



# Pedriatrik Popülasyonda Kraniyofarengiom

## Craniopharyngioma in the Pediatric Population

Eyüp BAYATLI, Gökmen KAHİLOĞULLARI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Yazışma adresi:** Gökmen KAHİLOĞULLARI ✉ gokmenkahil@hotmail.com

### ÖZ

Kraniyofarengiomlar nadir görülen sellar/suprasellar bölge tümörleridir. Pedriatrik ve erişkin her iki yaş grubunda görülebilen bu tümörler iyi huylu olarak kabul edilmelerine rağmen uzun vadede yüksek morbidite oranları hastalığın medikopsikososyal yükünü artırmıştır. Pedriatrik kraniyofarengiom olgularının neredeyse tamamı adamantinomatöz tiptedir. Bu tümörler optik aparat, hipofiz, hipotalamus, Willis poligonu ve beyin sapı gibi yapılara yakın komşuluk gösterirler. Hipotalamik tutulum veya etkilenme olguların mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde artırır. Kraniyofarengiom tedavisi temelde belirlenmiş görünmekle beraber komplike olgularda oldukça tartışmalı hâle gelebilmektedir. Tümör kontrolü ile yaşam kalitesi arasındaki dengenin korunması gerektiği, bu hasta popülasyonunun tedavisinde temel kuralı oluşturmuştur. Kraniyofarengiom hastalarının yönetilmesi zorlu bir süreç olup nöroşirürjiyen, nörolog, onkolog, endokrinolog ve oftalmologların bulunduğu multidisipliner ekipler tarafından izlenmesi gereklidir. Son gelişmeler belirli yolların inhibisyonuna yönelik hedef-bazlı kişiye özel moleküler tedavilere yönelik umut vadetmektedir ancak ileri çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kraniyofarengiom, Pedriatrik, Sellar, Suprasellar, Cerrahi

### ABSTRACT

Craniopharyngiomas are rare sellar / suprasellar tumors. Although these tumors, which can be seen in both pediatric and adult age groups, are considered benign, high morbidity rates in the long term have increased the medicopsychosocial burden of the disease. Almost all of the pediatric craniopharyngioma cases are of the adamantinomatous type. These tumors are closely adjacent to structures such as the optic apparatus, pituitary, hypothalamus, Willis polygon, and brain stem. Hypothalamic involvement significantly increases mortality and morbidity rates in such cases. Although the treatment of craniopharyngioma seems to be determined basically, it can become quite controversial in complicated cases. The need to maintain the balance between tumor control and quality of life has formed the basic rule in the treatment of this patient population. The management of craniopharyngioma patients is a challenging process and should be followed by multidisciplinary teams consisting of neurosurgeons, neurologists, oncologists, endocrinologists, and ophthalmologists. Recent developments show promise for target-based molecular therapies for inhibition of specific pathways, but further studies are needed.

**KEYWORDS:** Craniopharyngioma, Pediatric, Sellar, Suprasellar, Surgery

## ■ GİRİŞ

“Primum non nocere” / “Önce, zarar verme!”

*Hipokrat?; Latince deyiş*

**K**raniyofarengiomlar (KF) ortalama milyonda 0,5-2,5 olgu sayısı ile nadir görülen sellar/suprasellar bölge tümörleridir (41,57). Pediatrik ve erişkin her iki yaş grubunda görülebilen bu tümörler 5-9 ve 40-44 yaşlarında pik yapar (41,57). Kraniyofarengiomlar pediatrik popülasyonda en sık görülen non-epitelyal intraserebral tümörler olup bu popülasyonda görülen tüm intraserebral tümörlerin %5-11’ini oluşturur (42,56).

On yıllık sağkalım oranları %77-93 arasında bildirilen Kraniyofarengiomlar histolojik olarak iyi huylu (Derece I) olarak kabul edilmelerine rağmen uzun vadede yüksek morbidite oranları hastalığın medikopsikosozyal yükünü artırmıştır (42,67). Öte yandan hastalığın kür edilemez ve rezekte edilemez olduğunu kabul eden görüşler de bildirilmiştir (1).

Medikal, cerrahi ve radyocerrahi tedavi seçeneklerinin sunulduğu KF olgularında optimal yaklaşımın sağlanması hayati fonksiyonların idame ettirilmesi ve yaşam kalitesinin kabul edilebilir sınırlarda tutulması açısından oldukça önemlidir. Bu yazıda pediatrik KF hastalarında tanı, tedavi seçenekleri ve takip süreçleri ile ilgili son gelişmeler ve öneriler güncel literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

## ■ KRANIYOFARENGİOM TEMEL ÖZELLİKLERİ

Kraniyofarengiomlar hipofiz-hipotalamus aksının herhangi bir noktasında görülebilmekle birlikte olguların yaklaşık yarısında tümör gelişimi üçüncü ventrikül tabanı seviyesinde, infundibulum içerisinde ve/veya tuber cinereum bölgesinde görülür ve üçüncü ventriküle uzanır. Bu tümörler optik aparat, hipofiz, hipotalamus, Willis poligonu ve beyin sapı gibi yapılara yakın komşuluk gösterirler. Serebellopontin açığına yerleşen ve Gardner sendromunda görülebilen ektopik KF olarak tanımlanan olgular da bildirilmiştir (16).

Kraniyofarengiomlar adamantinomatöz (ACP) ve papiller olarak 2 alt grupta incelenir. Son gelişmeler bu 2 antitenin birbirinden farklı genetik yapılanmaya ve dolayısıyla patogeneze sahip olduğunu göstermiştir (54). Pediatrik Kraniyofarengiom olgularının neredeyse tamamı adamantinomatöz tiptedir. Bu tipin hücresel kaynağı ön hipofiz bezinin prekürsörü olan Rathke kesesindeki erken pitüiter progenitör hücrelere veya kraniyofaringeal duktusa dayanır. Yer yer mikro/makro kalsifikasyonlu, solid ve kistik içerikli kitlelerden oluşurlar. Solid kısımlar genellikle yumuşak ancak yer yer kalsifikasyonlu iken kistik kısımlar genellikle kolesterol kristalleri nedeniyle “makine yağı” olarak tanımlanan sıvı içeriği ile izlenir.

Çocukluk çağı KF tümörleri Adamantinomatöz tipleri ile patolojik ve genetik açıdan erişkin olgularda görülenden değişiklik gösterir. Literatürde seyirleri nedeniyle özellikle adamantinomatöz tip Kraniyofarengiomların Derece II olarak kabul edilmesi gerektiğini savunan görüşler bildirilmiştir (7,48). Bu tipte hastaların %63-100’ünde  $\beta$ -catenin kodlayan ve dolayısıyla WNT yolağının fazlaca aktivasyonuna neden olan CTNNB1 geni mutasyonu saptanmıştır (3,34,72).

