



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Kraniofaringioma

Montesqieu Silalahi, H.M.Djakaria

Departemen Radioterapi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel:

Diterima November 2016

Disetujui Desember 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Montesqieu Silalahi

E-mail:

montes.tab@gmail.com

Abstrak/Abstract

Kraniofaringioma merupakan tumor jinak regio sella yang jarang terjadi dan penanganannya memiliki kesulitan yang tinggi karena lokasinya dan morbiditasnya, serta tingginya laju rekurensi. Di Amerika Serikat, sekitar 1,2-4,6% dari seluruh tumor intrakranial adalah kraniofaringioma. Gambaran khas untuk kraniofaringioma adalah tumor suprasella dengan komponen padat dan kistik yang dapat disertai dengan gambaran kalsifikasi. Reseksi komplit lewat pembedahan diyakini merupakan pilihan tatalaksana terbaik, walaupun sayangnya sulit tercapai. Radiasi eksterna diberikan pada reseksi subtotal dan sebagai terapi utama pada kraniofaringioma rekuren. Teknik radiasi konformal yang diberikan setelah reseksi subtotal baik dengan menggunakan dosis konvensional ataupun dengan teknik *stereotactic radiosurgery* (SRS) memberikan kontrol lokal yang baik dan mengurangi risiko morbiditas dibandingkan terapi pembedahan yang agresif untuk mencapai reseksi total.

Kata kunci: kraniofaringioma, radiasi eksterna, stereotactic radiosurgery

Craniopharyngioma is a rare sellar region tumor and have challenging treatment because of the location and morbidity, and also its high recurrency. In United States, around 1,2-4,6% of all intracranial tumor is craniopharyngioma. Characteristic clinical appearance for craniopharyngioma is suprasellar mass with cystic component which could be also accompanied by calcification. Complete resection with surgery is the best treatment option, though unfortunately difficult to achieve. External radiation is delivered after subtotal resection and as a main therapy in recurrent craniopharyngioma. Conformal radiation technique given after subtotal resection, either with conventional dose or SRS technique gives good local control and reduces morbidity risk compared to aggressive surgical approach to achieve total resection.

Keywords: craniopharyngioma, external radiation, stereotactic radiosurgery

Hak Cipta ©2017 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kraniofaringioma diperkenalkan oleh Cushing pada tahun 1932 untuk menggambarkan tumor otak jinak regio sella, berasal dari sisa jaringan epitelial yang dapat dijelaskan berasal dari penutupan kurang sempurna duktus kraniofaringeal. Erdheim adalah orang pertama yang menggambarkan lesi ini di tahun 1904, namun Cushing memberikan nama kraniofaringioma un-

tuk menggambarkan sisa sel epitel berasal dari proses pada masa embrio. Tumor ini merupakan tumor yang jarang terjadi dan penanganannya sulit karena lokasinya dan morbiditas yang diakibatkannya serta laju rekurensi yang tinggi.^{1,2}

Kraniofaringioma biasanya berlokasi di regio parasella. Sekitar 20% berada di regio suprasella dan sekitar 5-15% terbatas di dalam sella. Pola pertumbuhan dan

lokasi tumor ini sangat bergantung lokasi asal tumor pada tangkai hipofisis. Tumor yang berasal dari bagian distal tangkai hipofisis kemungkinan tumbuh di dalam sella. Tumor ini biasanya terletak di *midline* dan dapat berekstensi sampai suprasella dan ventrikel ketiga. Tumor yang berasal dari bagian proksimal akhir dari tangkai hipofisis dapat tumbuh terutama di dalam ventrikel ketiga. Tiga puluh persen kraniofaringioma dapat berekstensi ke anterior melibatkan lobus frontal, 25% tumbuh ke lateral melibatkan lobus temporal dan struktur pada fossa kranialis media, 20% dapat tumbuh ke arah posterior dan inferior melibatkan batang otak dan berekstensi sampai ke *cerebellopontin angle* ataupun foramen magnum. Kraniofaringioma *papillary* lebih sering berlokasi di ventrikel ketiga.^{1,3}

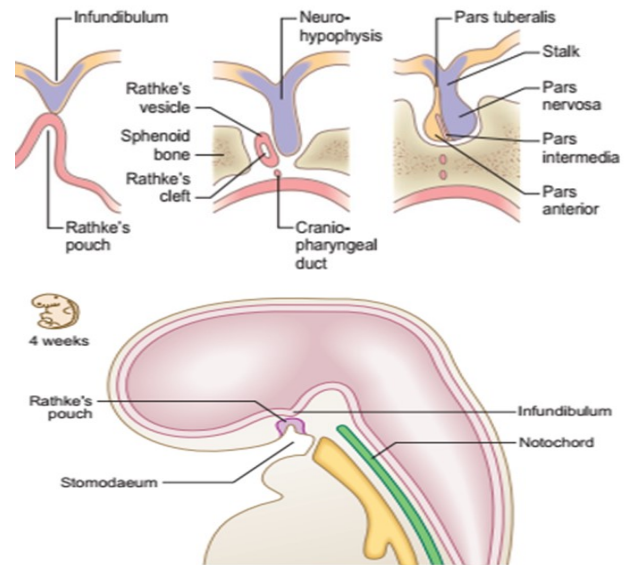
Peningkatan teknik pada pencitraan preoperatif, teknik operasi dan terapi adjuvan memungkinkan ahli-ahli onkologi meningkatkan kualitas penanganan pasien kraniofaringioma.^{1,2,4} Kraniofaringioma merupakan kasus jarang yang memerlukan pemahaman menyeluruh mengenai gejala klinis, gangguan hormonal, gangguan kognitif dan potensi efek samping dalam tatalaksananya.^{1,5-7} Tatalaksana kraniofaringioma masih kontroversial karena tidak adanya uji klinis acak prospektif yang dilakukan, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan tatalaksana kraniofaringioma yang memerlukan multimodalitas terapi.

Epidemiologi

Kraniofaringioma terdapat sekitar 1,2-4,6% dari seluruh tumor intrakranial, dengan 0,5-2,5 kasus baru per satu juta penduduk per tahun di Amerika Serikat.^{3,8,9} Tumor ini dapat terjadi pada semua usia dan tidak menunjukkan perbedaan dalam jenis kelamin, namun terdapat bimodal puncak insidens yaitu pada kelompok usia 5-14 tahun dan usia 50-74 tahun. Kraniofaringioma merupakan 5-10% dari tumor intrakranial pada anak-anak.^{3,10}

Embriologi dan Histogenesis

Pada saat usia gestasi mencapai 4 minggu, terjadi invaginasi dari *stomodaeum* (*atap dari rongga mulut*) ke arah atas dan neuroepitel dari diensefalon ke arah bawah untuk membentuk hipofisis. Invaginasi ke arah atas dari *stomodaeum* disebut sebagai *Rathke's pouch* dan pergerakan neuroepitelium dari diensefalon ke arah bawah disebut *infundibulum*, jalur migrasi dari



Gambar 1. (a) Potongan sagital bagian kranial pada embrio manusia usia 4 minggu menunjukkan pembentukan *Rathke's pouch*. (b) pembentukan kelenjar hipofisis.^{3,11}

Rathke's pouch disebut sebagai duktus kraniofaringioma. Pada usia gestasi 8 minggu, *Rathke's pouch* akan terpisah dari duktus kraniofaringioma membentuk *Rathke's vesicle* yang akan menjadi adenohipofisis dan *infundibulum* akan menjadi neurohipofisis.^{1-3,11}

