



## Derleme

Geliş Tarihi: 01.03.2024  
Kabul Tarihi: 15.08.2024

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3346

# Pediyatrik Çağda Kraniofaringiomaların Tanı, Tedavi ve Takibi

## Diagnosis, Treatment and Follow-Up in Childhood Craniopharyngiomas

Özgür AYDIN<sup>1</sup>, Gürkan GÖKALP<sup>2</sup>, Mustafa ARAS<sup>2</sup><sup>1</sup>Özel Akdeniz Şifa Hastanesi, Antalya<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun

Yazışma adresi: Özgür AYDIN ✉ ozguraydin52@gmail.com

## ÖZ

Kraniofaringjomlar Rathke kesesi ve kraniofarengyal kanalın artıklarından kaynaklanan sella ve suprasellar alanı tutan yavaş ilerleyen benign bir tümördür. Tüm intrakranial tümörlerin %3'ünü ve pediyatrik beyin tümörlerinin ise %6-9'unu oluşturur. Çocukluk çağındaki suprasellar tümörlerin %54'ünü kraniofaringjomlar oluşturur. Ortaya çıktığı bölgenin anatomik komşulukları sebebiyle yönetimi yıllardır tartışma konusudur. Kritik nörovasküler yapılara olan komşuluk ve invazyon total eksizyonu güçleştirmekle beraber mortalite ve morbidite oranlarının artırmaktadır. Ayrıca çalışmalar göstermektedir ki radyoterapi ile kombine edilen subtotal rezeksiyon tümör kontrolünde ve rekürrenste benzer başarı oranlarına sahiptir. Kişiyeye özgü ve multidisipliner bir tedavi yaklaşımı ile hayat kalitesini korumayı amaçlayan tedavi seçenekleri kraniofaringjomlar için güncel tedavi stratejisi olarak görülmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kraniofaringjoma, Adamantinomatöz, Pediyatrik

## ABSTRACT

Craniopharyngioma is a slowly progressing benign tumor originating from the remnants of Rathke's cleft and the craniopharyngeal canal, and is located in the sella and suprasellar area. It constitutes 3% of all intracranial tumors and 6-9% of pediatric brain tumors. Craniopharyngiomas constitute 54% of suprasellar tumors in childhood. Its management has been a matter of debate for years due to the anatomical neighborhoods of the region where it emerges. Adjacency and invasion to critical neurovascular structures make total excision difficult and increase mortality and morbidity rates. Additionally, studies show that subtotal resection combined with radiotherapy has similar success rates in tumor control and recurrence. Treatment options aimed at preserving quality of life with a personalized and multidisciplinary treatment approach appear to be the current treatment strategy for craniopharyngiomas.

**KEYWORDS:** Craniopharyngiomas, Adamantinous, Pediatric

## ■ GİRİŞ

Kraniofaringjom terimini Harvey Cushing 1932 yılında kullanmıştır ve beyin cerrahları için en zor lezyonlardan biri olarak bahsetmiştir (39). Rathke kesesi ve kraniofarengyal kanalın ektodermal kaynaklı epitel hücre kalıntılarından kaynaklanan ve ağırlıklı olarak sella ve suprasellar boşluğu tutan benign, ekstraaksiyel, yavaş büyüyen bir tümör olan

(44) kraniofaringjomların yönetimi üzerinden neredeyse bir asır geçmesine rağmen halen zor ve tartışmalı bir alan olarak durmaktadır. Sellar bölgede en sık görülen ikinci tümör (48) olan kraniofaringjomlar, sellar/suprasellar yerleşimleri sebebiyle görme yolları, kafa tabanının önemli vasküler yapıları, hipotalamo-hipofizer aks ve limbik sistem ile ilişki hâlinde ve bu durum özellikle cerrahi tedavinin, sınırlarını önemli ölçüde belirlemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılındaki sı-



nıflaması ile beraber daha önce iki alt tip olarak bahsedilen adamantinomatöz kraniofaringiyom ve papiller kraniofaringiyom farklı klinik özellikleri, demografik özellikleri, radyolojik özellikleri, histopatolojik bulguları, genetik değişiklikleri ve metilasyon profilleri ile beraber farklı tümör tipleri olarak sınıflandırılmaktadırlar (49).