Hipotalamik tutulum veya etkilenme KF olgularında mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde artırır. Kraniyofarengiomların hipotalamus’a infiltre olmaktan daha çok invazyona neden olduğu; bunun da enflamatuvar bir yanıt oluşturarak gliosis yanıtını doğurduğu saptanmıştır (50). Gliosis niteliğinin anlaşılmasının cerrahi rezeksiyon açısından önemli olabileceği bildirilmiştir. Yine de bu gliosis planının cerrahi sırasında tanınması kolay olmayıp parankim/tümör ayırımı zorlaştırabilir. Hipotalamik tutulum ile ilgili tedavi öncesi değerlendirmeye yardımcı olabilecek birçok sınıflama önerilmiştir (26,40,52). Özellikle Hipotalamik tutulumlu olgularda 20 yıllık sağkalımın daha kısa olduğu gözlenmiştir (13). Pediatrik yaş grubunda kohort çalışmaları ışığında genel sağkalım oranlarının 5 yıl için %83-96; 10 yıl için %65-100 ve 20 yıl için %62 olduğu bildirilmiştir (49,64).

## ■ TANI

Kraniyofarengiomların hipotalamus, optik aparat ve stalk gibi önemli merkezlere yakın komşulukları nedeniyle hastaların çoğu endokrin, görme ve bilişsel bozukluklarla başvurur. Başlıca başvuru semptomu baş ağrısı olup genellikle artmış kafaiçi basınç ile ilişkilendirilir. Hastaların yarısına yakınında görme problemleri baş gösterir. Ayrıca Hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesiyle obezite, gelişme geriliği, gecikmiş puberte, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi problemlere neden olabilir.

Tıbbi anamnez ve fizik muayene KF tanısının temelini oluşturur. Görme keskinliğinde azalma, anormal pupil yanıtları, papil stazi, tipik olarak bitemporal hemianopsi, obezite, hormonal bozukluğu düşündürülen bulgular temel muayene bulguları olabilir. Tanı anında hastaların %40-87’sinde en az bir hormon eksikliği ve %17-27’sinde diabetes insipidus (DI) olduğu bildirilmiştir (4,8,12,22).

Görüntüleme bulguları açısından ACP olguları için %90 kuralı bildirilmiştir; buna göre tümörlerin %90’ı çoğunlukla kistik, %90’ı büyük oranda kalsifikasyon ve %90’ı kist duvarında kontrast tutulumu gösterir (24,66). Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları pediatrik hastaların %90’ında kalsifikasyona işaret eder. Mikst içerikli kitleler genellikle hipodens görülürken sella genişlemesi ve dorsum sella erozyonu gibi ikincil kafa kasesi değişiklikleri de görülebilir. Detaylı görüntüleme magnetik rezonans (MRG) ile sağlanır. Büyük invaze kitlelerde MR Anjiyografi ve Spektroskopi gibi tetkikler de detaylı planlama ve tümör natürü açısından yararlı sağlayabilir.

## ■ HASTALIK YÖNETİMİ

Kraniyofarengiom tedavisi temelde belirlenmiş görünmekle beraber komplike olgularda oldukça tartışmalı hâle gelebilmektedir. İyi huylu olmasına rağmen riskli bölgelerde yer alan bu tümörlerle ilgili bazı yazarlar agresif tam rezeksiyonu hedeflerken bazıları ise görme ve endokrin fonksiyonlarını korumak adına daha kabul edilebilir komplikasyon oranı ile daha az rezeksiyonu benimsemişlerdir (7,12,49,58). Böylesi durumlarda farklı radyoterapi (RT) modaliteleri tedavinin temel parçası olmaktadır. Tümör kontrolü ile yaşam kalitesi arasındaki dengenin korunması gerektiği bu hasta popülasyonunun tedavisinde temel kuralı oluşturmuştur.

## ■ CERRAHİ

Kraniyofarengiom olgularında temel tedaviyi mümkün olduğu ölçüde güvenli gross total rezeksiyon oluşturmaktadır (43). Ancak cerrahi yöntem ve yaklaşım seçimi oldukça tartışmalıdır. Literatürde KF hastaların cerrahisine yönelik bilateral subfrontal, frontobazal interhemisferik, pterional ( $\pm$ orbitozigomatik osteotomi), transpetrozal, endoskopik ve genişletilmiş endoskopik yaklaşım gibi türlü yaklaşımlar önerilmiştir.

Akut hidrosefali veya görme kaybı kliniği ile başvuran hastalarda acil dekompresyon endikasyonu bulunmaktadır. İlk aşamada şant yerleştirilmesi olası ventriküler cerrahi açısından tekniği zorlaştırabilecek slit ventrikül olasılığı nedeniyle önerilmez. Üçüncü ventrikül tıkanmasına bağlı akut hidrosefali olgularında özellikle kistik tümörlerde intrakistik kateter veya Ommaya rezervuarının yerleştirilmesi (açık cerrahi, stereotaksik veya endoskopik olarak) daha radikal bir cerrahi ve lüzum hâlinde radyoterapi için süre tanır (75). Fouda ve ark. önerdikleri skorlama sisteminde hipotalamik obezite açısından riskli olan hastalara öncelikli olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) drenajının sağlanmasına yönelik girişim yapılmasını önermişlerdir (15).

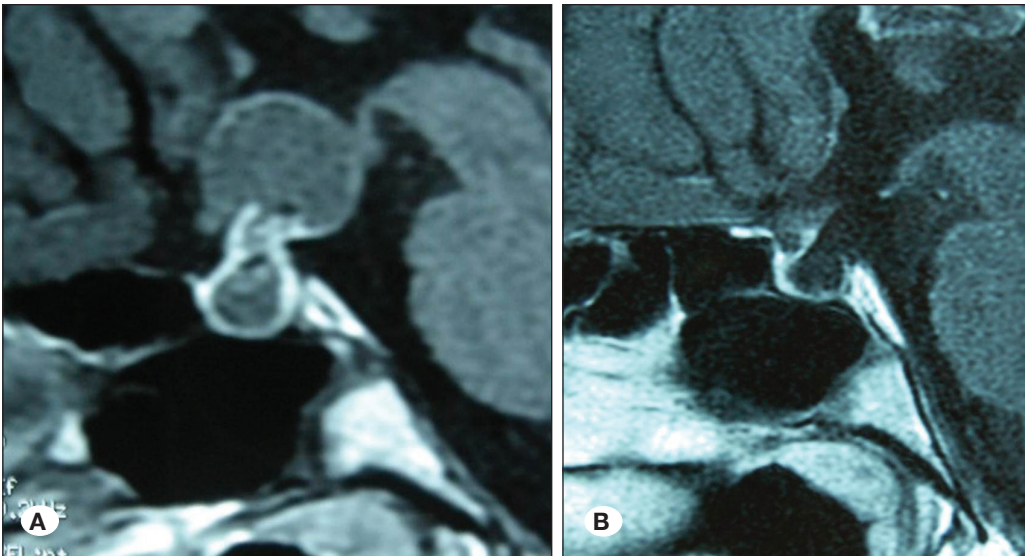
Pterional yaklaşım lezyona kısa bir mesafeden müdahale etmeyi; sisternlere, optik sinirlere ve karotislere erken ulaşmayı mümkün kılar (Şekil 1A, B). Ancak sık kullanılan bu yaklaşım optikokarotid ve karotis okulomotor üçgenleri arasında sağlanan dar koridor ve perforanlar nedeniyle geniş retrokiazmatik tümörlerde yetersiz kalabilir (19,71). Supraorbital keyhole yaklaşımını değerlendirdiği önceki çalışmalarımızda, kaş insizyonu ile endoskopik yardımcı ile hem ön hem de orta kraniyal fossaya yaklaşımın güvenle sağlanabileceği görülmüştür (14).