Kraniofaringioma biasanya terletak di daerah suprasella diduga berasal dari sisa sel skuamosa yang berada pada *Rathke's pouch*, duktus kraniofaringioma primitif dan juga diduga berasal dari metaplasia sisa sel epitel skuamosa embrionik pada kelenjar adenohipofisis di bagian tangkai hipofisis.^{1,2,12}

Morfologi

Terdapat dua jenis varian histologi kraniofaringioma, yaitu kraniofaringioma adamantinomatosa dan kraniofaringioma papiler. Kraniofaringioma adamantinomatosa paling sering terdapat pada anak-anak sedangkan jenis papiler paling sering terdapat pada dewasa.¹³ Tipe adamantinomatosa menyerupai neoplasma jaringan pembentuk gigi memiliki komponen kistik dan komponen padat dengan kalsifikasi. Tipe ini terdiri dari epitel skuamosa bertingkat tertanam dalam spons retikulum. Epitel skuamosa ini membentuk keratin, yang disebut sebagai keratin basah. Kista dari kraniofaringioma adamantinomatosa ber dinding epitel skuamosa bertingkat mengandung keratin dan berisi cairan yang kaya kolesterol, tebal kuning kecoklatan disebut sebagai *crankcase oil*. Mineralisasi dan deposisi

kalsium dari sel epitel berkeratin ini membuat tampilan kalsifikasi pada tumor ini. Fitur tambahan lain termasuk fibrosis dan peradangan kronis. Walaupun tampak berkapsul, kraniofaringioma biasanya menunjukkan invaginasi ke jaringan otak sekitar dan menimbulkan reaksi sel glial.^{1,12,13}

Kraniofaringioma papiler mengandung papila dilapisi oleh epitel skuamosa berdiferensiasi baik. Tumor ini biasanya solid namun dapat juga memiliki komponen kistik. Sel-sel skuamosa bagian padat dari tumor biasanya tidak menghasilkan retikulum spongiosa di lapisan dalam, berbatas tegas, jarang berkalsifikasi, kurang memberi gambaran keratin basah dan *crankcase oil* seperti pada tipe adamantinomatosa. Tipe ini jarang menginvasi jaringan sekitar, namun gliosis dapat terjadi. Tidak seperti tipe adamantinomatosa, tipe papiler tidak menyerupai jaringan pembentuk gigi.^{1,13}

Gejala Klinis

Gejala klinis kraniofaringioma ditentukan oleh lokasi, ukuran dan arah pertumbuhan tumor. Gejala klinis ini menunjukkan kombinasi dari gangguan endokrin, penglihatan, kognitif dan gejala akibat peningkatan tekanan intrakranial. Oleh karena predileksinya paling banyak di tangkai hipofisis, gejala klinis yang sering muncul adalah gangguan penglihatan, hipopituitari dan diabetes insipidus.

1. Peningkatan Tekanan Intrakranial

Kraniofaringioma adalah neoplasma bersifat indolen yang memiliki laju pertumbuhan lebih lambat jika dibandingkan dengan tumor otak lainnya. Lokasinya yang ekstraaksial sering asimtomatis sampai tumor relatif besar. Kraniofaringioma yang besar dapat menyumbat sirkulasi cairan serebrospinal pada ventrikel tiga dan mengakibatkan hidrosefalus obstruktif.³

Sakit kepala dan muntah merupakan gejala yang umum muncul karena kenaikan tekanan intrakranial, sehingga keluhan ini sering sekali terjadi. Delapan puluh persen pasien kraniofaringioma pada anak mengeluhkan sakit kepala dan 60% dengan mual dan muntah. Sedangkan pada dewasa dengan persentasi yang lebih rendah, yaitu 30% dan 20% pasien mengeluhkan mual dan muntah. Gejala yang sangat jarang terjadi, adalah rupture tumor yang dapat menyebabkan perdarahan intrakranial dan juga dapat menyebabkan meningitis aseptik.^{1,3,14}

2. Gangguan Penglihatan

Gangguan penglihatan merupakan gejala klinis yang sering terjadi pada pasien dengan kraniofaringioma, terutama dewasa. Sebanyak 80% pasien dewasa memiliki gejala gangguan penglihatan, sementara pada anak-anak sebanyak 40%. Gangguan penglihatan yang terjadi meliputi ketajaman penglihatan, kebutaan unilatera atau bilateral, gangguan lapangan pandang (biasanya hemianopia bitemporal), diplopia, pandangan kabur ataupun nistagmus. Gejala ini dapat terjadi akibat penekanan dari aparatus optik oleh tumor ataupun terjadinya atrofi optik sekunder akibat hidrosefalus obstruktif, peningkatan tekanan intrakranial kronis dan papil edema.^{1,3,14}

Diyakini bahwa gangguan penglihatan ini memiliki proporsi yang sama antara dewasa dan anak-anak, namun pada anak-anak dijumpai proporsi yang lebih kecil kemungkinan karena pasien anak memiliki toleransi yang lebih tinggi terhadap gangguan penglihatan dibandingkan pada orang dewasa. Hal ini kemungkinan karena anak-anak kurang menyadari bagaimana penglihatan yang normal sehingga tidak dapat mengetahui bagaimana penglihatan yang tidak normal. Gangguan belajar di sekolah mungkin dapat digunakan sebagai petunjuk untuk mengidentifikasi apakah ada gangguan penglihatan pada anak. Teori ini didukung temuan bahwa pada pasien anak dengan kraniofaringioma yang dilakukan pemeriksaan mata, 70% mengalami gangguan penglihatan. Pada pasien kraniofaringioma yang tidak mengalami gangguan penglihatan, kemungkinan tumor terbatas di intrasella dan tidak terdapat keterlibatan pada aparatus optik.^{1,3,14}

3. Gangguan Hormonal

Hipotalamus adalah pusat regulasi hormon pada tubuh manusia. Hipotalamus menghasilkan hormon untuk memodulasi produksi hormon dari kelenjar hipofisis. Jika terdapat lesi yang mengganggu komunikasi antara hipotalamus dan hipofisis akan menyebabkan disregulasi hormon hipofisis. Kraniofaringioma di regio sella dan suprasella, jika membesar sampai menekan aksis hipotalamus-hipofisis akan menyebabkan disfungsi endokrin.^{1,3,14}

Gangguan hormonal didapatkan pada 90% pasien anak dan 70% pada pasien dewasa. *Inter alia the Erlangen series* mendapatkan gangguan hormonal yang biasanya terdapat pada pasien kraniofaringioma: hipogonadisme terjadi pada 75-80% pasien, defisiensi

growth hormon pada 80-100% pasien, adrenal insufisiensi pada 30-60% kasus, hipotiroidisme pada 20-40% kasus dan diabetes insipidus pada 10-20% pasien. Manifestasi gangguan endokrin lebih sering terjadi pada pasien anak-anak, gangguan tubuh pendek terdapat pada 93% kasus pasien anak.

Pada pasien dewasa, gejala berhubungan dengan ketidakseimbangan hormon seksual umumnya terjadi. Pengurangan libido seksual dilaporkan terdapat pada 88% pasien dewasa laki-laki dan *amenorrhea* terdapat pada 82% dari pasien dewasa wanita. Pada pasien remaja dapat terjadi pubertas yang tertunda atau tidak mengalami pubertas. Insidensi dari diabetes insipidus terjadi pada sekitar 9-17% kasus. Manifestasi diabetes insipidus dilaporkan terjadi pada 17% kasus pasien anak dan 20% kasus pasien dewasa.

