados de sobrevida.

Entre os pontos fortes, destaca-se o tamanho da amostra, que, embora numericamente limitado, tem significativa relevância clínica por se tratar de uma condição rara. Isso confere valor adicional aos achados, considerando o impacto desproporcionalmente alto que esse tumor, apesar de sua histologia benigna, exerce sobre a qualidade de vida dos pacientes. Isso reforça a importância de otimizar as estratégias terapêuticas.

Este estudo também preenche uma lacuna científica, uma vez que há pouca literatura dedicada especificamente à avaliação de pacientes com craniofaringioma no momento da radioterapia. Destaca-se ainda por documentar toxicidades prévias ao tratamento radioterápico, trazendo evidências da prática clínica real, que podem contribuir para a tomada de decisão multidisciplinar.

Nossos resultados reforçam a necessidade de protocolos individualizados, considerando o perfil de morbididades pré-existentes, o timing ideal da radioterapia para minimizar efeitos adversos adicionais, e a importância de uma abordagem integrada entre as especialidades envolvidas no cuidado desses pacientes. Esses achados são particularmente relevantes para centros que manejam casos complexos de craniofaringioma na infância, oferecendo uma base mais sólida para o planejamento terapêutico e a melhoria dos desfechos a longo prazo.

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo reforça a complexidade do manejo do craniofaringioma na infância, uma neoplasia rara, porém de comportamento localmente agressivo e com impacto significativo sobre a qualidade de vida dos pacientes. A partir da análise de uma amostra clínica relevante, observamos que a maioria das crianças já apresentava sequelas neurológicas, visuais e/ou endócrinas antes do início da radioterapia, o que desafia a prática recorrente de postergar esse tratamento em crianças mais jovens por receio de toxicidade. Esse adiamento, muitas vezes motivado por crenças desatualizadas, foi associado a piora funcional e atraso no controle tumoral, especialmente em pacientes com tumores hipotalâmicos (grau 2 de Puget), para os quais estratégias conservadoras associadas à radioterapia são recomendadas.

A ausência de dados estruturados sobre os determinantes sociais da saúde e o fato de o INCA receber pacientes apenas para tratamento radioterápico, sem acompanhamento a longo prazo, representaram limitações importantes, especialmente para a análise dos efeitos tardios e da sobrevida global. No entanto, o estudo contribui de forma significativa para a literatura ao documentar o perfil clínico, o intervalo para diagnóstico, tempo entre o diagnóstico e a radioterapia, além de descrever toxicidades já presentes antes do início do tratamento.

Esses achados sustentam a necessidade de protocolos individualizados, construídos por equipes multidisciplinares experientes, que considerem o momento ideal para iniciar a radioterapia e as comorbidades pré-existentes. A incorporação de técnicas modernas de radioterapia, como IMRT e VMAT, permite maior precisão e menor toxicidade, tornando este tratamento cada vez mais seguro, mesmo na população pediátrica.

Diante disso, é essencial promover uma abordagem terapêutica integrada, capaz de equilibrar eficácia oncológica e preservação funcional, contribuindo para melhores desfechos clínicos e maior qualidade de vida a longo prazo para crianças com craniofaringioma.