Frontobazal interhemisferik yaklaşım özellikle karşı nörovasküler yapıların görüntülenmesi açısından daha uygun görüş sağlar. Bu yaklaşımda Lamina terminalis aracılığı ile önden üçüncü ventriküle, bilateral karotis ve optik sinirler ve retroselüler tümör uzantısına hâkimiyet sağlanır (19,59). Bu yaklaşımın en büyük dezavantajı frontal sinüs açılmasına bağlı enfeksiyon ve BOS kaçağı ile olfaktor yaralanma olasılığıdır.

Nöroendoskop'un günlük pratiğe girmesi ile birlikte pür endoskopik veya endoskop yardımcı mikrocerrahi ile güvenli rezeksiyon oranları artmıştır. Klasik mikro cerrahi yaklaşımın sağladığı üstün 3 boyutlu görüntülemenin yanında kullanımı giderek artan endoskopinin kazandırdığı geniş, çok-açılı ve detaylı anatomik oryantasyon yaklaşım ve teknik seçimi tartışmalarını daha da artırmıştır (Şekil 2, 3) (44). Maksimal güvenli rezeksiyonu daha mümkün kılabilen bu sistemler ayrıca üçüncü ventrikül ve serebellopontin açığı gibi tümörün uzandığı kritik bölgelerin de detaylı incelenmesine olanak tanımıştır. Mikrocerrahide kullanılan retraktörlerin cerrahi alanı daraltması; pediatrik popülasyonun konkal sfenoid sinüsü ve küçük kafa tabanı bu tekniklerin dezavantajı konumunu almıştır.

Teknik karşılaştırmalarında rezeksiyon oranı birincil kriter olmuştur. Buna göre literatürde genellikle gross total rezeksiyon (GTR) intraoperatif inspeksiyonda ve erken postoperatif MR'da rezidü kalmadığı durumlar; totale yakın rezeksiyon (NTR) intraoperatif tümör kapsülünün bırakıldığı ve erken postoperatif MR'da rezidünün 1 cm'den daha küçük olduğu durumlar; subtotal rezeksiyon (STR) ise rezidünün 1cm'den fazla olduğu durumlar için tanımlanmıştır.

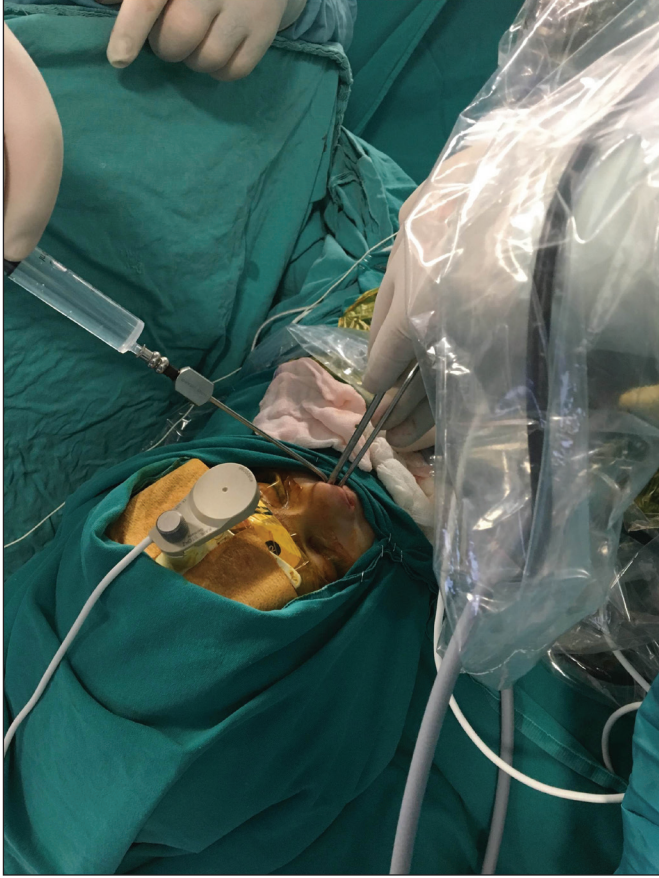
Retrokiazmal KF tümörlerinin yönetimi ayrı bir zorlu konu olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda total eksizyonun hastaları kabul edilemez risklere maruz bıraktığı; bunun da hastaların sadece %5'inde %20-30'luk bir mortalite oranı ile mümkün olabildiği bildirilmiştir (28,53). Patterson ve Danylevich retrokiazmal tümörler için lamina terminalis'in ayrılmasıyla sağlanan intrakranial transsfenoidal koridor tanımlamışlardır (47). Deopujari ve ark. transnazal rota ve transventriküler yaklaşımın kombinasyonunun suprasellar büyük KF lezyonlarında temel yaklaşım olmasını; bu kombine yaklaşımın özellikle üçüncü ventriküle uzanan ve hidrosefaliye neden olan kompleks olgularda yararlı olacağı bildirilmiştir (10). Acil durumlarda transkraniyal endoskopik kist fenestrasyonunun subgaleal rezervuar ile ilişkili bir kateter ile sağlanması önemli oranda dekompresyon ile sonuçlanacak ve sonraki transnazal yaklaşımı kolaylaştıracaktır.



**Şekil 1:** Onaltı yaş erkek hasta; mikroskobik pterional yaklaşım ile total tümör eksizyonu öncesi (A) ve sonrası (B) manyetik rezonans görüntülemeleri.



Soldozy ve ark.nın çalışmasında mikrocerrahi ve endoskopik çalışmalarının her ikisinde de sonuçların karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (60). Ayrıca genişletilmiş endoskopik endonazal yaklaşımların subkiazmatik, retrokiazmatik ve stalk–infundibulum aksı gibi alanlara ulaşımı kolaylaştırarak pterional yaklaşıma alternatif olabileceğine değinen yazılar

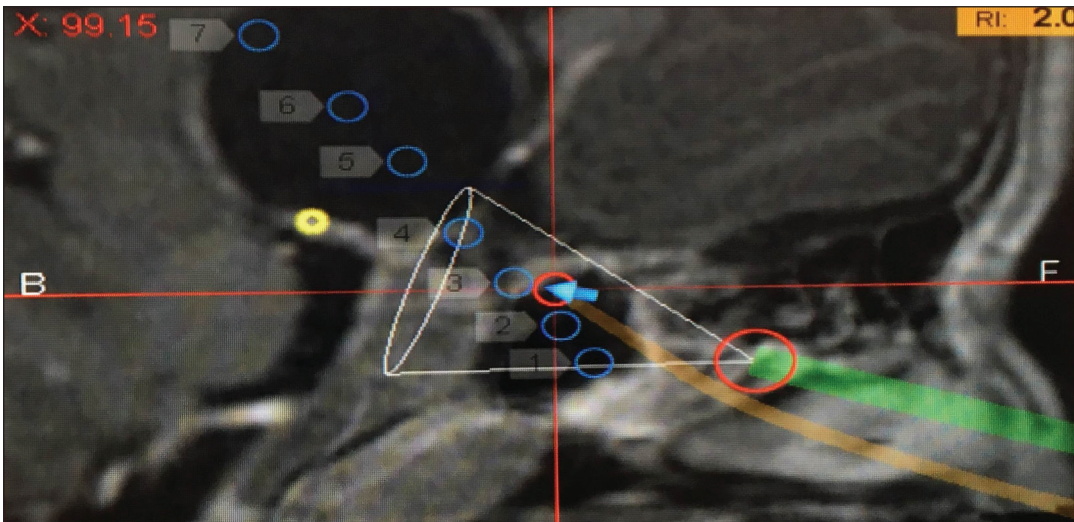


Şekil 2: Pediatrik yaş grubuna uygun ekipman ile endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım.

