



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# “MARCADOR TUMORAL DE AGRESIVIDAD EN CRANEOFARINGIOMAS”

Alumno: Diego Jesús Del Can Sánchez

Tutor: Philip Wikman

Curso: 1º curso

## **RESUMEN:**

Los craneofaringiomas (CFs) son tumores raros que pueden ser localmente agresivos. Se ha relacionado el riesgo de recurrencia de CFs con la presencia del marcador Ki 67. Nuestro objetivo es conocer si la expresión del marcador Ki67 podría estar asociada a recurrencia del CF.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes operados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España) desde enero de 1967 hasta octubre de 2020 con histología confirmada de CF y muestra de tejido disponible. Se analizarán los niveles de Ki-67 mediante inmunohistoquímica. Se realizará un análisis exploratorio para identificar el dintel a partir del cual los niveles de Ki67 se relacionan con la recurrencia. Se considerarán dos grupos de CF de acuerdo con el nivel óptimo de Ki67. Se espera que las variables sigan una distribución no paramétrica, se utilizarán las pruebas de U de Mann Whitney, Chi-Cuadrado y Z con corrección de Benjamini-Hochberg cuando fuese necesario.

Resultados esperados: Descripción de las características clínicas de los 28 pacientes, niveles de Ki67, tiempo hasta progresión en cada uno de los grupos y proporción de recidiva en cada uno de los grupos.

Conclusiones: Esperamos poder dilucidar el valor de Ki67 como factor pronóstico en los craneofaringiomas. Si los pacientes con CF con niveles elevados de Ki67 tienen más probabilidades de recurrencia, estos hallazgos apoyarían el uso de Ki67 como marcador de recurrencia en CF y podrían apoyar terapias adyuvantes y/o protocolos de vigilancia más estrechos en estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Craneofaringioma; Ki67; recurrencia.

**ABSTRACT:**

Craniopharyngiomas (CP) are rare tumors that may be locally aggressive. The risk of CP recurrence has been related to the presence of the Ki 67 marker. Our aim is to ascertain if the expression of the Ki67 marker might be associated with to recurrence in CP.

Material and methods: Retrospective descriptive study of patients with confirmed histology of CP and tissue sample available admitted to Virgen Del Rocio University Hospital (Seville, Spain) from January 1967 to October 2020. Ki-67 levels will be analyzed by immunohistochemistry. An exploratory analysis will be undertaken to evaluate the optimal cutoff of Ki67 levels. Patients will be divided in two groups according to this cutoff. Variables are expected to follow a non-parametric distribution, U Mann Whitney, Chi-Square, and Z-test with Benjamini-Hochberg correction will be used when needed.

Expected results: Description of the clinical characteristics of the patients, Ki67 levels, time to progression in each of the groups and the proportion of relapse in each of the groups.

Conclusions: We hope to be able to elucidate the value of Ki67 as a prognostic factor in craniopharyngiomas. If patients with CP with high Ki67 levels are more likely to recur, these findings would support the use of Ki67 as a marker of recurrence in CP and specific treatment and follow-up protocols could be developed to improve the outcomes in this patients.

**KEYWORDS:** Craniopharingioma; Ki67; recurrence.

## **ÍNDICE:**

---

### **ASPECTOS PRELIMINARES:**

RESUMEN/ PALABRAS CLAVE.....	2
ABSTRACT/ KEYWORDS.....	3

### **CUERPO DEL TFM:**

1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN .....	5
2. HIPÓTESIS.....	8
3. OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA .....	8
Diseño, sujetos, criterios de inclusión y exclusión.....	8
Variables a estudio .....	10
Recogida de variables.....	12
Análisis de datos .....	12
Limitaciones .....	13
5. RESULTADOS ESPERADOS.....	13
6. PLAN DE TRABAJO .....	14
7. ASPECTOS ÉTICOS .....	15
8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	15
9. PRESUPUESTO.....	16
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>17</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>20</b>

## 1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

---

### **Justificación del interés científico del tema elegido objeto del trabajo.**

Los craneofaringiomas son tumores cerebrales infrecuentes. Son poco conocidos. Presentan enigmas clínicos que deben ser respondidos.

Hay escasas series en la literatura sobre este tumor y entre las mismas, se refiere una clínica al debut variable. De la misma forma, no se conoce con total certeza cuál es el tratamiento más efectivo, tampoco los factores de riesgo que pudieran presentar mayor asociación con la recidiva del tumor.