## REFERÊNCIAS

- BEN-SHLOMO, A.; MELMED, S. Hypothalamic regulation of anterior pituitary function. **Pituitary**. 4. ed. San Diego: Academic Press, 2017. p. 23-45. DOI: 10.1016/B978-0-12-804169-7.00002-7.
- BUNIN, G. R. *et al.* The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. **Journal of Neurosurgery**, [s.l.], 89, p. 547, 1998.
- BURGER, P. C.; SCHEITHAUER, B. W.; VOGEL, F. S. Region of the sella turcica. Craniopharyngiomas. In: **Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings**. 4. ed. New York: Churchill Livingstone, 2002. p. 475-483.
- BUSLEI, R. *et al.* Craniopharyngioma. In: LOUIS, D. N.; OHGAKI, H.; WIESTLER, O. D.; CAVENEE, W. K. (Ed.). **WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System**. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. p. 324-328.
- CAMPANINI, M. L. *et al.* The molecular pathogenesis of craniopharyngiomas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 67, n. 3, p. 329-340, 2023. DOI: 10.20945/2359-3997000000600.
- CARPENTER, R. C. *et al.* The treatment of hypophyseal tumor by evacuation and irradiation. **American Journal of Roentgenology**, [s.l.], v. 38, 1937.
- CASTRO-DUFOURNY, I. *et al.* The infundibulo-tuberal syndrome caused by craniopharyngiomas: clinicopathological evidence from an historical French cohort (1705–1973). **Pituitary**, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 642-657, 2015. DOI: 10.1007/s11102-014-0623-4.
- CHEN, C. *et al.* Craniopharyngioma: a review of long-term visual outcome. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 220–228, jun. 2003.
- CLARKE, I. J. *et al.* Neuroendocrine control of reproduction. In: **Handbook of Neuroendocrinology**. 1ª ed. San Diego: Academic Press, 2012. p. 197-235. DOI: 10.1016/B978-0-12-375097-6.10009-5.
- CONSTINE, Louis S.; TARBELL, Nancy J.; HALPERIN, Edward C. **Pediatric radiation oncology**. 6th edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2016. ISBN 978-1-4963-4286-1.
- D'ANNA, G.; GRIMALDI, M.; SCOTTI, G. Neuroradiological diagnosis of craniopharyngiomas In: LANIA, A., SPADA, A., LASIO, G. (Eds) **Diagnosis and Management of Craniopharyngiomas**. Springer, Cham, Switzerland, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-22297-4\_3
- DANOFF, Barbara F.; COWCHOCK, F. Susan; KRAMER, Simon. Childhood craniopharyngioma: Survival, local control, endocrine and neurologic function following radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 171-175, 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(83)90094-9).

DAUBENBÜCHEL, A. M. *et al.* Hydrocephalus and hypothalamic involvement in pediatric patients with craniopharyngioma or cysts of Rathke's pouch: impact on long-term prognosis. **European Journal of Endocrinology**, [s.l.], v. 172, n. 5, p. 561-569, 2015.

DEOPUJARI, C. *et al.* Intraventricular Craniopharyngiomas - Overcoming Their Relative Inaccessibility: Institutional Experience With a Review of Literature. **Frontiers in Neurology**, [s.l.], v. 12, 755784, 14 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.755784>.

ELKHASHIN, S.; EL AZIZ L. M. A.; BEBARS, M. Endoscopic trans-ventricular resection of cystic craniopharyngioma in adults associated with hydrocephalus, an alternative minimally invasive approach. **Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management**, [s.l.], v. 26, 101449, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2021.101449>.

ERDHEIM, J. Über Hypophysengangsgeschwülste und Hirncholesteatome. **Sitzungsber Kais Akad Wissen Math Naturw Klin**, [s.l.], v. 113, p. 537–726, 1904.

FRIEDRICH, C. *et al.* **Craniopharyngioma Registry 2019** - Multicenter registry for patients with childhood-onset craniopharyngioma, xanthogranuloma, cysts of Rathke's pouch, meningioma, pituitary adenoma, and arachnoid cysts. University Clinic for Pediatrics and Adolescent Medicine, Oldenburg Hospital, 2019.

GARNETT, M. R.; PUGET, S.; GRILL, J.; SAINTE-ROSE, 3C. Craniopharyngioma. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s.l.], v. 2, n. 18, 2007. DOI: 10.1186/1750-1172-2-18.

HABRAND, Jean-Louis *et al.* The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [s.l.], v. 44, n. 2, p. 255-263, 1 maio 1999. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00030-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00030-9).

HALPERIN, C. *et al.* **Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology**. 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2018. 2304 p. ISBN 978-1-4963-6009-4.