da mevcuttur (9). Sıkça gündeme gelen pediatrik hastalarda sinüs havalanması ile ilgili sorularla ilgili olarak Kuan ve ark. az havalanmış sinüsün endoskopik yaklaşımı teknik olarak zor olsa da rezeksiyon oranlarını ve sonuçları etkilemediğini bildirmişlerdir (31). Öte yandan endoskopik müdahalenin midfasiyal gelişimi etkilediği yönündeki konuda Parasher ve ark. anlamlı farklılık saptamamışlardır (45). Sonuç olarak sinüs havalanması preoperatif planlama açısından önemli ancak KF olgularında kullanılmasını engelleyecek boyutta değildir. Daha önce yayınlanmış olan pediatrik endonazal endoskopik serimizde söz konusu yaklaşımın çocuklarda bölgenin diğer patolojilerinde olduğu gibi kraniyofarinjomalar için güvenli ve etkili olarak uygulanabileceği görülmüştür (17). Aynı seride bu yolla opere edilen çocuklarda en sık görülen patolojinin kraniyofarinjioma olduğu da belirtilmiştir (Şekil 4A-D). Teknolojik gelişmeler ışığında günlük pratikte kullanımı giderek artan nöronavigasyon sistemleri de söz konusu cerrahi girişimlerin güvenilirliğini artırmıştır (Şekil 5).

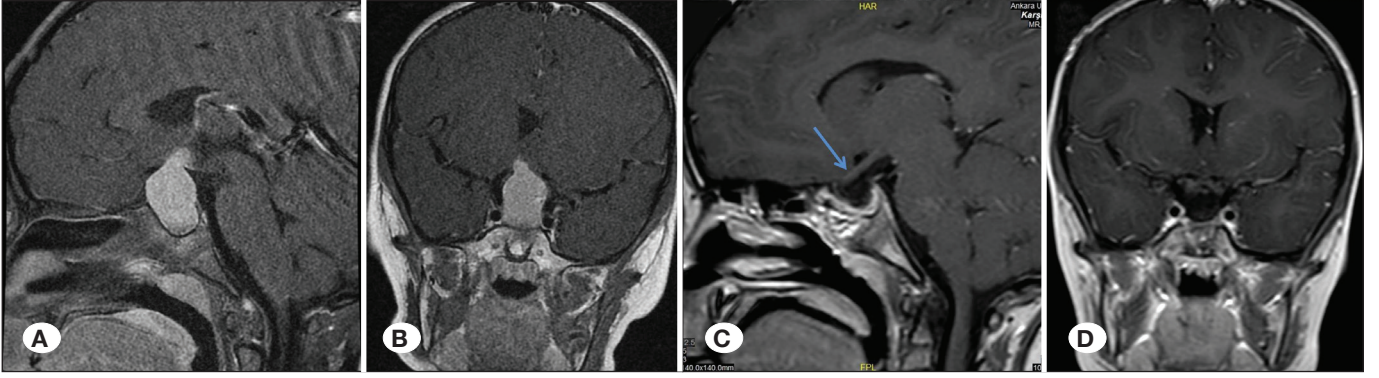
Teknik karşılaştırma çalışmalarındaki en büyük sorun teknik seçimi ile ilgili olan bias sorunudur. Zira endoskopik yaklaşımlar genellikle daha küçük sellar lezyonlar için tercih edilmiştir. Literatürde karşılaştırma çalışmalarının çoğunda cerrahi sonuçlarının teknikten daha çok tümörün niteliği ve invazyonundan etkilendiği gözlenmektedir. Endoskopik yaklaşımın ilk cerrahi için seçilmesinin daha iyi sonuçlar ve azalmış rekürrens ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (23,69). Ancak bu karşılaştırmada söz konusu bölgede yapılacak ikinci cerrahilerin teknikten bağımsız olarak daha yüksek komplikasyon oranına sahip olduğu unutulmamalıdır. Nüks veya revizyon olgularında endoskopik yaklaşımın ilk yaklaşım seçiminden bağımsız olarak yararlı olduğu gösterilmiştir (5,30). Kanıtlanmış bir üstünlük bulunmasa da göreceli olarak minimal invazif endoskopik yaklaşımların tercih edildiği izlenmektedir.

Konservatif-hipotalamus-koruyucu tedavinin subtotal rezeksiyon ile eşanlamlı olmadığına dikkat çekilmelidir. GTR özellikle tümör diseksiyonunun hipotalamus ve stalk'dan kolay yapılabildiği olgularda hedeflenirken STR mümkün olan en az tümörü bırakacak şekilde planlanmalıdır. GTR'ın rekürrens riskini