### Epidemioloji

Kraniofaringiyomlar tüm intrakranial tümörlerin %3'ünü oluşturur ve kraniofaringiyomların %33-54'ü pediatrik çağda görülür. Kraniofaringiyomların pediatrik çağdaki yıllık insidansı yılda bir milyon nüfus başına 1,9 kişidir ve pediatrik beyin tümörlerin %6-9'unu oluşturur (9,11,23,26,57,81). Adamantinomatöz kraniofaringiyom 5-15 yaş arası çocuklarda ve 45-60 yaş arası yetişkinlerde en yüksek insidans ile bimodal bir yaş dağılımına sahiptir, pediatrik yaş grubunda kist oluşumu ile birlikte en sık görülen histolojik tiptir. Papiller kraniofaringiyom neredeyse yalnızca erişkinlerde ve ortalama 40-55 yaş aralığında görülür, pediatrik hastalarda izole ya da adamantinomatöz tip ile mikst çok nadiren görülür (57,81). Pediatrik çağdaki suprasellar tümörlerin %54'ü kraniofaringiyomdur ve insidansı 5-10 yaşlarında pik yaparken ikinci sırada 11-15 yaş aralığı gelir ve nadiren neonatal ve intrauterin olgular da raporlanmıştır (42,69). İrk ve etnik köken ile ilgili bilinen bir fark olmamakla birlikte bazı çalışmalar erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (1,5,9,11,23,26,32,33,54,57,81).

### Histopatoloji

Rathke kesesi ön hipofiz bezinin gelişimi sırasında pars tuberalis'ten oluşur ve kraniofaringiomanın bu yapıdan kalan embriyonik epitel kalıntılarından kaynaklandığı düşünülmektedir (48). Kraniofaringiyomlar iki histolojik alt tipe ayrılabilirler adamantinomatöz kraniofaringiyom ve papiller kraniofaringiyom; adamantinomatöz kraniofaringiyom bimodal yaş dağılımı gösterirken papiller kraniofaringiyom neredeyse tamamen yetişkin hasta grubunda görülmektedir (48,81).

Pediatrik yaş grubunda görülen tüm kraniofaringiyomların hemen hemen tamamı adamantinomatöz tip olarak görülmektedir ve lezyon kalsifikasyonların, solid dokuların ve kistik boşlukların heterojen bir karışımı olarak görülmektedir (67). Kraniofaringiyomlar intrasellar alanda sınırlı kalabilmektedir ya da masif boyutlara ulaşarak her üç kafa kompartmanına ulaşabilmektedir (30).

Adamantinomatöz kraniofaringiyom dış dokusuna benzemektedir, lobüle ve düzensiz trabeküle skuamöz epitelden oluşur ve sıklıkla palizadik kolumnar epitel ile çevrelenmiştir. Palizadik tabaka adamantinomatöz patolojinin karakteristik bir özelliğidir ve bu sıkı yerleşmiş hücreler skuamöz hücrelerin gevşek retiküler tabakasına (stellate reticulum) komşu olabilmektedirler (57). Islak keratin nodülleri veya hayalet hücreler terimleri, adamantinomatöz kraniofaringiyomunun histopatolojik katmanları boyunca bulunabilen eozinofilik keratinöz bölgeler içine gömülü soluk çekirdekleri temsil eder. Adamantinomatöz tümörlerde bulunan kistler, kolesterol, keratin ve kalsiyumdan oluşan dökülmüş epitel içeren yağlı bir sıvı içerir (48,52,53,65). Adamantinomatöz kraniofaringiyomlar hipotalamus ve hipofiz stalkına uzanan parmakçı çıkıntılar ile karakterizedir ve bu yapılar koşu beyin dokusundan gliozis ile ilişkilidirler. Bu durum

bazı görüşlerde tümör ekzisyonunu kolaylaştırdığı yönündeyken bazı görüşler mikroskopik olarak ayırımının zor olduğu yönündedir (29,55,66,78).

Papiller kraniofaringiyom yetişkin olguların üçte birini oluşturmaktadır (9,17,81). Histolojik olarak daha çok solid olma eğilimindedirler ve bazen üçüncü ventriküle lokalize olabilmektedirler. Adamantinomatöz kraniofaringiyomların aksine tipik olarak kalsifikasyon görülmez ve bu özellikleriyle tomografi kullanılarak ayırıcı tanı yapılabilir (30).