Dapat juga terjadi namun jarang, pasien dewasa mengalami galactorhea karena adanya '*stalk-effect*' menyebabkan inhibisi aksis hipotalamus hipofisis sehingga terjadi peningkatan produksi prolaktin. Terkadang, kompresi hipotalamus dapat menyebabkan pubertas prekok akibat hilangnya inhibisi hipotalamus pada hormon *gonadotrophin releasing hormon* (GnRH). Namun kondisi ini tidak sering dijumpai karena bersamaan dengan terjadinya hipopituitari yang meniadakan efek peningkatan GnRH.^{1,3,10,14-19}

4. Gangguan Kognitif

Pasien kraniofaringioma dapat mengalami gejala gangguan kognitif. Gangguan kognitif ini lebih sering terjadi pada orang dewasa dibandingkan dengan anak-anak. Hal ini kemungkinan karena kesulitan lebih besar untuk mendiagnosis gangguan kognitif pada anak dibandingkan dengan pada dewasa. Dilaporkan kurang dari 10% pasien anak mengalami gangguan kognitif, sedangkan pada pasien dewasa dilaporkan sekitar 25% mengalami gangguan kognitif. Gangguan kognitif dapat menjadi faktor prediktif dari hasil terapi. Gangguan mental dan depresi berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk.^{1,3,14,20}

Pembesaran kraniofaringoma yang tumbuh di regio sella akan mengganggu komunikasi antara hipotalamus dan bagian-bagian lain pada otak misalnya dengan talamus, lobus frontal, dan lobus temporal. Adanya gangguan tersebut dapat menyebabkan gangguan psikologi dan masalah psikososial. Terdapat gangguan neuropsikologi beragam yang muncul sebagai gejala

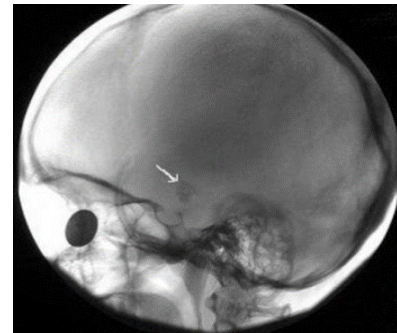
klinis, yaitu gangguan mental, apatis, abulia, depresi, kelambatan psikomotor, hiperinsomnia dan kejang. Kejang kompleks psikomotor dan amnesia pernah dilaporkan dengan ekstensi tumor sampai ke lobus temporalis dan hipokampus.^{3,6,21}

Gambaran Pencitraan

Pada foto sinar X kepala dengan kraniofaringioma dapat dijumpai gambaran patognomonik kalsifikasi di regio suprasella. Lebih dari 80% pasien anak dan 40% pasien dewasa menunjukkan kalsifikasi pada foto sinar X kepala. Sekitar 66% dari pasien dewasa dan lebih dari 90% pasien anak-anak menunjukkan gambaran abnormalitas foto sinar-X kepala seperti pembesaran dari sella, erosi pada klinoid dan dorsum sella.^{3,19,20,22}

Gambaran sinar-X kepala tidak spesifik, kalsifikasi yang kecil dapat tidak teridentifikasi. Sinar-X kepala juga tidak dapat memberikan gambaran jaringan lunak dengan baik, sehingga diferensiasi dari tipe tumor tidak dapat dilakukan hanya dengan sinar-X kepala.²³

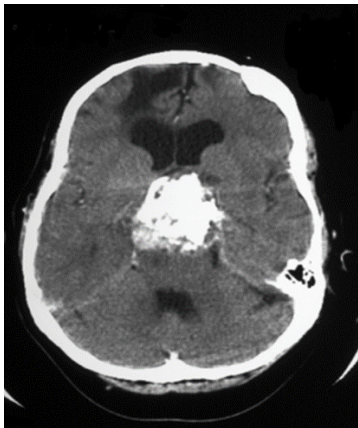
Penggunaan foto sinar-X kepala untuk diagnosis kraniofaringioma sudah banyak digantikan dengan *CT Scan*



Gambar 2. X-Ray Kepala memberi gambaran kalsifikasi suprasella (tanda panah) pada pasien kraniofaringioma²³



Gambar 3. CT Scan kepala dengan kontras menunjukkan kraniofaringioma suprasella dengan kombinasi komponen kistik, padat dan kalsifikasi.³



Gambar 4. CT Scan kepala potongan aksial, menunjukkan gambaran kraniofaringioma dengan kalsifikasi yang luas.³

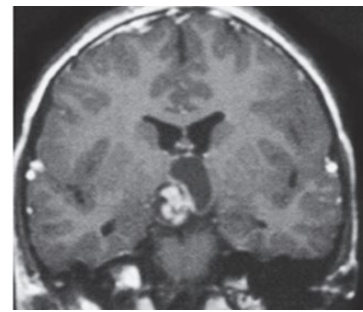


Gambar 5. CT Scan kepala potongan koronal, memberikan gambaran *eggshell-like calcification* dari kapsul kraniofaringioma.¹⁴

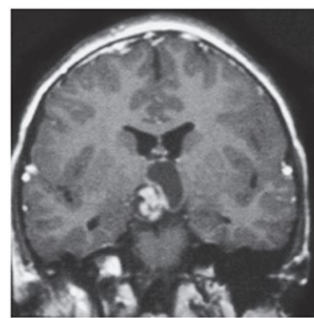
maupun *MRI*. *CT Scan* dengan kontras intravena sangat berguna untuk penilaian kraniofaringioma. *CT Scan* dengan kontras dapat menunjukkan komponen kistik dan solid dari kraniofaringioma. Kalsifikasi dapat lebih jelas terlihat pada *CT Scan*, sekitar 93% pada pasien anak-anak dan 40% pada pasien dewasa. Deposit kalsium tampak lebih banyak pada tipe adamantinomatosa. Gambaran kalsifikasi menyerupai cangkang telur (*eggshell-like calcification*) dari dinding tumor kistik kadang terlihat pada keseluruhan lesi.

Cairan di dalam kista tampak dengan densitas rendah namun sedikit lebih tinggi dari densitas cairan serebrospinal. Bagian isi dari kista juga dapat tampak solid dengan densitas lebih tinggi jika di dalam kista terdapat garam kalsium. Pada pemberian kontras, jaringan tumor solid dan dinding kista tampak menyangat kontras. Kista dapat tampak berlobulasi dan sangat ekstensif, terkadang dapat dijumpai komponen perdarahan.^{1,3,14,24}

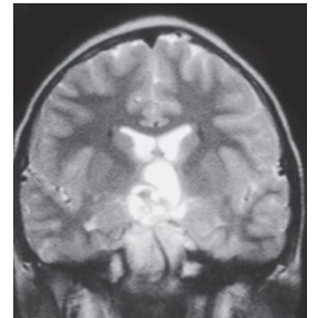
Massa yang heterogen pada kraniofaringioma dapat digambarkan dengan baik menggunakan *MRI*.