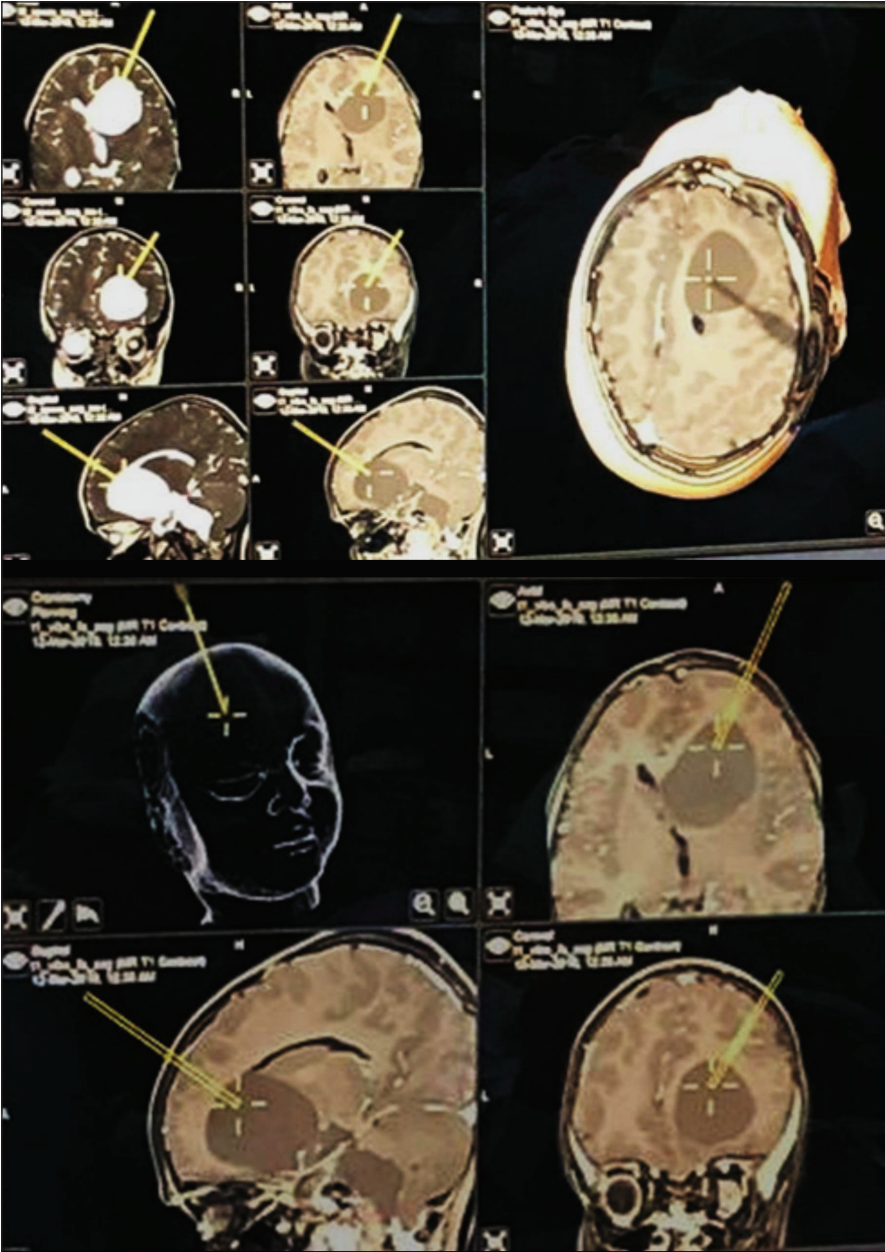


Şekil 3: Endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım sırasında nöronavigasyon yardımı ile cerrahi rotanın hesaplanması; önemli anatomik yapıların oryantasyonu.





**Şekil 4:** Beş yaş erkek hasta; endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım ile total tümör eksizeyonu öncesi (A-B) ve sonrası (C-D) manyetik rezonans görüntülemeleri. Optik Kiazma'nın dekompresye olduğu izlenmektedir (C-Mavi Ok).



**Şekil 5:** Oniki yaş erkek hasta; kistik dev kraniyofaringioma nöroendoskopik girişimde nöroneavigasyon kullanımı.

azaltırken endokrinolojik komplikasyon oranını %85'e kadar yükseltebileceği bildirilmiştir (43). Yine de özellikle hipotalamik lezyonlarda hasara neden olmayacak kadar azami rezeksiyon hedeflenirken konservatif rezeksiyon durumunda radyoterapinin olası yan etkileri de gözardı edilmemelidir.

İntrakistik tedaviler multidisipliner ekiplerin kararı doğrultusunda seçilmiş olgularda uygulanabilir. Tamamen kistik olgularda daha öncelerde Bleomisin ve daha güncel olarak alfa-interferon (IFNa) enjeksiyonu uygulaması önerilmiştir. Söz konusu işlemleri takip eden ilk yıllarda (5-7 yıl) olumlu sonuçlar bildirilse de bu yöntemlerin kalıcı başarı oranı %30'un üzerinde değildir (11). Bleomisin gibi kemoterapötik ajanların kullanımı geri dönüşümsüz nörotoksik hasar ve kanıtlanamamış etkinlik nedeniyle geride kalmıştır (74). IFNa tedavisinin solid kısımlara etki etmemekle birlikte belirli olgularda etkin olabileceği bildirilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışma IFNa tedavisinin uygulandığı bir hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı 14 ay olarak saptamıştır (27). Tamamen kistik KF olgularında Ommaya rezervuarının yerleştirilmesi önerilebilir.

Tedavi komplikasyonları arasında BOS kaçağı oranı endoskopik olgularda nazoseptal flebin kullanımı ile birlikte %11'lere kadar düşmüşken; mikrocerrahi yaklaşımda bu oran oldukça düşüktür (6,30,46). Postoperatif menenjit oranı %6-12; hidrosefali oranı ise %15'dir (6,30). Endoskopik yaklaşımın uygulandığı daha önce yayınlanan pediatrik hasta seri çalışmamızda da intraoperatif kafa tabanı defektlerinin, Hadad flep (vaskülarize nazoseptal flep) kullanılarak onarılması ile rinore gibi komplikasyon oranlarını anlamlı ölçüde azaldığı vurgulanmıştır (Şekil 6A-C) (17).

## ■ ADJUVAN TEDAVİ

Kraniyofarengiom olgularının radyasyona iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir (25,33). Radyasyon kaynaklı olası çevre doku hasarına bağlı hafıza problemleri, optik hasar, beyin nekrozu ve hipotalamik hasar gibi yan etkiler yeni teknolojilerin kullanıma girmesi ile mümkün olabildiğince azalma yoluna girmiştir. Proton-temelli radyasyon, stereotaksik radyocerrahi ve yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi bu konuda umut vadeden

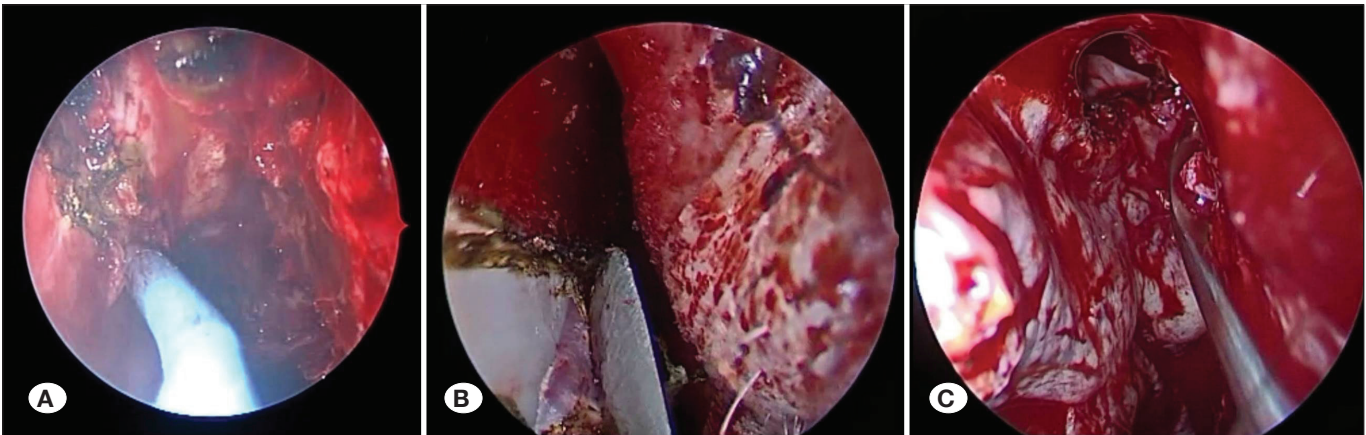
teknolojilerdir. Yine de söz konusu tedavilerle ilgili olarak tümör boyutu, optik sinirlere uzaklığı, üçüncü ventrikül tutulumu ve radyasyon dozunun genel ve progresyonsuz sağkalımı etkilemede belirleyici olduğu bildirilmiştir (20,32).