HOFFMAN, H. J. Surgical management of craniopharyngioma. **Pediatric Neurosurgery**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 44-49, 1994.

HOFFMANN, Anika *et al.* History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. **European Journal of Endocrinology**, [s.l.], v. 173, n. 6, p. 853-862, 2015. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0709>.

HUANG, C *et al.* Clinical and endocrinological manifestations of childhood-onset craniopharyngioma before surgical removal: A report from one medical center in Taiwan. **Pediatrics and Neonatology**, [s.l.], v. 62, n. 2, p. 201-207, mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.08.014>.

IANNALFI, A. *et al.* Radiotherapy in craniopharyngiomas. **Clinical Oncology**, [s.l.], v. 25, n. 11, p. 654-667, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.07.005>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2023.

JOSE, C. C. *et al.* Radiotherapy for the treatment of recurrent craniopharyngioma. **Clinical Oncology**, [s.l.], v. 4, n. 5, p. 287-289, 1992.

KARAVITAKI, N. *et al.* Craniofaringiomas. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 27, n. 4, p. 371–397, 2006. DOI: 10.1210/er.2006-0002.

KASSAM, B. *et al.* Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. **Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 108, n. 4, p. 715–728, 2008.

KILDAY, J. P. *et al.* Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. **Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 19, n. 10, p. 1398–1407, 2017. DOI: 10.1093/neuonc/nox056.

KRAMER, S.; McKISSOCK, W.; CONCANNON, J. P. Craniopharyngiomas. Treatment by combined surgery and radiation therapy. **Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 217-226, 1961. <https://doi.org/10.3171/jns.1961.18.2.0217>.

KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I. *et al.* Headache and pituitary disease: a systematic review. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 79, n. 6, p. 760-769, dez. 2013. <https://doi.org/10.1111/cen.12314>.

LE TISSIER, P. *et al.* An updated view of hypothalamic-vascular-pituitary unit function and plasticity. **Nature Reviews Endocrinology**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 257-267, 2017. DOI: 10.1038/nrendo.2016.193.

MAGALHÃES, G. *et al.* Análise Epidemiológica, Clínica e Patológica de Crianças com Neoplasias do Sistema Nervoso Central Tratadas com Radioterapia no Instituto Nacional de Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s.l.], v. 69, n. 4, p. e–054051, 2023. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n4.4051.

MAGILL, T.; JANE Jr. A.; PREVEDELLO, D. M. Craniopharyngioma classification. **Neurosurgery**, [s.l.], v. 135, p. 1293–1297, 2021.

MERCHANT, T. E. *et al.* Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [s.l.], v. 53, n. 3, p. 533-542, 2002.

MERCHANT, T. E. & KORTMANN, R. **Pediatric Radiation Oncology**. 1. ed. Cham: Springer, Switzerland, 2018. 387 p. ISBN 978-3-319-43542-0.

MOMIN, A.; MIGUEL, A.; GINO, C. *et al.* Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. **Pituitary**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 517-522, 2021.

MORISAKO, H. *et al.* Aggressive surgery based on an anatomical subclassification of craniopharyngiomas. **Neurosurgical Focus**, [s.l.], v. 41, n. 6, p. E10, 2016.

MROWZCZYNSKI, D.; LANGAN, T.; RIZK, B. Craniopharyngiomas: a systematic review and evaluation of the current intratumoral treatment landscape. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], 2018. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.01.039.

MÜLLER, H. L. *et al.* Craniopharyngioma. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 75, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0125-9.

MÜLLER, H. L.; ALAPETITE, C.; WISOFF, J. Craniopharyngioma. In: **Brain and Spinal Tumors of Childhood**. 2. ed. London: Springer, 2020. p. 150-170.

MÜLLER, L. Craniopharyngioma. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 35, n. 3, p. 513-543, 2014. DOI: 10.1210/er.2013-1115.