(a)

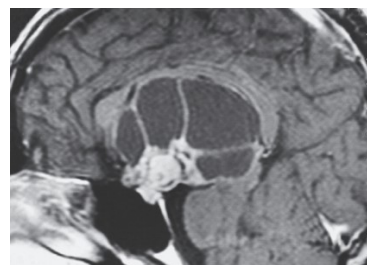


(b)



(c)

Gambar 6. Gambaran kraniofaringioma dengan MRI: (a) dan (b) *T1-weighted* dengan kontras, menunjukkan tumor dengan komponen kistik dan padat, (c) *T2-weighted* menunjukkan gambaran intensitas yang heterogen pada komponen padat.²⁴



(a)



(b)

Gambar 7. Gambaran *T1-weighted* MRI dengan kontras (a) potongan sagital (b) potongan aksial, menunjukkan kraniofaringioma dengan komponen kistik yang besar mengisi penuh ventrikel tiga.³

Ekstensi massa dan batas massa terhadap jaringan lunak sekitar dapat terlihat lebih jelas dengan *MRI*. Komponen kistik dapat dijumpai sampai 99% pada pasien anak. Isi komponen kistik dari tumor menunjukkan karakteristik intensitas sinyal sedikit lebih tinggi dari cairan serebrospinal pada *T1-weighted* dan hiperintens pada *T2-weighted*. Namun, isi dari kista dapat juga sedikit hiperintens pada *T1-weighted* akibat kandungan protein tinggi. Walaupun komponen

kistik dan padat dari tumor hiperintens pada *T2-weighted*, komponen padat relatif hipointens dibandingkan dengan komponen kistik. Pada 25% dari kasus pada anak-anak, komponen kistik dapat terlihat sangat besar, memiliki ekstensi sampai ke fosa kranial anterior, media dan posterior.

Komponen padat dari tumor tampak isointens pada *T1-weighted* dan biasanya tampak menyangat paska pemberian kontras. Jika kraniofaringioma menempati ventrikel dan mengakibatkan sumbatan maka akan terjadi hidrosefalus obstruktif.^{1-3,14,24}

Diagnosis

Untuk mendiagnosis kraniofaringioma, harus dilakukan anamnesis yang cermat. Dalam anamnesis, walaupun gangguan hormonal sangat sering terjadi pada pasien kraniofaringioma, gangguan hormonal sering kali bukan menjadi alasan pasien untuk berobat. Tanda dan gejala peningkatan tekanan intra kranial, gangguan penglihatan, gangguan hormonal dan gangguan kognitif dapat muncul pada pasien kraniofaringioma. Pemeriksaan laboratorium akan menunjukkan gangguan hormonal pada sebagian besar pasien. Pada pemeriksaan patologi anatomi dapat dijumpai tipe adamantinomatosa ataupun tipe *papillary* kraniofaringioma.^{3,14} Jika tidak dapat dilakukan pemeriksaan patologi anatomi, gambaran klinis dan pencitraan dapat membantu menegakkan diagnosis.

Gambaran pencitraan yang khas untuk suatu kraniofaringioma adalah tumor suprasella dengan komponen padat dan kistik yang dapat disertai dengan gambaran kalsifikasi. Diagnosis diferensial dari gambaran pencitraan pada pasien anak dengan kraniofaringioma adalah suatu glioma, yang mungkin juga memiliki komponen kistik.

Gambaran kalsifikasi dan tumor yang letaknya sentral dengan dinding komponen kistik yang jelas pada *CT Scan* dan *MRI* adalah gambaran yang lebih sesuai dengan kraniofaringioma. Pada pasien dewasa, walaupun adenoma hipofisis merupakan tumor yang paling sering di daerah sella, kraniofaringioma juga harus dipikirkan sebagai diagnosis, khususnya jika tampak gambaran komponen kistik yang luas dari tumor.²⁴

Pengobatan

Belum ada bukti penelitian uji klinis acak bersifat pro

gresif dalam pengobatan kraniofaringioma. Kraniofaringioma memerlukan pengobatan multidisiplin spesialis di bidang bedah saraf, endokrinologi, neurooftalmologi, neuropsikologi dan onkologi radiasi. Sebelum tindakan pengobatan perlu dilakukan: (1) pemeriksaan ketajaman penglihatan dan lapangan pandang, sebab gangguan penglihatan sering dijumpai di banyak kasus; (2) evaluasi dan koreksi gangguan hormonal, sebab diabetes insipidus, hiperkortisolisme dan hipotiroidisme akan meningkatkan morbiditas intraoperatif dan postoperatif; (3) pemeriksaan dan koreksi gangguan elektrolit. Evaluasi ini juga perlu dilakukan paska tindakan untuk menilai respon pengobatan.^{1,2,25,26}

Reseksi komplit dengan pembedahan diyakini merupakan tindakan terbaik untuk kraniofaringioma. Reseksi komplit ini memerlukan keahlian dan penilaian yang baik dari ahli bedah. Reseksi komplit harus mempertimbangkan keamanan dari jaringan sekitar tumor. Sayangnya, reseksi komplit sering sangat sulit untuk dicapai.² Reseksi komplit memiliki *10-year recurrence rate* dari 0-62% dibandingkan 25-100% pada reseksi subtotal.^{1,27} Yasargil, dkk.,¹⁶ melaporkan mortalitas akibat pembedahan pertama pada pasien anak sebesar 11,8% dengan 72,5% memiliki hasil yang baik, dibandingkan akibat pembedahan pada kasus rekuren mortalitas menjadi 42,1% dan 31,6% memiliki hasil yang baik. Pembedahan pertama pada kasus dewasa memiliki mortalitas 8,2% dengan 80,3% memiliki hasil yang baik, pada kasus rekuren mortalitas akibat pembedahan menjadi 38,5% dengan 38,5% memiliki hasil yang baik. Reoperasi pada kasus rekuren dianggap lebih sulit dilakukan.^{13,23}

Radiasi Eksterna

Pada tahun 1961, pertama sekali melaporkan hasil yang menjanjikan penggunaan radiasi eksterna setelah reseksi subtotal pada kraniofaringioma, namun saat itu belum ada studi *in vitro* yang melaporkan mengenai radiosensitivitas kraniofaringioma.^{28,29} Úlfarsson, dkk.,²⁹ tahun 2016 melaporkan radiosensitivitas dari kraniofaringioma tipe adamantinomatosa yang dilakukan *in vitro*. Dengan data yang sesuai dengan *linear quadratic model* didapatkan fraksi *survival* pada 2 Gy (SF2) antara 0,31-0,47, *mean inactivation dose* antara 1,65-2,44 Gy dan ratio α/β 10-30 Gy.