### Adamantinomatöz Kraniofaringiyomun Biyolojik Özellikleri

Adamantinomatöz kraniofaringiyomunun genomu, transkriptomu ve protein ekspresyonuna ilişkin anlayışımızdaki son gelişmeler, tümörün kökeni ve onkogenik büyümeye ilişkin önemli bilgiler sağlamıştır. Adamantinomatöz kraniofaringiyom CTNNB1 genindeki mutasyon ile karakterizedir ve bunun sonucunda parçalanamayan bir b-katenin ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda hemen hemen hiç karşılaşılmasına rağmen, papiller kraniofaringiyomunun BRAF V600E mutasyonunun varlığıyla karakterize olduğunun anlaşılması, hâlen devam eden klinik araştırmalarla birlikte önemli terapötik ilerlemelere yol açmıştır. Brastianos ve ark. Papiller kraniofaringiyomlara yönelik biyobelirteç odaklı çalışmalarının sonuçlarında, en az bir kür ve murafenib-kobimetinib alan tüm hastalarda kalıcı, kısmi veya daha iyi yanıtlar göstermişlerdir (7,77).

#### *CTNNB1 Mutasyonu ve $\beta$ -Catenin Birikimi*

Genom düzeyinde, adamantinomatöz kraniofaringiyom'da bilinen tek tekrarlayan mutasyon, CTNNB1 geninin ekson 3'ünde mevcuttur. Bu, bozunmayı hedefleyen motifin bozulması yoluyla çekirdekte  $\beta$ -katenin birikmesine aracılık eder, bu da proteinin yıkım kompleksine karşı dirençle sonuçlanır. Adamantinomatöz kraniofaringiyomların %69-100'ünde nükleer  $\beta$ -katenin birikimi görülür (6,10,28,43), bu da transkripsiyon faktör aktivasyonuna ve hücre proliferasyonuna yol açar (2,4,22,27,28). Henüz bu anormal durumu hedef alan tedaviler mevcut değildir.

Adamantinomatöz kraniofaringiyomların yalnızca bir grubunda intranükleer  $\beta$ -Catenin birikimi görülür, bu durumda bir parakrin sinyal mekanizmasının tümör patogenezinde etkin olabileceğini düşündürmektedir (3). Genetiği değiştirilmiş fare modelleri ve insan adamantinomatöz kraniofaringiyomlarındaki kist sıvılarında ve dokularındaki artmış proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8, IL-1b) saptanmıştır ve bu durumda inflamatuvar sürecin baskılanması ile tümör büyümesinin durdurabileceği düşünülmüştür, bu fikirle tocilizumab ile klinik çalışmalar yapılmaktadır (72).

#### *MAPK/ERK Yolağı and EGFR Yolağı*

Son çalışmalar MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase) yolağının ve EGFR (epidermal growth factor receptor)'nin tümör gelişim ve büyümesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. MAPK/ERK yolunun ve EGFR sinyal yollarının aktivasyonu adamantinomatöz kraniofaringiyom tümör-beyin sınırında  $\beta$ -katenin biriktiren hücre kümelerinde gösterilmiştir, bu da EGFR'nin beyin infiltrasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (22,34-36).

EGFR antagonistelerinin hastalar için fayda sağlayabileceği düşünülerek daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve bununla birlikte düşük dereceli gliomalı çocukların bakımında yaygın kullanımı nedeniyle MEK (mitogen extracelluler kinase) inhibisyonu, adamantinomatöz kraniofaringiyom tedavisinde klinik uygulamaya daha yakın olabilir. Donson ve ark., MAPK/ERK yolunun trametinib yoluyla inhibisyonunun hem insan hem de fare tümör dokusunda proliferasyonu azalttığını ve apoptozu artırdığını gösterdi. Trametinib kullanımını içeren çok merkezli bir faz 2 klinik deney şu anda geliştirilme aşamasındadır (22).

#### Programlanmış Hücre Ölümü : PD-1/PD-L1

Bağışıklık kontrol noktası blokajı, birçok kanserde potansiyel bir antitümör stratejisi olarak kabul edilmiştir (5,19). Coy ve ark., programlanmış hücre ölümü proteini 1'in (PD-1) ve programlanmış ölüm ligandı 1'in (PD-L1) lokalizasyonunun spesifik modellerini tanımladılar (17). PD-1'in yüksek ifadesi yalnızca nükleer  $\beta$ -katenin biriktiren hücre kümelerinde bulunur. PD-L1 spesifik olarak tümörde ve kist astarında lokalize olan bağışıklık hücrelerinde tanımlandı, bu da yüksek derecede inflammatuar tümör kisti sıvısı ile potansiyel bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular ön hazırlık olmakla birlikte, bu yolun terapötik bir hedef olarak hizmet etme potansiyelini artırmaktadır (30).