MÜLLER, L. Craniopharyngioma. **Handbook of Clinical Neurology**, Amsterdam, Netherlands v. 124, p. 235-53, 2014.

NUIJTS, M. A. *et al.* Visual functions in children with craniopharyngioma at diagnosis: A systematic review. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 15, n. 10, p. e0240016, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0240016.

PASCUAL, J. M. *et al.* Craniopharyngioma Classification. **Journal of Neurosurgical**, [s.l.], v.109, n.6, p.1180-2, 2008. DOI: 10.3171/JNS.2008.109.12.1180.

PASCUAL, J. M. *et al.* Intraventricular craniopharyngiomas: topographical classification and surgical approach selection based on an extensive overview. **Acta Neurochirúrgica**, [s.l.], v. 146, n. 8, p. 785-802, 2004. DOI: 10.1007/s00701-004-0295-3.

PASCUAL, J. M.; PRIETO, R.; NAVAS, M.; CARRASCO, R. Conquest of third ventricle craniopharyngiomas. **Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 112, n. 5, p. 1153-1164, 2009. DOI: 10.3171/2009.8.JNS091094.

PETITO, C. K.; DEGIROLAMI, U.; EARLE, K. M. Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. **Cancer**, [s.l.], v. 37, p. 1944, 1976.

PRIETO, R.; BARRIOS, L.; PASCUAL, J. M. Papillary Craniopharyngioma: A Type of Tumor Primarily Impairing the Hypothalamus – A Comprehensive Anatomico-Clinical Characterization of 350 Well-Described Cases. **Neuroendocrinology**, [s.l.], v. 112, n. 10, p. 941-965, 2022. <https://doi.org/10.1159/000521652>.

PUGET, S. *et al.* Childhood craniopharyngioma: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, [s.l.], v. 106, n. 1, p. 3-12, 2007. DOI: 10.3171/ped.2007.106.1.3.

PUGET, S. *et al.* Hypothalamic involvement in childhood craniopharyngioma: a 20-year longitudinal study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 101, n. 4, p. 1422-1430, 2016. DOI: 10.1210/jc.2015-3891.



REGINE, W. F & KRAMER, S. Pediatric craniopharyngiomas: long term results of combined treatment with surgery and radiation. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 611-617, 1992

REGINE, W. F.; MOHIUDDIN, M.; KRAMER, S. Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. **Radiotherapy and Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 13-21, 1993.

SAINTE-ROSE, C. *et al.* Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. **Child's Nervous System**, [s.l.], v. 21, n. 8-9, p. 691-695, 2005. DOI: 10.1007/s00381-005-1209-2.

SHAIL, J. *et al.* **Craniopharyngioma: standard clinical practice recommendations**. Version 2, 2021. Disponível em: [siope.eu/media/documents/escp-craniopharyngioma](https://siope.eu/media/documents/escp-craniopharyngioma)

SUNG, D. *et al.* Treatment results of craniopharyngiomas. **Cancer**, [s.l.], v. 47, n. 5, p. 847-857, 1981.

TAKAHASHI, H.; NAKAZAWA, S.; SHIMURA, T. Evaluation of postoperative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. **Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 62, n. 1, p. 120-127, 1985. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.1.0120>.

TORRES, M. O.; SHAFIQ, I.; MESFIN, F. B. Craniopharyngioma. **STATS PEARLS**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

VARLOTTO, J. *et al.* Multi-modality management of craniopharyngioma: a review of various treatments and their outcomes. **Neuro-Oncology Practice**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 173-187, set. 2015. <https://doi.org/10.1093/nop/npv029>.

WALKER, D. A.; PERILONGO, G.; PUNT, J. A. G. **Brain and Spinal Tumors of Childhood**. London: Arnold, 2004.

YAŞARGIL, M. G. *et al.* Total removal de craniopharyngiomas. **Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 73, n. 1, p. 3–11, 1990. DOI: 10.3171/jns.1990.73.1.0003.