Rasio α/β yang tinggi menunjukkan bahwa kranio-

ofaringioma tipe adamantinomatosa termasuk ke dalam *early responding tissue*. Hasil penelitian ini juga mendukung praktik klinis pemberian radiasi terfraksinasi pada kraniofaringioma.²⁹

Radiasi eksterna telah dilakukan sebagai terapi adjuvan pada kraniofaringioma setelah reseksi subtotal dan sebagai terapi utama pada kraniofaringioma rekuren. Penggunaan radiasi eksterna bertujuan untuk mengurangi potensi komplikasi dari pembedahan yang akan mempengaruhi kualitas hidup terutama pada anak-anak.^{24,25} Bukti penelitian yang mendukung radiasi eksterna ini didapatkan melalui beberapa penelitian retrospektif, didapatkan 10 dan 20 tahun laju *progression-free survival* pada pembedahan reseksi subtotal dengan radiasi lebih baik daripada pembedahan saja.² Dekompresi kista dan biopsi diikuti dengan radiasi eksterna dipertimbangkan sebagai terapi yang dapat diberikan pada kasus *inoperable*.¹²

1. Radiasi Eksterna Adjuvan Paska Reseksi Subtotal

Tidak ada studi acak terkontrol untuk membandingkan reseksi total dengan reseksi subtotal dengan/tanpa radiasi. Jika tumor meluas sampai hipotalamus ataupun aparatus optik, terdapat potensi morbiditas yang tinggi jika dilakukan reseksi total, reseksi subtotal dilanjutkan dengan radiasi eksterna untuk kontrol residu tumor mungkin dapat dilakukan.²⁶

Dari meta-analisis yang dilakukan Yang, dkk.,³⁰ didapatkan 274 studi dengan jumlah kasus sebanyak 8.058. Dari 8.058 kasus ini diambil sebanyak 442 kasus dilakukan reseksi tumor sejak tahun 1990. *Gross total resection* (GTR) dilakukan pada 256 kasus (58%), *subtotal resection* (STR) 101 kasus (23%), STR + *X-ray radiotherapy* (XRT) 85 kasus (19%). Tidak ada perbedaan bermakna pada PFR dan OS antara kelompok GTR dan STR+XRT (lihat Tabel 1). Sedangkan untuk kelompok GTR dan STR, terdapat perbedaan bermakna hanya untuk PFS 2 tahun dan 5 tahun ($p < 0,0001$) (lihat Tabel 2).

Sughrue, dkk.,³¹ juga melakukan meta-analisis dari 274 artikel dan 8.085 kasus kraniofaringioma, didapatkan sebanyak 540 pasien mendapat reseksi tumor. Pasien yang mendapat GTR memiliki laju 2,5 kali lipat lebih besar untuk mengalami gangguan hormonal baru pascaoperasi jika dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan STR ataupun STR+XRT

(GTR=52%, STR=19%, STR+RT=20%, $p < 0,00001$). Setelah dilakukan kontrol pada kelompok dengan munculnya gangguan hipotalamus, dalam analisis multivariat GTR meningkatkan risiko gangguan hormonal dibandingkan dengan STR+XRT (OR=3,45; 95%CI=2,05-5,81, $p < 0,00001$). Terdapat tren perburukan gangguan penglihatan pada pasien yang menerima XRT setelah STR dibandingkan dengan STR saja, namun tidak signifikan secara statistik (GTR=3,5%, STR=2,1%, STR+XRT=6,4%, $p = 0,11$).³¹

Tabel 1. *Progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) pada GTR dan STR+XRT dalam meta-analisis oleh Yang dkk.³⁰

	PFS 2 tahun	PFS 5 tahun	OS 5 tahun	OS 10 tahun
GTR (256)	88%	67%	98%	98%
STR+XRT (85)	91%	69%	99%	95%
	p=NS	p=NS	p=NS	p=NS

NS=not significant GTR=gross total resection SRT=subtotal resection XRT=X-ray radiotherapy

Tabel 2. *Progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) pada GTR dan STR dalam meta-analisis oleh Yang dkk.³⁰

	PFS 2 tahun	PFS 5 tahun	OS 5 tahun	OS 10 tahun
GTR (256)	88%	67%	98%	98%
STR (101)	67%	34%	96%	93%
	P<0,001	P<0,0001	p=NS	p=0,054

NS=not significant GTR=gross total resection SRT=subtotal resection

Studi retrospektif yang dilakukan Schoenfeld, dkk.,³³ mendapatkan data dari 122 pasien kraniofaringioma dari tahun 1980 sampai 1990 di *University of California, San Francisco*. Dari 122 pasien, 30 (24%) mendapatkan GTR, 3 (3%) mendapatkan GTR+XRT, 41 (33,6%) mendapatkan STR, dan 48 (39,3%) mendapatkan SRT+XRT. Median usia pasien 30 tahun dengan 46 pasien berusia lebih kecil atau sama dengan 18 tahun. Median PFS untuk semua pasien adalah 61,1 bulan (95% CI= 52,1-70,9). PFS dan OS tidak berbeda bermakna antara kelompok GTR dan STR+XRT (PFS: $p = 0,544$; OS: $p = 0,735$), namun kelompok STR memiliki PFS yang lebih pendek dibandingkan dengan GTR ataupun STR+XRT ($p < 0,001$). STR memiliki OS yang lebih pendek dibanding STR+XRT ($p = 0,05$) dan memiliki tren lebih pendek dibandingkan GTR

($p=0,066$). GTR memiliki risiko lebih tinggi mengakibatkan diabetes insipidus dibandingkan STR+XRT (GTR=56,3%, STR+XRT=13,3%, $p<0,001$) dan panhipopituitari (GTR=54,8%, STR+XRT=26,7%, $p=0,014$). Dari penelitian ini disimpulkan bahwa pada pasien kraniofaringioma SRT+XRT memberikan hasil yang lebih superior dibandingkan STR saja dan dapat mengurangi risiko terjadinya efek samping jika dibandingkan dengan reseksi tumor yang agresif.³²

2. Waktu Pemberian Radiasi Eksterna Adjuvan Paska Reseksi Subtotal

Dalam pemberian radiasi eksterna paska reseksi subtotal pertanyaan yang sering muncul adalah apakah radiasi eksterna diberikan segera setelah operasi atau menunggu jika terjadi rekurensi.²⁶ Regine, dkk.,³⁴ melaporkan 78% laju *survival* 20 tahun pada pasien anak yang segera mendapatkan radioterapi setelah pembedahan dan 25% pada pasien anak yang mendapatkan radioterapi pada saat rekuren.^{26,35} Studi dari *Oxford University* yang dilakukan oleh Karavitaki, dkk.,¹⁹ menunjukkan laju *survival* 10 tahun 70% pada kasus rekuren dan 99% pada kasus bukan rekuren. Hal ini menimbulkan pemikiran bahwa terapi yang diberikan pada saat rekuren akan mengurangi laju *survival*.^{10,26}

Uji klinis acak prospektif multi institusional untuk menjawab apakah radiasi eksterna diberikan langsung setelah operasi atau dapat ditunda diberikan pada saat rekuren sedang dilakukan. Studi protokol ini bernama *Kraniopharyngeom* 2007.²⁶

3. Teknik Radiasi Eksterna

Belum ada uji klinis acak yang membandingkan hasil dari teknik radiasi eksterna yang berbeda terhadap kualitas hidup, kontrol tumor ataupun *survival* pada pasien kraniofaringioma. Radiasi eksterna memiliki potensi toksisitas yang dapat menyebabkan gangguan hormonal, kognitif dan juga penurunan *IQ* (*intelligence quotient*). Teknik konformal radioterapi seperti perencanaan tiga dimensi, *intensity-modulated radiotherapy*, ataupun teknik stereotaktik mungkin dapat meningkatkan rasio terapeutik dengan lebih tepat memberikan radiasi kepada tumor dan mengurangi dosis radiasi terhadap jaringan normal sekitar.^{26,34}

Penelitian uji klinis fase 2 di *St. Jude Children's Research Hospital* oleh Merchant, dkk.,³² melakukan *conformal radiation therapy* (CRT) pada pasien 28 pasien anak dengan kraniofaringioma. Tujuan dari penelitian

ini adalah untuk menguji hipotesis bahwa mengurangi volume radiasi pada kraniofaringioma dapat dilakukan tanpa mempengaruhi kontrol tumor. Dengan pengurangan volume ini diharapkan mengurangi efek samping gangguan kognitif akibat radiasi. *Gross tumor volume* (GTV) adalah komponen padat dan kistik dengan *clinical target volume* (CTV) menambahkan *margin* 1 cm dari GTV. *Planning target volume* (PTV) didapat dengan menambahkan *margin* 3-5 mm dari CTV. Volume target ini sangat berkurang jika dibandingkan dengan teknik konvensional *parallel-oposed lateral* dengan penambahan *margin* 2 cm untuk portal.