Por tanto, son necesarios estudios donde se pueda profundizar más en el conocimiento de estos tumores, sobretodo en la búsqueda de factores pronósticos relacionados con su recurrencia, y por ende, con su supervivencia.

### **Identificación de problema o de las hipótesis de partida.**

El craneofaringioma es un tumor poco prevalente, y poco conocido en cuanto a presentación y complicaciones. Si conseguimos una mejor caracterización histopatológica, podríamos predecir posibles factores de riesgo de recidiva tumoral y morbimortalidad. Nos planteamos si la presencia del marcador tumoral Ki67 (que estima el grado de proliferación celular) podría relacionarse con la recurrencia del craneofaringioma.

### **Estado de la cuestión.**

Los craneofaringiomas son tumores de origen embrionario derivados de restos del conducto craneofaríngeo primitivo durante la formación de la adenohipófisis a partir de la bolsa de Rathke(1–3). Presentan una prevalencia estimada de 2 por 100.000 habitantes, y una incidencia aproximada de 1-2 casos por millón de personas/año. Siguen una distribución bimodal. Un pico de incidencia entre los 5 y 15 años y otro en la quinta década de la vida, independientemente de su sexo y raza. Constituyen la neoplasia no

neuroepitelial intracraneal más frecuente en niños entre el 5,3 y el 15% y el 80- 90% de las neoplasias en la fosa hipofisaria en edad pediátrica. (1,4).

Son tumores de comportamiento histológico benigno (la malignización es extraordinariamente rara). Sin embargo, presentan un comportamiento local agresivo. El 95% de los craneofaringiomas se extienden de forma extraselar. Invaden estructuras vecinas. Esto provoca que puedan afectar a fosa anterior, clivus, fosa posterior y elementos supraselares (quiasma e hipotálamo) (1-3,5).

La sintomatología suele ser de inicio insidioso. El crecimiento tumoral suele ser lento. Incluye manifestaciones secundarias al efecto masa compresivo que se produce en las estructuras colindantes y a la hidrocefalia. Por ejemplo, alteraciones campimétricas visuales, vómitos y cefaleas. Además, es frecuente el déficit endocrino hormonal hipofisario. Se puede afectar el eje corticotropo, tirotrópico, somatotropo, gonadotropo. Incluso se puede ver afectada la neurohipófisis, ocasionando una diabetes insípida secundaria. Se estima que entre el 39-87% de los pacientes pediátricos y el 23-95% de pacientes en edad adulta presentan alteraciones endocrinas, presentando en algunas series hasta un 85% de pacientes de uno a tres déficits hormonales al diagnóstico(1-3,6-8).

En la infancia, es frecuente la pérdida de visión o la irritabilidad secundaria a la hipertensión endocraneal. Esta última ocasiona náuseas, con o sin vómitos, papilledema o macrocefalia si aún no llegaron a cerrarse las suturas craneales). También, fallo del crecimiento en menor medida.

Los síntomas predominantes en la adolescencia son las alteraciones visuales, sobre todo los defectos campimétricos. También son frecuentes las alteraciones del desarrollo puberal.

En la edad adulta, el 50 % debuta con disfunción eréctil, hipogonadismo, u oligomenorrea. Sin embargo, siguen siendo más frecuentes, las alteraciones visuales.

Además, la obesidad o la polifagia también pueden estar presente en pacientes adultos y pediátricos, por afectación hipotalámica (1,2,6-10).

La cirugía es el tratamiento de elección en casi todos los casos. El objetivo es establecer un diagnóstico histológico, reducir los síntomas compresivos y reseca la

mayor parte de la masa tumoral con la menor morbilidad posible. Sin embargo, aunque las técnicas quirúrgicas hayan avanzado, es difícil la resección completa de estos tumores ya que presentan márgenes irregulares, y una gran adherencia a los tejidos cercanos. Cuando se diagnostican, suelen ser de gran tamaño. Si no es factible la resección completa del tumor (por la conformación del tumor, o por las previsibles secuelas postoperatorias graves potenciales), se indica radioterapia externa o estereotáxica fraccionada coadyuvante(1,11). En algunos casos, también se utiliza la quimioterapia intratumoral con interferón o bleomicina (12).