Kraniyofarengiomas ile ilgili olarak önceleri agresif GTR gerekliliği savunulurken son yıllarda STR'e ek olarak radyasyon tedavisinin daha kabul edilebilir olduğu gündeme gelmiştir. Belirli olgularda rezeksiyon oranının yaşam kalitesiyle ters orantılı ilişkide olduğu bildirilmiştir (2). Öte yandan 750 hastanın dâhil olduğu meta-analiz çalışmasında GTR ile STR+RT grupları arasında hastalık kontrolü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (65). Schoenfeld ve ark. GTR ve STR+RT gruplarını karşılaştırdıkları retrospektif çalışmalarında ilk grupta DI ve panhipopitüitarizm oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buna rağmen her iki grup arasında progresyonsuz veya genel sağkalımda farklılık olmadığını göstermişlerdir (58). Bir başka çalışmada da RT eklenen STR hastalarında tek başına cerrahiye nazaran 10 yıllık lokal kontrol ve sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73). Böylece STR+RT seçeneği popülarite kazanmıştır.

Günümüzde maksimal güvenli rezeksiyonu takip eden RT protokollerinin total eksizyona eşdeğer olabilecek sonuçlara neden olduğu kabul görmüştür (70). İlginç olarak hemen cerrahi sonrası başlanan RT ile nüks anında başlanan RT grupları arasında sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır (21,35). Bu da söz konusu tedavinin rekürrense kadar ertelenmesi eğilimine neden olmuştur.

## ■ TAKİP

Kraniyofarengiom hastalarının yönetilmesi zorlu bir süreç olup nöroşirürjiyen, nörolog, onkolog, endokrinolog ve oftalmologların bulunduğu multidisipliner ekipler tarafından izlenmesi gereklidir. Endokrin, nörolojik ve oftalmolojik sorunların yanısıra ağrı ve azalmış mobilizasyona bağlı olarak psikososyal fonksiyonların kötüleşmesi hastaların büyük çoğunluğunda fiziksel semptomlardan daha çok yakınılan faktörler olarak bildirilmiştir (49). Emosyonel kontrol ve öğrenme güçlüğü de çocukluk çağı KF olgularında görülen başlıca sorunlardır.



Şekil 6: Hadad flebi (vaskülarize nazoseptal flep) kullanımı. A) Flebin koter yardımı ile sınırlandırılması; B) Flebin disektör yardımı ile kaldırılması; C) Flebin rekonstrüksiyon aşamasında serilerek kullanılması.



Rekürrens KF olgularda %18-52'lik oran ile sık görülebilen bir durumdur (29,37,55). Rezeksiyon miktarının tümör rekürrensi açısından bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (8,25,63). Rekürrens oranı parsiyel rezeksiyon sonrası ortalama %71, total rezeksiyon sonrası ise %21 olarak bildirilmişse de total rezeksiyon sonrasında bile %50'ye kadar görülebilir (51,63). Çalışmalar 10 yıllık rekürrens oranının GTR'de %0-50; STR'de ise %25-100 arasında olduğunu göstermiştir (12,36). Tsugawa ve ark.nın 242 hastayı kapsayan çalışmalarında 3, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95,4; %92,5 ve %82 iken progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %73,1; %62,2 ve %42,6 olarak bildirilmiştir (62). Bu zeminde progresyonsuz sağkalım açısından tedavi modalitelerinin iyileştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Beş-On yıllık sağkalım oranları %85-92 arasında bildirilmiş olup bu oran 20. yıldan sonra %80'e kadar düşer (39,68). Rekürrensin 10 yıllık sağkalım oranını %30 kadar azalttığı bildirilmiştir (30).

Tümör rekürrensi ve buna yönelik prediktif belirteç çalışmalarında Ki-67, büyüme hormonları, hormon reseptörleri ve vasküler endotelial büyüme faktörleri gibi olası belirteçler çalışılmış ancak kesin bir ilişki saptanamamıştır (38,51).  $\beta$ -catenin mutasyonu ile KF görülme/rekürrens sıklığını ilişkilendiren çalışmalar mevcut olup saptanan doğru orantılı ilişki GTR sağlanan hastalarda bile erken radyoterapinin uygun olabileceğini düşündürmüştür (18).

Kraniyofarengiom olgularında yaşam kalitesi tanımı ve takibinin titizlikle yapılması gereklidir. Primer patoloji ve uygulanmış tedavinin yanı sıra hastalığın nüks etmesi de yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen bir faktör olarak tanımlanmıştır. Hipotalamik-Hipofizer aks etkilenmesi ve özellikle ventromedial hipotalamus hasarına bağlı hipotalamik sendrom kapsamında görülen obezite yaşam kalitesi kadar metabolik hastalık oranını da yükselterek morbidite ve mortalite oranını önemli ölçüde artırır. Literatür verileri tanı anında obezite oranını %12-19 arasında ancak cerrahi sonrası bu oranın %55'e kadar yükselebileceğine işaret etmektedir (8,61).

## ■ SONUÇ

Kraniyofarengiom ve özellikle pediatrik KF olgularında optimal tedavinin niteliği tartışmalıdır. Cerrahi tedavi bu sürecin yönetilmesinde başlıca tedavi modalitesi gibi görünürken pediatrik KF hastalarının yönetiminde "önce, zarar verme!" ilkesi ışığında yaşam kalitesinin korunması temel kriter olarak kabul edilmiştir. Fonksiyonel ve sosyal bağımsızlık hedeflenerek tümör kontrolü ve yaşam kalitesi dengesinin sağlanması açısından multidisipliner yaklaşım ile gerektiğinde konservatif tedaviden çekinilmemelidir. Özellikle hipotalamik tutulum patogenezi ve olası önleme stratejileri KF olgularının yönetilmesini büyük ölçüde etkileyecektir. Son gelişmeler belirli yolakların inhibisyonuna yönelik hedef-bazlı kişiye özel moleküler tedavilere yönelik umut vadetmektedir ancak ileri çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Akinduro OO, Izzo A, Lu VM, Ricciardi L, Trifiletti D, Peterson JL, Bernet V, Donaldson A, Eggenberger E, Olomu O, Reimer R, Wharen R, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL: Endocrine and visual outcomes following gross total resection and subtotal resection of adult craniopharyngioma: Systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 127:e656-e668, 2019
2. Ali ZS, Bailey RL, Daniels LB, Vakhshori V, Lewis DJ, Hossain AT, Sitterley KY, Lee JYK, Storm PB, Heuer GG, Stein SC: Comparative effectiveness of treatment options for pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg Pediatr* 13(2):178-188, 2014
3. Apps JR, Martinez-Barbera JP: Molecular pathology of adamantinomatous craniopharyngioma: Review and opportunities for practice. *Neurosurg Focus* 41(6):E4, 2016
4. Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Cappa M, Di Rocco C: Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: The experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Child's Nerv Syst* 21:747-757, 2005
5. Cavallo LM, Prevedello DM, Solari D, Gardner PA, Esposito F, Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Cappabianca P: Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for residual or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 111(3):578-589, 2009
6. Chivukula S, Koutourousiou M, Snyderman CH, Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Tyler-Kabara EC: Endoscopic endonasal skull base surgery in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr* 11(3):227-241, 2013
7. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, Parsa AT, Sun PP, Auguste KI, Gupta N: A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 29(2):231-238, 2013
8. Cohen M, Guger S, Hamilton J: Long term sequelae of pediatric craniopharyngioma - literature review and 20 years of experience. *Front Endocrinol* 2:81, 2011
9. Conger AR, Lucas J, Zada G, Schwartz TH, Cohen-Gadol AA: Endoscopic extended transsphenoidal resection of craniopharyngiomas: Nuances of neurosurgical technique. *Neurosurg Focus* 37(4):E10, 2014
10. Deopujari CE, Karmarkar VS, Shah N, Vashu R, Patil R, Mohanty C, Shaikh S: Combined endoscopic approach in the management of suprasellar craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 34(5):871-876, 2018
11. Desiderio C, Rossetti DV, Castagnola M, Massimi L, Tamburrini G: Adamantinomatous craniopharyngioma: Advances in proteomic research. *Childs Nerv Syst* 36:1635-1642, 2020
12. Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH: Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J Neurosurg Pediatr* 5(1):30-48, 2010
13. Erfurth E: Diagnosis, background, and treatment of hypothalamic damage in craniopharyngioma. *Neuroendocrinology* 110(9-10):767-779, 2020