Pemeriksaan radiologi menggunakan MRI kepala dilakukan pada minggu ke-3 dan ke-5 untuk evaluasi apakah volume target masih sesuai untuk komponen padat dan kistik. Dari penelitian ini, 13 pasien harus dilakukan aspirasi dari komponen kistik selama radiasi karena komponen kistik semakin membesar dan 3 pasien memerlukan perencanaan radiasi ulang untuk menyesuaikan perubahan volume target. Dosis total yang diberikan adalah 54-55,8 Gy dengan dosis per fraksi 1,8 Gy.

Setiap pasien dilakukan pemeriksaan *IQ* (*intelligence quotient*) sebagai *baseline*. Pemeriksaan neuropsikometrik dilakukan secara serial untuk menentukan efek dari faktor klinis dan dosimetri terhadap *IQ*. PFS dalam 3 tahun didapatkan sebesar 90,3%. Gangguan kognitif berhubungan dengan faktor usia, pembedahan yang lebih ekstensif, prosedur pembedahan multipel, diabetes insipidus, adanya hidrosefalus pada saat diagnosis, adanya *shunt* cairan serebrospinal, revisi dari *shunt Ommaya reservoir* dan aspirasi kista. Persentase dari otak, supratentorial ataupun lobus temporal yang menerima dosis 45 Gy memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan *IQ* di kemudian hari.

Pasien usia di atas 7,4 tahun memiliki tendensi *IQ* yang stabil setelah radiasi, namun pasien dengan usia lebih muda akan mengalami penurunan *IQ* dalam waktu *follow-up* selama 4 tahun. Data ini memberikan bukti prospektif bahwa radiasi konformal dengan *margin* 1 cm menghasilkan kontrol tumor yang sama dengan radiasi konvensional dan menyediakan data yang menyokong penundaan radiasi jika memungkinkan sampai usia di atas 7 tahun.^{26,34} Berdasarkan hasil di atas, grup *St. Jude Children's Research Hospital* melakukan studi

pada 15 pasien kraniofaringioma anak yang dilakukan oleh Beltran, dkk.,³⁵ bertujuan untuk melihat pengaruh perubahan tumor dan ketidakpastian *setup* sewaktu radiasi terhadap cakupan target. CTV lebih kecil dari studi sebelumnya, dengan *margin* 5 mm dari GTV. PTV dibentuk dengan *margin* 3 mm dari CTV. MRI dilakukan setiap minggu selama radiasi untuk melihat perubahan anatomis dan besar komponen kistik. Perencanaan IMRT dibuat dengan *margin* PTV 0 cm untuk dibandingkan dengan perencanaan CRT yang digunakan untuk terapi.

Perencanaan radiasi akan dilakukan ulang jika dari gambaran MRI selama radiasi menunjukkan perubahan GTV yang berbatasan tepat atau melebihi besar PTV. Dengan kriteria ini, perencanaan radiasi ulang dilakukan pada 9 pasien. Dengan demikian, pencitraan dengan MRI mingguan yang dilakukan sewaktu radiasi sangat diperlukan dan akan meningkatkan potensi hasil terapi pada pasien. Peneliti merekomendasikan IMRT karena dapat mengurangi dosis radiasi terhadap jaringan normal sekitar, namun jika MRI mingguan selama radiasi tidak dapat dilakukan maka direkomendasikan untuk melakukan penyinaran dengan CRT.^{26,35}

Hasil studi Combs, dkk.,³⁶ dari *University of Heidelberg* memberikan bukti mengenai potensi teknik radiasi yang canggih dalam meningkatkan hasil terapi. Antara Mei 1989 sampai Juli 2006, mereka melakukan radioterapi dengan teknik *fractionated stereotactic radiotherapy* (FSRT) pada 40 pasien kraniofaringioma. FSRT diberikan sebagai adjuvan paska operasi pada 12 pasien dan pada 28 pasien dengan kasus rekuren dan/atau progresif paska operasi.

Pasien menggunakan alat immobilisasi *head mask* yang dihubungkan dengan *stereotactic base frame* untuk CT dan MRI. Volume target didefinisikan setelah dilakukan fusi dari gambaran MRI dan CT. *Gross target volume* (GTV) didefinisikan sebagai komponen padat yang menyangat kontras pada gambaran *T1-weighted* dan komponen kistik beserta dindingnya yang tampak pada gambaran *T2-weighted*. *Clinical target volume* (CTV) dianggap sama dengan GTV, kemudian *planning target volume* (PTV) diperoleh dengan menambahkan *margin* 2 mm dari GTV. Semua pasien memiliki tumor makroskopis pada saat akan dilakukan FSRT. Median PTV sebesar 20,7 mL (rentang 5,2-139 mL). Median dosis total yang diberikan 52,2 Gy dengan rentang 50,4-56 Gy. Radiasi diberikan dengan

dosis konvensional, dosis per fraksi 1,8-2 Gy, 5 kali per minggu. Setelah median *follow-up* 98 bulan (rentang 3-326 bulan), kontrol lokal dicapai 100% untuk 5 tahun dan 10 tahun. *Overall survival rates* pada 5 tahun dan 10 tahun adalah 97% dan 89%. Respons komplit dialami oleh 4 pasien, respons parsial dialami oleh 25 pasien, *stable disease* dialami oleh 11 pasien. Toksisitas akut ditemukan ringan pada semua pasien. Tidak dijumpai gangguan penglihatan, radionekrosis ataupun pertumbuhan keganasan sekunder pada *follow-up*.³⁶

Minniti, dkk.,³⁷ melaporkan 39 pasien kraniofaringioma yang diradiasi dengan FSRT. Dosis yang diberikan 50-55 Gy dalam 30-33 fraksi. *Local progression-free survival rate* dalam 5 tahun 92% dan *overall survival rate* dalam 5 tahun 100%. Tiga puluh persen pasien mengalami pembesaran komponen kistik yang simtomatik sampai 8 bulan paska radiasi (7 pasien mulai mengalami sewaktu radiasi), dilakukan aspirasi komponen kistik melalui *Ommaya reservoirs*.^{26,37}

Fraksi tunggal *stereotactic radiosurgery* (SRS) juga pernah dilakukan pada pasien kraniofaringioma. SRS memiliki keuntungan bukan saja ketepatan, namun juga dapat memberikan dosis yang jauh lebih rendah pada jaringan normal dan dosis yang sangat tinggi pada jaringan tumor, dimana dosis tinggi yang tunggal ini memiliki keuntungan kontrol lokal pada tumor dengan histologi jinak.²⁶

Studi oleh Niranjana, dkk.,³⁸ dari *University of Pittsburgh* melaporkan 46 pasien kraniofaringioma yang diberikan *gamma knife radiosurgery*. Median dosis marginal sebesar 13 Gy dengan rentang 9-20 Gy, sedangkan median dosis maksimal sebesar 26 Gy dengan rentang 20-50 Gy. Median volume target sebesar 1 cm³ dengan rentang 0,07-8 cm³.