Los principales factores de riesgo asociados a la recurrencia de estos tumores son la resección incompleta y algunos marcadores moleculares presentes en las piezas quirúrgicas tras la intervención. Este es el caso de las proteínas p53, Beta catenina, p53, RAR, MMP-9, Colágeno IV, VEGF y CD166 (13,14,23,15–22). Aunque ninguno de estos marcadores moleculares se puede utilizar en la actualidad como predictores fiables del comportamiento individual del tumor, los médicos deberían tenerlos en cuenta a la hora de programar un seguimiento estrecho de las lesiones. Son necesarios marcadores de recurrencia más fiables.

Ki-67 es una proteína nuclear que se utiliza como marcador celular para la proliferación, y la fracción de células que expresan Ki-67 en un tumor se correlaciona con el pronóstico(23). También se ha observado una expresión elevada de Ki-67 en craneofaringiomas con comportamiento agresivo (24). Prieto et al. llevaron a cabo un análisis sistemático de los factores tumorales que influyen en la recurrencia de craneofaringiomas y concluyeron que la expresión alta de Ki-67 estaba entre los marcadores tumorales más confiables para predecir un mayor riesgo de recurrencia y un crecimiento tumoral rápido. En la mayoría de los estudios de su revisión, encontraron que la expresión de Ki-67 se incrementaba notablemente en los tumores recurrentes, pero varios otros sugirieron una falta de asociación .

Ki-67 es un marcador ampliamente utilizado para medir la actividad proliferativa y la probabilidad de recurrencia en muchas neoplasias malignas. A pesar de las discrepancias de estudios más pequeños, un análisis amplio ha encontrado con confianza que Ki-67 es un marcador tumoral (25). Como propusieron Prieto et al., una posible explicación de las discrepancias entre estos estudios es que la actividad

proliferativa de los Craneofaringiomas puede fluctuar drásticamente con el tiempo. Alternativamente, estos hallazgos pueden deberse a la distribución heterogénea de la positividad de Ki-67 dentro de cada muestra, lo que hace que los resultados dependan en gran medida del usuario y no sean de confianza. Hasta la fecha, no está del todo claro que, Ki-67 siga siendo un marcador para el pronóstico de craneofaringiomas tratados quirúrgicamente y su riesgo de recurrencia.

## 2. HIPÓTESIS

---

Se establece el siguiente contraste de hipótesis:

H<sub>0</sub>: la presencia del marcador tumoral Ki67 en los craneofaringiomas no se asocia con diferencias en la tasa de recurrencia del tumor.

H<sub>1</sub>: la presencia del marcador tumoral Ki67 en los craneofaringiomas se asocia con diferencias en la tasa de recurrencia del tumor.

## 3. OBJETIVOS

---

Objetivo primario:

- Evaluar si el marcador Ki-67 tiene valor pronóstico en las recurrencias de los craneofaringiomas.

Objetivos secundarios:

- Describir y cuantificar en las muestras el Ki-67.
- Describir y cuantificar las características clínicas de los pacientes intervenidos con craneofaringiomas.

## 4. METODOLOGÍA

---

Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se incluirán todos aquellos pacientes con diagnóstico anatomopatológico de craneofaringioma atendidos en la



Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla **desde enero de 1967 hasta octubre de 2020**, de los cuales se disponga de muestras conservadas en parafina. Se excluirán a pacientes en los que no se pueda completar el año de seguimiento postquirúrgico, o se encuentre otro tipo de tumor en la pieza quirúrgica. Dado que la enfermedad es muy infrecuente y se trata de un estudio exploratorio, no se determinará tamaño muestral, si no que se emplearán todas las muestras conservadas. Las muestras se obtendrán a través del banco de tejido del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, donde todos los pacientes han otorgado su consentimiento informado para que se almacenen sus muestras. El análisis inmunohistoquímico se realizará sobre cortes del tumor obtenidos con microtomo. El análisis de la proteína Ki67 en las muestras tumorales de cada paciente se realizará mediante inmunohistoquímica, tras desparafinado y rehidratación con soluciones de alcohol de gradación decreciente. Se inhibirá la actividad peroxidasa endógena mediante una solución al 0,3% de peróxido de hidrógeno. Las secciones, tras el desparafinado y procesamiento, serán bloqueadas una hora en cámara húmeda a temperatura ambiente, empleando suero de burro al 3%. Las secciones serán lavadas posteriormente e incubadas con el anticuerpo primario 18h a 4°C diluido en solución de bloqueo, en cámara húmeda. Tras la incubación, las secciones serán lavadas como el día anterior y se incubarán 45 minutos a temperatura ambiente con el secundario adecuado, también en cámara húmeda. Se utilizarán anticuerpos IgG biotinilados para su revelado. Posteriormente los tejidos serán sometidos a contratinción con hematoxilina, y se deshidratarán, para su visualización en microscopio óptico y fotografiado. Se clasificará cada muestra, en función de la intensidad de la tinción, con un valor de 0 a 3, siendo 0 ausencia de tinción y 3 máxima, usando el porcentaje de células positivas por cada 5 campos de gran aumento. A aquellas tinciones con una positividad de entre un 1 y un 2,5 % se les asignará un valor de 0,5, entre un 2,5 y un 5% de 1, entre el 5 y el 7,5% de 1,5, del 7,5 al 10% de 2, del 10 al 12,5% de 2,5 y de más del 12,5% de 3. Para la determinación del porcentaje de Ki67, se empleará el conteo por cada 5 campos de gran aumento; para el análisis, y con el objetivo de simplificar la presentación de los datos, se dividirá la muestra en dos grupos: Baja proliferación (Ki67 <10%) y alta proliferación (Ki67 >10%).

#### 4.1.VARIABLES A ESTUDIO.

Se analizarán una serie de variables que se consideran principales, como la recurrencia, y otras que se describen en la tabla 1 (epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas):

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	FORMATO
<b>Sexo</b>	Sexo del paciente.	Categoría (1: hombre, 2: mujer)
<b>Fecha de nacimiento</b>	Fecha de nacimiento del paciente.	Fecha (dd/mm/aa)
<b>Edad</b>	Edad del paciente	Númerica continúa (años)
<b>Tamaño preoperatorio del tumor</b>	Tamaño máximo preoperatorio del tumor	Numérica continúa (milímetros)
<b>Panhipopituitarismo preoperatorio</b>	Paciente afectado con panhipopituitarismo preoperatorio	Categoría (1: SÍ, 2: NO)
<b>Cefalea al diagnóstico</b>	Paciente con cefalea al debut diagnóstico	Categoría (1: SÍ, 2: NO)
<b>Convulsiones al diagnóstico</b>	Paciente con cefalea al debut diagnóstico	Categoría (1: SÍ, 2: NO)
<b>Déficit de crecimiento al debut diagnóstico</b>	Paciente con déficit de crecimiento al debut diagnóstico	Categoría (1: SÍ, 2: NO)
<b>Diabetes Insípida al diagnóstico</b>	Paciente con diabetes insípida al debut diagnóstico	Categoría (1: SÍ, 2: NO)

<b>Calcificaciones en el tumor</b>	Presencia de calcificaciones en la neuroimagen del tumor	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Quistes en el tumor</b>	Presencia de quistes en la neuroimagen del tumor	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Fecha de intervención quirúrgica</b>	Fecha de intervención quirúrgica del paciente.	Fecha (dd/mm/aa)
<b>Tipo de cirugía</b>	Técnica de abordaje quirúrgico utilizada	Categórica (1: transesfenoidal, 2: frontal abierto)
<b>Tipo histológico</b>	Tipo histológico del craneofaringioma	Categórica (1: Adamantinoma, 2: Papilar)
<b>Panhipopituitarismo postquirúrgico</b>	Paciente afectado con panhipopituitarismo al año de la intervención.	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Diabetes Insípida postquirúrgica</b>	Paciente afectado con Diabetes Insípida al año de la intervención.	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Obesidad postquirúrgica</b>	Paciente afectado con Obesidad al año de la intervención.	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Tratamiento corticoideo hormonal sustitutivo</b>	Paciente que realizan tratamiento con corticoides por Insuficiencia Adrenal al año de la intervención.	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Marcador Ki67</b>	Marcador tumoral Ki67 en la pieza tumoral extirpada en la intervención quirúrgica.	Numérica continua (nº proteínas Ki67)

<b>Recurrencia</b>	Recurrencia del tumor tras ser extirpado	Categórica (1: SÍ, 2: NO)
<b>Fecha de recurrencia</b>	Fecha de la recurrencia del craneofaringioma en el paciente.	Fecha (dd/mm/aa)
<b>Exitus</b>	Exitus del paciente	Categórica (1: SÍ, 2: NO)

**TABLA 1: VARIABLES DEL ESTUDIO**

#### 4.2.RECOGIDA DE VARIABLES

La recogida de datos se llevará a cabo por los investigadores a nivel hospitalario, donde hayan ingresado los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. La recogida de datos comenzaría en Octubre de 2021.