#### Klinik Tablo ve Tanı

Hastalığın klinik tablosu tümörün yerleşim yeri itibarıyla endokrin problemler, kitle etkisi ve kognitif bozukluklar ile ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak yavaş büyüyen bir lezyondur ve komşu yapıların basısı veya ventriküler sistemin bozulmasıyla açıkça semptomatik hâle gelir, ancak retrospektif olarak aksiyel büyümenin yavaşlaması gibi hafif endokrin değişiklikler sıklıkla tanımlanabilir (58). En sık görülen semptomlar baş ağrısı (%60-75) ve görme bozukluklarıdır (%37-68) (30). Baş ağrısı ve görme bozuklukları kitle etkisi ile olabilmektedir, ayrıca tümörün üçüncü ventriküle uzanması ve hidrosefaliye neden olması kafa içi basınç artışına neden olmaktadır. Tümörün hipotalamo-hipofizer aksı invazyonu ile endokrin belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Gelişim geriliği, gecikmiş seksüel gelişim, obezite ve diabetes insipidus ortaya çıkan endokrin problemlerdir. Hastaların yaklaşık %20'sinde davranış bozuklukları görülmektedir (25).

Görme bozukluğu pediatrik kraniofaringiyomlarda sık görülür ve optik aparatın direkt basısı nedeniyle olmaktadır. Görme bozukluğu tümör önemli ölçüde büyüklüğe ulaşana kadar fark edilemeyebilir ve çocuklar bu süreçteki derin görme kusurlarını dahi tolere edebilmektedir. Görme bozukluğu bazen aile bazende rutin kontrollerde fark edilmektedir. Hastalığın seyrinde çocukların yarısında görme bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Mümkünse, tanı anında, cerrahi müdahaleden önce, görme keskinliği kaybı, görme alanı kusurları veya papil ödeminin dikkatli bir şekilde belgelenmesi için resmi nöro-oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır (30).

Pediatrik kraniofaringiyomlarda endokrin bozukluk sık görülür. Tanı anında hastaların yaklaşık üçte ikisinden fazlasında (%66-90) bir endokrin bozukluk saptanır. En sık büyüme hormonu eksikliği (%75 den fazla), gonadotropik hormon eksikliği ikinci sırada (%60) ve tiroid disfonksiyonu (%33) hastada

görülür. Tanı anında daha az yaygın olmasına rağmen, diyabet insipidus hastaların %7,5-24'ünde mevcut olabilir, ancak ilk cerrahi müdahalenin ardından ortaya çıkma olasılığı çok daha yüksektir (30).

Preoperatif değerlendirmede pediatrik endokrinolog konsültasyonu mutlak gereklidir ve büyüme hormonu, kortizol, tiroid, gonadotropin, serum sodyum ve prolaktin değerlendirmesi standarttır. Adamantinomatöz kraniofaringiyom şüphesi olan tüm hastaların adrenokortikotropik hormon eksikliği olduğu kabul edilmeli ve cerrahi tedavi sırasında ampirik steroid stres dozu uygulanması açısından hazırlıklı olunmalıdır. Ameliyat öncesi endokrin, sodyum ve damar içi sıvı miktarı dengesinin değerlendirilmesinin tamamlanmaması ciddi morbidite veya mortaliteyle sonuçlanabilir (30).

Potansiyel kraniofaringiyom düşünülen pediatrik hastalarda MR ve BT görüntüleme mevcut tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MR tümörün temel görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmakla beraber pediatrik popülasyonda %75-90 oranında görülen tümördeki kalsifikasyonların gösterilmesi amacıyla BT kullanılmaktadır, ayrıca BT özellikle sinüs anatomisini göstermesi, kemik yapının değerlendirilmesi açısından değerlidir (31,73,81). Tümördeki solid ve kistik yapılar, keratin, kolesterol, kanama ve kalsifikasyon düzeylerine göre MR da heterojen sinyaller görülmektedir, solid kısım ve kist duvarı kontrastlanmaktadır (25). Şekil 1'de Ondokuz Mayıs Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahi kliniği arşivinden alınan pediatrik bir olgunun MR görüntülemesi görülmektedir. Ameliyat sonrası görüntüleme, tümör rezeksiyonunun boyutunu değerlendirmek için önemlidir ve tümör rezeksiyonunu takip eden 48 saat içinde gerçekleştirilmelidir. Görüntülemenin 48 saatten fazla gecikmesi, ameliyat sonrası görüntülemeyi karıştırabilecek ameliyat sonrası değişikliklerin artması riskini taşır. Tipik olarak MRG, ameliyat sonrası değişiklikleri değerlendirmek ve kalan tümör ve/veya kisti değerlendirmek için kullanılır (30).