14. Eroglu U, Shah K, Bozkurt M, Kahiloğullari G, Yakar F, Dogan İ, Ozgural O, Attar A, Unlu A, Caglar S, Cohen Gadol AA, Ugur HC: Supraorbital keyhole approach: Lessons learned from 106 operative cases. *World Neurosurg* S1878-8750(19):30060-30069, 2019
15. Fouda MA, Zurakowski D, Scott RM, Marcus KJ, Manley PE, Ullrich NJ, Cohen LE, Goumnerova LC: Novel predictive scoring system for morbid hypothalamic obesity in patients with pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*, 2020
16. Gabel BC, Cleary DR, Martin JR, Khan U, Snyder V, Sang UH: Unusual and rare locations for craniopharyngiomas: Clinical significance and review of the literature. *World Neurosurg* 98:381-387, 2017
17. Kahiloğullari G, Mecoc C, Beton S, Zaimoglu M, Ozgural O, Basak H, Bozkurt M, Unlu A: Endoscopic transnasal skull base surgery in pediatric patients. *J Neurol Surg B* 81:515-525, 2020
18. Guadagno E, de Divitiis O, Solari D, Borrelli G, Bracale UM, Di Somma A, Cappabianca P, De Caro MD: Can recurrences be predicted in craniopharyngiomas?  $\beta$ -catenin coexisting with stem cells markers and p-ATMin a clinicopathologic study of 45 cases. *J Exp Clin Res* 36(1):95, 2017
19. Han S, Tie X, Qin X, Wang Y, Wu A: Frontobasal interhemispheric approach for large suprasellar craniopharyngiomas: do the benefits outweigh the risks? *Acta Neurochir (Wien)* 156(1):123-130, 2014
20. Hasegawa T, Kobayashi T, Kida Y: Tolerance of the optic apparatus in single-fraction irradiation using stereotactic radiosurgery: evaluation in 100 patients with craniopharyngioma. *Neurosurgery* 66:688-694, 2010
21. Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, Tarbell NJ: 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(2):189-195, 1993
22. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI: Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76:47-52, 1992
23. Jane JA Jr, Prevedello DM, Alden TD, Laws ER Jr: The transsphenoidal resection of pediatric craniopharyngiomas: A case series. *J Neurosurg Pediatr* 5:49-60, 2010
24. Johnson LN, Hepler RS, Yee RD, Frazee JG, Simons KB: Magnetic resonance imaging of craniopharyngioma. *Am J Ophthalmol* 102:242-244, 1986
25. Kalapurakal JA, Goldman S, Hsieh YC, Tomita T, Marymont MH: Clinical outcome in children with craniopharyngioma treated with primary surgery and radiotherapy deferred until relapse. *Med Pediatr Oncol* 40:214-218, 2003
26. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM: Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: A new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg* 108(4):715-728, 2008
27. Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L, Chen RH, Lee YY, Liang ML, Parkes J, Naiker T, van Veelen ML, Michiels E, Mallucci C, Pettorini B, Meijer L, Dorfer C, Czech T, Diezi M, Schouten-van Meeteren AYN, Holm S, Gustavsson B, Benesch M, Müller HL, Hoffmann A, Rutkowski S, Flitsch J, Escherich G, Grotzer M, Spoudeas HA, Azquikina K, Capra M, Jiménez-Guerra R, MacDonald P, Johnston DL, Dvir R, Constantini S, Kuo MF, Yang SH, Bartels U: Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: An international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. *Neuro Oncol* Oct 19(10):1398-1407, 2017
28. King TT: Removal of intraventricular craniopharyngiomas through the lamina terminalis. *Acta Neurochir* 45(3-4):277-286, 1979
29. Klimo P, Venable GT, Boop FA, Merchant TE: Recurrent craniopharyngioma after conformal radiation in children and the burden of treatment. *J Neurosurg Pediatr* 15(5):499-505, 2015
30. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Tyler-Kabara EC, Wang EW, Snyderman CH: Endoscopic endonasal surgery for craniopharyngiomas: Surgical outcome in 64 patients. *J Neurosurg* 119(5):1194-1207, 2013
31. Kuan EC, Kaufman AC, Lerner D, Kohanski MA, Tong CCL, Tajudeen BA, Parasher AK, Lee JYK, Storm PB, Palmer JN, Adappa ND: Lack of sphenoid pneumatization does not affect endoscopic endonasal pediatric skull base surgery outcomes. *Laryngoscope* 129(4):832-836, 2019
32. Lee CC, Yang HC, Chen CJ, Hung YC, Wu HM, Shiao CY, Guo WY, Pan DH, Chung WY, Liu KD: Gamma Knife surgery for craniopharyngioma: Report on a 20-year experience. *J Neurosurg* 121 Suppl:167-178, 2014
33. Manaka S, Teramoto A, Takakura K: The efficacy of radiotherapy for craniopharyngioma. *J Neurosurg* 62:648-656, 1985
34. Martinez-Barbera JP, Buslei R: Adamantinomatous craniopharyngioma: Pathology, molecular genetics and mouse models. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 28(1-2):7-17, 2015
35. Moon SH, Kim IH, Park SW, Kim I, Hong S, Park CI, Wang KC, Cho BK: Early adjuvant radiotherapy toward long-term survival and better quality of life for craniopharyngiomas-a study in single institute. *Child's Nerv Syst* 21(8-9):799-807, 2005
36. Mortini P, Gagliardi F, Boari N, Losa M: Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 88(3):514-529, 2013
37. Mortini P, Losa M, Pozzobon G, Barzaghi R, Riva M, Acerno S, Angius D, Weber G, Chiumello G, Giovanelli M: Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: Early and long-term results in a large case series. *J Neurosurg* 114(5):1350-1359, 2011
38. Moszczyńska E, Prokop-Piotrkowska M, Bogusz-Wójcik A, Grajkowska W, Szymańska S, Szalecki M: Ki67 as a prognostic factor of craniopharyngioma's recurrence in paediatric population. *Childs Nerv Syst* 36(7):1461-1469, 2020
39. Muller HL: Craniopharyngioma. *Endocr Rev* 35(3):513-543, 2014
40. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Pohl F, Sörensen N, Calaminus G; Study Committee of KRANIOPHARYNGEOM 2000: Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: Results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 165(1):17-24, 2011



41. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP: New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol* 13(5):299-312, 2017
42. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG & Johannsson G: Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: A population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):467-474, 2015
43. Ordóñez-Rubiano EG, Forbes JA, Morgenstern PF, Arko L, Dobri GA, Greenfield JP, Souweidane MM, Tsiouris AJ, Anand VK, Kacker A, Schwartz TH: Preserve or sacrifice the stalk? Endocrinological outcomes, extent of resection, and recurrence rates following endoscopic endonasal resection of craniopharyngiomas. *J Neurosurg*, 2018 (Online ahead of print)
44. Ozgural O, Kahilogullari G, Dogan I, Al-Beyati ESM, Bozkurt M, Tetik B, Comert A, Meco C, Unlu A: Single-center surgical experience of the treatment of craniopharyngiomas with emphasis on the operative approach: Endoscopic endonasal and open microscopic transcranial approaches. *J Craniofac Surg* 29(6):e572-e578, 2018
45. Parasher AK, Lerner DK, Glicksman JT, Storm PB, Lee JYK, Vossough A, Brooks S, Palmer JN, Adappa ND: The impact of expanded endonasal skull base surgery on midfacial growth in pediatric patients. *Laryngoscope* 130(2):338-342, 2020
46. Patel VS, Thamboo A, Quon J, Nayak JV, Hwang PH, Edwards M, Patel ZM: Outcomes after endoscopic endonasal resection of craniopharyngiomas in the pediatric population. *World Neurosurg* 108:6-14, 2017
47. Patterson RH Jr, Danylevich A: Surgical removal of craniopharyngiomas by the transcranial approach through the lamina terminalis and sphenoid sinus. *Neurosurgery* 7(2):111-117, 1980
48. Pekmezci M, Louie J, Gupta N, Bloomer MM, Tihan T: Clinicopathological characteristics of adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas: University of California, San Francisco experience 1985-2005. *Neurosurgery* 67:1341-1349; discussion 1349, 2010
49. Poretti A, Grotzer MA, Ribi K, Schönle E, Boltshauser E: Outcome of craniopharyngioma in children: Long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol* 46(4):220-229, 2004
50. Prieto R, Pascual JM: Letter to the editor. The craniopharyngioma- hypothalamus relationship. *J Neurosurg*, 2019 (Online ahead of print)
51. 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. *WNEU* 79(5-6):733-749, 2013
52. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N, Zerah M, Bezerra M, Renier D, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C: Pediatric craniopharyngiomas: Classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg* 106 Suppl 1:3-12, 2007
53. Raimondi AJ, Rougerie J: A critical review of personal experiences with craniopharyngioma: Clinical history, surgical technique and operative results. 1983. *Pediatr Neurosurg* 21(2):134-150; discussion 151-154, 1994
54. Robinson LC, Santagata S, Hankinson TC: Potential evolution of neurosurgical treatment paradigms for craniopharyngioma based on genomic and transcriptomic characteristics. *Neurosurg Focus* 41(6):E3, 2016
55. Rogers M, Davies DM, Pal A, Marland A, Foord T, Jafar-Mohammadi B: Characterisation of paediatric craniopharyngiomas in a single centre study-analysis of factors affecting recurrence rates. In *Society for Endocrinology BES* 59:p133, 2018
56. Rosemberg S, Fujiwara D: Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: A report of 1,195 cases from a single institution. *Childs Nerv Syst* 21:940-944, 2005
57. Sainte-Rose C, Puget S, Wray A, Zerah M, Grill J, Brauner R, Bodaert N, Pierre-Kahn A: Craniopharyngioma: The pendulum of surgical management. *Childs Nerv Syst* 21(8-9):691-695, 2005
58. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, Banerjee A, Mueller S, Chang S, Berger MS, Haas-Kogan D: The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neuro-Oncol* 108(1):133-139, 2012
59. Shirane R, Ching-Chan S, Kusaka Y, Jokura H, Yoshimoto T: Surgical outcomes in 31 patients with craniopharyngiomas extending outside the suprasellar cistern: An evaluation of the frontobasal interhemispheric approach. *J Neurosurg* 96(4):704-712, 2002
60. Soldozy S, Yeghyayan M, Yağmurlu K, Norat P, Taylor DG, Kalani MYS, Jane JA, Syed HR: Endoscopic endonasal surgery outcomes for pediatric craniopharyngioma: A systematic review. *Neurosurg Focus* 48(1):E6, 2020
61. Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, Fang S, Clark AJ, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT: Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neuro-Oncol* 101:463-476, 2011
62. Tsugawa T, Kobayashi T, Hasegawa T, Iwai Y, Matsunaga S, Yamamoto M, Hayashi M, Kenai H, Kano T, Mori H, Nagano O, Hasegawa S, Inoue A, Nagatomo Y, Onoue S, Sato M, Yasuda S: Gamma knife surgery for residual or recurrent craniopharyngioma after surgical resection: A multi-institutional retrospective study in Japan. *Cureus* 12(2):e6973, 2020
63. Van Effenterre R, Boch A-L: Craniopharyngioma in adults and children: A study of 122 surgical cases. *J Neurosurg* 97:3-11, 2002
64. Visser J, Hukin J, Sargent M, Steinbok P, Goddard K, Fryer C: Late mortality in pediatric patients with craniopharyngioma. *J Neurooncol* 100(1):105-111, 2010
65. Wang G, Zhang X, Feng M, Guo F: Comparing survival outcomes of gross total resection and subtotal resection with radiotherapy for craniopharyngioma: A meta-analysis. *J Surg Res* 226:131-139, 2018
66. Warmuth-Metz M: *Imaging and Diagnosis in Pediatric Brain Tumor Studies*. Switzerland: Springer Nature, 2017
67. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen JAMJL, van der Lely AJ, Johannsson G, Neggers SJCM: Excess morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma: A hospital-based retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 178:93-102, 2018

68. Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JAMJL, Catsman-Berrevoets CE, Michiels EMC, van Veelen-Vincent MC, Dallenga AHG, van den Berge JH, van Rij CM, van der Lely AJ, Neggers SJCMM: Very long-term sequelae of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol* 176(6):755-767, 2017
69. Yamada S, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, Takeuchi Y, Inoshita N, Ito J: Therapeutic outcomes of transsphenoidal surgery in pediatric patients with craniopharyngiomas: A single-center study. *J Neurosurg Pediatr* 21(6):549-562, 2018
70. Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kaur R, Ivan ME, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT: Craniopharyngioma: A comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus* 28(4):E5, 2010
71. Yosef L, Ekkehard KM, Shalom M: Giant craniopharyngiomas in children: Short- and long-term implications. *Childs Nerv Syst* 32(1):79-88, 2016
72. Yoshimoto K, Hatae R, Suzuki SO, Hata N, Kuga D, Akagi Y, Amemiya T, Sangatsuda Y, Mukae N, Mizoguchi M, Iwaki T, Iihara K: High-resolution melting and immunohistochemical analysis efficiently detects mutually exclusive genetic alterations of adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas. *Neuropathology* 38(1):3-10, 2018
73. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN: Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. *Neuro Oncol* 14(8):1070-1078, 2012
74. Zhang S, Fang Y, Cai BW, Xu JG, You C: Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):CD008890, 2016
75. Zhu W, Li X, He J, Sun T, Li C, Gong J: A reformed surgical treatment modality for children with giant cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 33(9):1491-1500, 2017