Las variables que se han determinado quedarán registradas en la hoja de recogida de datos, que se adjunta como ANEXO I (tabla 2).

Los datos serán recogidos en una hoja de recogida de datos en papel y posteriormente introducidos en una base de datos desarrollada en IBM SPSS Statistics (versión 24).

#### 4.3.ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Las variables cuantitativas se expresarán utilizando la mediana como medida de centralidad junto con el rango intercuartílico como medida de dispersión, en formato mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas, salvo que se indique lo contrario, se expresarán como número de pacientes con datos/total de pacientes (porcentaje del total de pacientes).

Si todas las variables estudiadas siguen una distribución no normal (evidenciada por el test de Shapiro-Wilks o de Kolmogorov-Smirnov), se emplearán tests no paramétricos. Se usará cuando esté indicada la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson para establecer correlaciones entre variables dicotómicas cualitativas, y en su defecto o cuando no sea

posible aplicar este test (bajo número de sujetos con valor de casilla inferior a 5), el test exacto de Fisher. Para el resto de variables cualitativas, se empleará la prueba Z de proporciones de columnas, aplicando la corrección de Benjamini-Hochberg. Las variables cuantitativas serán analizadas mediante la prueba de la mediana para muestras no relacionadas, con corrección de Yates por contigüidad. En todos los casos, se considerará como significativa un valor de p bilateral inferior al 0,05. En el caso de obtener datos ausentes, se realizará mediana con los otros valores recogidos de la misma variable. Se realizará un análisis exploratorio mediante gráficos de dispersión y diagramas de cajas de los valores de Ki67 y la recurrencia para determinar el dintel óptimo de Ki67 que mejor se relacione con la recurrencia. Se dicotomizará la muestra de acuerdo con este dintel y posteriormente se realizará un análisis de supervivencia, mediante curvas de Kaplan-Meier, de acuerdo con los grupos establecidos. Las diferencias en tiempo hasta el evento se evaluarán mediante el test de log-rank.

#### **4.4.LIMITACIONES.**

- Existe la posibilidad de que el tamaño muestral sea pequeño por lo infrecuente que es la patología. No obstante, se incluirán todos los pacientes posibles del biobanco.
- Estudio retrospectivo. No obstante, se será muy escrupuloso en la obtención de los datos.

### **5. RESULTADOS ESPERADOS**

---

Se recogerán los valores del Ki67 del total de pacientes en el programa estadístico spss. Esperamos poder determinar las características demográficas y comorbilidades de los pacientes que han sido atendidos en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla desde enero de 1967 hasta octubre de 2020. Se describirá la proporción de recurrencias, el tiempo hasta la recurrencia y se correlacionará con los niveles de Ki67. Esperamos poder delimitar cuál es el umbral óptimo de Ki67 a partir del cual existe una asociación con recurrencia del tumor así como el tiempo hasta esta recurrencia.

## 6. PLAN DE TRABAJO

Se establece el siguiente cronograma en nuestro estudio (TABLA 3: CRONOGRAMA):

<b>TABLA 3. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.</b>	<b>1° mes</b>	<b>2° mes</b>	<b>3° mes</b>	<b>4° mes</b>	<b>5° mes</b>	<b>6° mes</b>	<b>7° mes</b>	<b>8° mes</b>	<b>9° mes</b>	<b>10° mes</b>
<b>Desarrollo del protocolo</b>	X									
<b>Solicitud al Código de Investigación Responsable.</b>	X									
<b>Evaluación por comité ético</b>		X	X							
<b>Recogida de datos</b>				X	X	X	X			
<b>Introducción en base de datos</b>				X	X	X	X			
<b>Verificación de los datos</b>								X		
<b>Análisis estadístico</b>								X		
<b>Redacción del manuscrito</b>									X	
<b>Diseminación del conocimiento: presentación de resultados en congresos y envío de manuscrito a revista para su publicación</b>										X

## 7. ASPECTOS ÉTICOS

---

El TFM dispone del Código de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche: **TFM.MMC.PWJ.DJDCS.210323**.