Overall survival rate selama 5 tahun sebesar 97% dengan bebas rekurensi sebanyak 67%. *Overall local control rate* selama 5 tahun untuk tumor padat (n=22) 77,5%, komponen kistik (n=5) 100%, campuran komponen padat dan kistik yang diradiasi keseluruhan tumor (n=14) 64,3%, campuran komponen padat dan kistik yang diradiasi hanya pada komponen padat (n=10) adalah 51,9%. Jika seluruh komponen kistik diradiasi *progression-free survival* selama 5 tahun mencapai 75%, namun jika yang diradiasi hanya komponen padat saja *progression-free survival* selama 5 tahun mencapai 52%, perbedaan ini bermakna secara statistik (p=0,02). Data ini menunjukkan potensi

efikasi radiasi untuk kontrol komponen kistik. SRS sangat baik digunakan untuk tumor residu yang kecil dengan jarak 5 mm atau lebih dari aparatus optik.^{26,38}

Radiasi Intrakistik

Pada kraniofaringioma, komponen kistik sering kali menjadi bagian utama dari tumor. Pembedahan radikal sering sulit dicapai dikarenakan potensi mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Dengan demikian, pada kraniofaringioma dengan komponen utama kistik yang sulit dilakukan operasi dipikirkan untuk diberikan radiasi intrakistik dengan tujuan untuk mengurangi atau menghilangkan komponen kistik.²⁵ Implantasi radioisotop pemancar radiasi β intrakistik pada kraniofaringioma pertama kali dideskripsikan oleh Leksell dan Linden pada tahun 1952.

Beberapa radioisotop yang pernah digunakan yaitu *yttrium-90*, *phosphorous-32*, *rhenium-186* dan *gold-198*, dengan *yttrium-90* adalah yang paling sering digunakan. Implantasi radioisotop ini bertujuan untuk memberikan dosis radiasi yang lebih tinggi pada dinding kista yang tidak dapat dicapai dengan radiasi eksterna. Kerusakan epitel sekretori pada dinding kista mengakibatkan pengurangan produksi cairan kista dan involusi dari kista. Dosis radiasi yang diberikan pada dinding kista yaitu antara 200-250 Gy.³

Van den Berge, dkk.,²⁵ tahun 1992 melaporkan radiasi intrakistik kraniofaringioma dengan menggunakan *yttrium-90 silicate* dalam bentuk larutan koloid.²⁵ *Yttrium-90* memiliki *half life* 64,2 jam, mengeluarkan emisi hanya partikel β dengan energi maksimum 2,25 MeV menjadi bentuk stabil *zirconium-90*.³⁹ Radiasi intrakistik dilakukan pada 31 pasien dengan dosis radiasi sebesar 200 Gy ditujukan pada permukaan bagian dalam dinding kista. *Yttrium-90* dimasukkan antara 0,63-36,46 mCi.

Resolusi komplit dijumpai pada 10 kista. Pada 12 pasien ukuran kista berkurang, namun 3 dari 12 ini mengalami pertumbuhan kista baru. Pada 6 kasus kista tetap stabil dan mengalami peningkatan ukuran pada 3 kasus. Penurunan ketajaman penglihatan terjadi pada 12 pasien dalam 1 tahun setelah injeksi *yttrium-90* walaupun resolusi komplit dan pengecilan kista dicapai.²⁵

Dalam studi meta analisis yang dilakukan Karavitaki, dkk.,¹⁹ tahun 2008, terdapat involusi kista pada 71-88% kasus dengan dosis radiasi intrakistik 200-267 Gy,

waktu *follow-up* dilakukan antara 3,1-11,9 tahun. Stabilisasi didapatkan pada 3-19% kasus dan peningkatan ukuran kista terdapat pada 5-10% kasus. Pembentukan kista baru atau peningkatan komponen padat terdapat pada 6,5-20% kasus. Keberhasilan radiasi intrakistik ini dalam hal *overall recurrence* dan *survival rate* belum pernah dibandingkan dengan radiasi eksterna.³ Teknik ini dapat dipertimbangkan sebagai terapi lesi kistik soliter ataupun sebagai pilihan terapi *salvage* pada pasien dengan rekurensi kistik soliter yang tidak dapat dilakukan radiasi eksterna ataupun operasi.⁴⁰

Bleomycin Intrakistik

Terapi utama kraniofaringioma adalah pembedahan dan radioterapi. Namun, karena kebanyakan kraniofaringioma memiliki komponen kistik, dipertimbangkan untuk memberikan terapi intrakistik. Bleomycin intrakistik dilakukan setelah eksisi parsial dari kraniofaringioma. Sampai saat ini sudah banyak *single center series* yang dilaporkan menggunakan terapi ini.⁴¹

Hunkin, dkk.,⁴² tahun 2007 melaporkan penggunaan Bleomycin intrakistik menyebabkan pengecilan volume kista sebesar 25% pada 90% pasien dan pengecilan volume kista lebih dari 90% pada 25% pasien. Durasi dari respons ini kurang dari 1 tahun pada 47% pasien, durasi respons dengan median sampai 34 bulan didapatkan pada 53% pasien, namun tidak dilaporkan survival dari pasien. Radioterapi pada pasien dapat ditunda dengan median 43 bulan.^{41,42}

Sebagai bagian dari multimodalitas terapi, Bleomycin intrakistik memiliki peran khususnya pada kistik kraniofaringioma. Bleomycin intrakistik dapat dipertimbangkan jika reseksi total tidak dapat dilakukan. Bleomycin intrakistik dapat mengontrol pertumbuhan kista untuk beberapa waktu, hal ini penting khususnya untuk penundaan radioterapi pada pasien anak. Pengecilan komponen kistik juga dapat mengubah keputusan mengenai resektabilitas dari tumor.⁴¹

Kesimpulan

Kraniofaringioma adalah tumor yang jarang terjadi pada anak dan dewasa. Jika dapat dilakukan, *gross total resection* (GTR) diyakini terapi pilihan dengan laju *survival* dan kontrol lokal yang tinggi. Namun, GTR sulit dicapai karena ukuran dan invasi tumor ke jaringan sekitar. Jika terdapat potensi morbiditas tinggi

dengan GTR, *subtotal resection* (STR) dapat dilakukan dengan diikuti radiasi eksterna adjuvan.

Anak-anak di bawah 7 tahun memiliki risiko lebih tinggi terhadap gangguan neurokognitif akibat radiasi. Jika memungkinkan, radiasi dapat ditunda sampai usia anak lebih dari 7 tahun. Penundaan radiasi ini masih dapat menjadi pertimbangan sebab belum ada data yang kuat yang menyatakan radiasi harus segera dilakukan setelah pembedahan, studi klinis acak mengenai ini hal sedang berlangsung.