Se solicitará la aprobación del protocolo por el comité ético del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Ni en el protocolo del estudio ni en el de recogida de datos habrá ningún dato identificativo del paciente, ya que solamente los investigadores principales dispondrán de éstos a través de un sistema de codificación. El estudio cumplirá con la confidencialidad de la Declaración de Helsinki y la Ley de Protección de Datos y seguirá las Normas de la Buena Práctica Clínica y las bases de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica(26,27).

## 8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.

---

Es fundamental conocer si la presencia de la proteína Ki67 en los craneofaringiomas pudiera funcionar como marcador pronóstico de recurrencia de estos tumores. Se pueden desarrollar protocolos de seguimiento de los pacientes más optimizados. Además, podría guiar los tratamientos posteriores (quimioterapia/radioterapia/recirugía vs manejo conservador), y el impacto que esto proporcionaría en los pacientes. Potencialmente, mejor supervivencia, y mejor calidad de vida.

## 9. PRESUPUESTO

Recursos	Unidades	Coste unitario	Total
<b><u>1. Ejecución del estudio</u></b>			
<b><u>1.1 Gastos materiales</u></b>			
Ordenador para recogida y análisis de datos	1	600€	600€
Gastos de impresión de cuadernos recogida de datos, reprografía etc.	1	500€	500€
<b><u>Subtotal</u></b>			<b>1.1000</b>
<b><u>1.2 Gastos administrativos y gestión</u></b>			
Tasas del comité ético de investigación	1	1.000€	1.000€
Análisis estadístico	1	1.500€	1.500€
Traducción a idioma inglés	1	500€	500€
<b><u>Subtotal</u></b>			<b>3.000€</b>
<b><u>2. Difusión del estudio</u></b>			
<b><u>2.1 Presentación a Congresos nacionales</u></b>			
Inscripción	2	650€	1.300€
Vuelos	2	500€	1.000€
Dietas	8	90€	640€
Impresión póster	2	100€	200€
<b><u>Subtotal</u></b>			<b>3.540€</b>
<b><u>2.2 Publicación en revista</u></b>			
Open Acces en PLOS Medicine	1	2.900€	2.900€
<b><u>Subtotal</u></b>			<b>2.900€</b>
<b><u>3.Total</u></b>			<b>10.220€</b>
Imprevistos (10%)			1.022€
Overheads FISEVI(20%)			2.044€
<b><u>4.Gran Total</u></b>			<b>13.490€</b>



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Páramo Fernández C, Picó Alfonso A, del Pozo Picó C, Varela da Costa C, Lucas Morante T, Català Bauset M, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del craneofaringioma y otras lesiones paraselares. *Endocrinol y Nutr.* 2007;54(1):13-22.
2. Karavitaki N, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):173-93.
3. Müller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev.* 2014;35(3):513-43.
4. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsen L, Kristensen L, Astrup J, Jørgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol.* 2011;104(3):755-63.
5. Larkin SJ, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary.* 2013;16(1):9-17.
6. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N, et al. Pediatric craniopharyngiomas: Classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg.* 2007;106(1 SUPPL.):3-12.
7. Müller HL. Childhood craniopharyngioma. *Pituitary.* 2013;16(1):56-67.
8. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, et al. Papillary craniopharyngioma: A clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg.* 1995;83(2):206-14.
9. Zoicas F, Schöfl C. Craniopharyngioma in adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3(MAR):1-8.
10. Sorva R, Heiskanen O, Perheentupa J. Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Child's Nerv Syst.* 1988;4(2):97-9.
11. Karavitaki N. Management of craniopharyngiomas. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(3):219-28.
12. Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):1-6.
13. Prieto R, Pascual JM. Can tissue biomarkers reliably predict the biological behavior of craniopharyngiomas? A comprehensive overview. *Pituitary.* 2018;21(4):431-42.
14. Li Z, Xu J, Huang S, You C. Aberrant membranous expression of  $\beta$ -catenin predicts poor prognosis in patients with craniopharyngioma. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(6):403-8.

15. Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. Rathke's cleft cysts with significant squamous metaplasia - High risk of postoperative deterioration and close origins to craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):1069-75.
16. Gomes DC, Jamra SA, Leal LF, Colli LM, Campanini ML, Oliveira RS, et al. Sonic Hedgehog pathway is upregulated in adamantinomatous craniopharyngiomas. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):603-8.
17. Chang CV, Araujo RV, Cirqueira CS, Cani CMG, Matushita H, Cescato VAS, et al. Differential Expression of Stem Cell Markers in Human Adamantinomatous Craniopharyngioma and Pituitary Adenoma. *Neuroendocrinology*. 2016;104(2):183-93.
18. Omay SB, Chen YN, Almeida JP, Ruiz-Treviño AS, Boockvar JA, Stieg PE, et al. Do craniopharyngioma molecular signatures correlate with clinical characteristics? *J Neurosurg*. 2018;128(5):1473-8.
19. Izumoto S, Suzuki T, Kinoshita M, Hashiba T, Kagawa N, Wada K, et al. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas: Correlation with clinical and histologic features. *Surg Neurol*. junio de 2005;63(6):520-5.
20. Lubansu A, Ruchoux MM, Brotchi J, Salmon I, Kiss R, Lefranc F. Cathepsin B, D and K expression in adamantinomatous craniopharyngiomas relates to their levels of differentiation as determined by the patterns of retinoic acid receptor expression. *Histopathology*. 2003;43(6):563-72.
21. Xia Z, Liu W, Li S, Jia G, Zhang Y, Li C, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9, type IV collagen and vascular endothelial growth factor in adamantinous craniopharyngioma. *Neurochem Res*. 2011;36(12):2346-51.
22. Gong J, Zhang H, Xing S, Li C, Ma Z, Jia G, et al. High expression levels of CXCL12 and CXCR4 predict recurrence of adamantinomatous craniopharyngiomas in children. *Cancer Biomarkers*. 2014;14(4):241-51.
23. Coury JR, Davis BN, Koumas CP, Manzano GS, Dehdashti AR. Histopathological and molecular predictors of growth patterns and recurrence in craniopharyngiomas: a systematic review.
24. Rodriguez FJ, B.W. S, S. T, K. K, S. V, D.G. P. The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(7):1020-8.
25. Prieto R, Pascual JM, Subhi-Issa I, Jorquera M, Yus M, Martínez R. Predictive factors for craniopharyngioma recurrence: A systematic review and illustrative case report of a rapid recurrence. *World Neurosurg*. 2013;79(5-6):733-49.
26. López PP, Mena CR. Legislación vigente y Ética en Investigación Clínica/Law and Ethics in Clinical Research. *Revista Internacional de Ciencias Podológicas*

2012;6(2):81 - Buscar con Google [Internet]. [citado 18 de mayo de 2021].  
Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=López+PP%2C+Mena+CR.+Legislación+vigente+y+Ética+en+Investigación+Clínica%2FLaw+and+Ethics+in+Clinical+Research.+Revista+Internacional+de+Ciencias+Podológicas+2012%3B6%282%29%3A81>

27. I DONJC, España REYDE. TEXTO CONSOLIDADO Última modificación : 2 de agosto de 2011. 2011;1-3.



## ANEXOS

### ANEXO I: Hoja de recogida de datos:

<b>TABLA 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b>	
<b>Sexo</b>	1: hombre 2: mujer
<b>Fecha de nacimiento</b>	__/__/__
<b>Edad</b>	_ años
<b>Tamaño preoperatorio del tumor</b>	_ mm.
<b>Panhipopituitarismo preoperatorio</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Diabetes Insípida al debut</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Cefalea al debut</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Convulsiones al debut</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Déficit de crecimiento al debut</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Calcificaciones en el tumor</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Quistes en el tumor</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Fecha de intervención quirúrgica</b>	Fecha (dd/mm/aa)
<b>Tipo de cirugía</b>	1: Transesfenoidal 2: Frontal abierta
<b>Tipo histológico</b>	1: Adamantinoma 2: Papilar

<b>Panhipopituitarismo postquirúrgico</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Diabetes Insípida postquirúrgica</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Obesidad postquirúrgica</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Corticoterapia sustitutiva postquirúrgica</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Marcador Ki67</b>	_(n°)_ proteínas Ki67.
<b>Recurrencia</b>	1: SÍ 2: NO
<b>Fecha de recurrencia</b>	__/__/__
<b>Exitus</b>	1: SÍ 2: NO