Teknik radiasi konformal setelah STR menggunakan dosis konvensional ataupun dengan teknik SRS memberikan lokal kontrol yang baik dan mengurangi risiko morbiditas jika dibandingkan dengan pembedahan yang agresif untuk mencapai GTR. *Margin 2* sampai 5 mm dengan presisi *image-guided*

dapat digunakan. Dosis total yang diberikan untuk dosis konvensional adalah antara 50-54 Gy dengan dosis per fraksi 1,8-2 Gy. Pemeriksaan pencitraan dengan MRI selama jadwal radiasi sangat dianjurkan karena perubahan ukuran kista dapat mempengaruhi cakupan target radiasi, terutama jika teknik yang sangat konformal seperti IMRT digunakan. Penggunaan SRS dapat dipertimbangkan pada kraniofaringioma dengan ukuran kecil, dapat mencakup semua komponen padat dan komponen kistik tanpa risiko membahayakan jaringan sekitar.

Radiasi intrakistik dan Bleomycin intrakistik dapat dipertimbangkan pada kraniofaringioma dengan lesi kistik dominan, dengan teknik ini dapat mempengaruhi operabilitas tumor dan menunda radiasi eksterna yang penting dipertimbangkan pada pasien anak.

Daftar Pustaka

- Krisht KM, Gottfried ON, Couldwell WT. Cranio-pharyngiomas. In: Bernstein M, Berger MS, editors. Neuro-Oncology The Essentials. 3rd ed. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2015. p. 418–28.
- King JAJ, Mehta V, Black PM. Craniopharyngioma. In: Brem H, Sawaya R, Chiocca EA, editors. Youmans Neurological Surgery, volume 2. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1511–22.
- Maarten NF, Kaye AH. Craniopharyngiomas. In: Kaye AH, Laws EJ, editors. Brain Tumors An Encyclopedic Approach. 3rd ed. New York: Elsevier Saunders; 2012. p. 807–30.
- McLaughlin N, Kassam AB, Prevedello DM, Solari D, Shahlaie K, Fatemi N, et al. Craniopharyngioma: Comparison Between Supra-orbital Versus Endonasal Key-hole Approaches. In: Hayat MA, editor. Tumors of the Central Nervous System, volume 8. New York: Springer; 2013.
- Honegger J, Barocka A, Sadri B, Fahlbusch R. Neuro-psychological Results of Craniopharyngioma Surgery in Adults : A Prospective Study. Surg Neurol. 1998;50:19–29.
- Anderson CA, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-DeMasters BK. Neurobehavioral Outcome in Pediatric Craniopharyngioma. Pediatr Neurosurg. 1997;26:225–60.
- Yang T, Schwartz TH. Controversies in the Surgical Treatment of Craniopharyngiomas. In: Quinones-Hinojosa A, Raza SM, editors. Controversies in Neuro-Oncology: Best Evidence Medicine for Brain Tumor Surgery. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2014. p. 381–90.
- Adamson T, Wiestler O, Kleihues P, Yaşargil M. Correlation of Clinical and pathological features in surgically treated Craniopharyngiomas. Vol. 73, Journal of neuro-surgery. 1990. p. 12–7.
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg. 1998;89:547–51.
- Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CBT, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: Systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(4):397–409.
- Mitchell B, Sharma R. The Nervous System. In: Embryology. New York: Elsevier; 2009. p. 59–62.
- Gondi V, Vogelbaum MA, Grimm S, Mehta MP. Primary Intracranial Neoplasms. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Bradley LW, editors. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. p. 674–5.
- Aitra A. The Endocrine System. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1082.

14. Šteno J. Craniopharyngiomas and Suprasellar Tumor. In: Ellenbogen RG, Abdulrauf SI, Sekhar LN, editors. Principles of Neurological Surgery. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 597–620.
15. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg.* 1999;90:251–7.
16. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. Total removal of craniopharyngiomas: Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg.* 1990;73:3–11.
17. Sklar CA. Craniopharyngioma : Endocrine Sequelae of Treatment. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21(suppl 1):120–3.
18. Sklar CA. Craniopharyngioma: Endocrine Abnormalities at Presentation. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21(suppl 1):18–20.
19. Karavitaki N, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008;37:173–93.
20. Banna M, Hoare RD, Stanley P, Till K. Craniopharyngioma in children. *J Pediatr.* 1973;781(5):781–5.
21. Palm L, Nordin V, Elmqvist D, Blennow G, Persson E, U. Westgren. Sleep and Wakefulness After Treatment for Craniopharyngioma in Childhood ; Influence on the Quality and Maturation of Sleep. 1992;23(30):39–45.
22. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg.* 1999;90:237–50.
23. Koenigsberg RA. Craniopharyngioma Imaging [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/339424-overview#a2>
24. Britton J, Adams M. Primary Tumors of the Central Nervous System. In: Husband DJE, Reznick RH, editors. Husband & Reznick's Imaging in Oncology. 3rd ed. London: Informa UK Ltd.; 2010. p. 745–7.
25. Van den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R. Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 1992;77(4):545–50.
26. Kleinberg L. Use of Radiotherapy in Optimizing Management of Craniopharyngioma. In: Quinones-Hinojosa A, Raza SM, editors. Controversies in Neuro-Oncology: Best Evidence Medicine for Brain Tumor Surgery. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2014. p. 391–400.
27. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006;27(4):371–97.
28. Kiehna EN, Merchant TE. Radiation therapy for pediatric craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):1–7.
29. Úlfarsson E, Edgren MR, Karström A, Lax I. In Vitro Radiosensitivity of Adamantinomatous Craniopharyngiomas. *Open Access J Neurol Neurosurg.* 2016;2(1):1–6.
30. Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kaur R, Ivan ME, Aranda D, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus [Internet].* 2010;28(4):E5. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2010.1.FOCUS09307%5Cnpapers3://publication/doi/10.3171/2010.1.FOCUS09307>
31. Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, Fang S, Clark AJ, Aranda D, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol.* 2011;101(3):463–76.
32. Merchant TE, Kiehna EN, Kun LE, Mulhern RK, Li C, Xiong X, et al. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with craniopharyngioma and correlation of surgical factors and radiation dosimetry with change in cognitive function. *J Neurosurg.* 2006;104(2 Suppl):94–102.
33. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol.* 2012;108(1):133–9.
34. Regine WF, Kramer S. Pediatric craniopharyngiomas: Long term results of combined treatment with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol.* 1992;24(4):611–7.
35. Beltran C, Naik M, Merchant TE. Dosimetric effect of target expansion and setup uncertainty during radiation therapy in pediatric craniopharyngioma. *Radiother Oncol [Internet].* 2010;97(3):399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.10.017>
36. Combs SE, Thilmann C, Huber PE, Hoess A, Debus J, Schulz-Ertner D. Achievement of long-term local control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer.* 2007;109(11):2308–14.
37. Minniti G, Saran F, Traish D, Soomal R, Sardell S, Gonsalves A, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol.* 2007;82(1):90–5.
38. Niranjan A, Kano H, Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):64–71.
39. Walker LA. Radioactive Yttrium 90: A review of its properties, biological behavior, and clinical uses. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1964;2(4):302–14.
40. Varlotto J, Saw C, Croley R, Pavelic M. Craniopharyngioma: The Role of Radiation. In: Hayat MA, editor. Tumors of the Central Nervous System, volume 8. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p. 223–31.
41. Steinbok P, Hukin J. Cystic Craniopharyngiomas: Intratumoral Bleomycin Therapy. In: Hayat M, editor. Tumors of the Central Nervous System, volume 8. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p.233–7.
42. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, Henderson G, Strother D, Mercier C, et al. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: The Canadian experience. *Cancer.* 2007;109(10):2124–31.