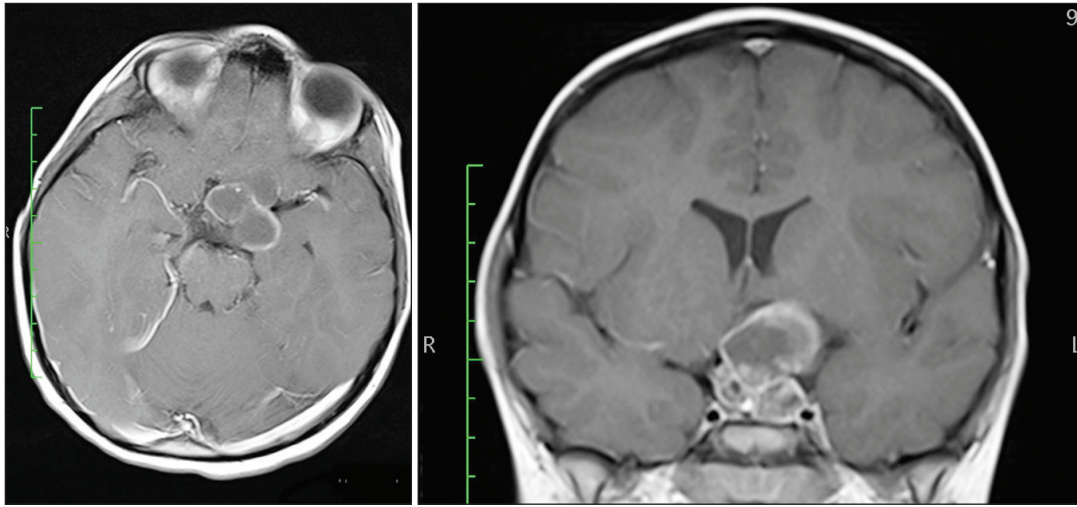
Kraniofaringiyomlar yerleşimi çoğunlukla intrasellar ve ekstrasellardır (%75),daha az oranda sadece suprasellar yerleşimli (%20) ve nadiren de intraventriküler olabilirler (31). MR ve cerrahi gözlem bulgularına göre birçok yazar tarafından tümörün yerleşimi, uzanımı, infundibulum veya hipotalamus ilişkisi incelenerek sınıflamalar yapılmıştır, Tablo 1'de tarihsel süreçteki sınıflamalar örneklenmiştir.

#### Tedavi ve Prognoz

Kraniofaringiyomların tedavisi zorlu ve riskli bir süreçtir, bu süreçte artmış kafa içi basıncını düşürmek ve dengede tutmak, görme yollarındaki basıncı ortadan kaldırmak, endokrin bozuklukları gidermek ve yerine koymak, uzun dönem mortalite ve morbiditeyi makul bir seviyede tutarak nüksü ve tümör büyümesini engellemek amaçlanan hedeflerdir (47). Tedavide cerrahi yöntemler, kist içi uygulamalar, radyocerrahi, radyoterapi uygulamaları öne çıkmaktadır.

#### Cerrahi yönetim

Kraniofaringiyom hastası çocuklarda cerrahi yönetimi hastanın klinik tablosu ve tümörün yerleşimi belirlemektedir. Temel amaç gross total eksizyon olmakla beraber hipotalamik hasar



**Şekil 1:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi ABD arşivinden pediatrik bir kraniofaringiyom olgusunun MR görüntülemesi.

**Tablo I:** Kraniofaringiyomların Sınıflaması (24)

Yazar ve Yıl	Sınıflama
Yaşargil 1990	TİP A-intrasellar-infradiagrafmatic TİP B-intra-suprasellar, infra-supradiafragmatik TİP C-supradiafragmatik, parakiazmatik, ekstrasentriküler TİP D-intra-ekstrasentriküler TİP E-tamamen intraventriküler TİP F-ekstradural ve ekstrakranial
Hoffman 1992	İntrasellar Prekiazmatik Retrokiazmatik
Samii 1995	Grade I: intrasellar veya infradiagrafmatic Grade II:sisterna içinde intrasellar bölümü var veya yok Grade III: üçüncü ventrikül alt yarısına uzanmakta Grade IV:üçüncü ventrikül üst yarısında uzanmakta Grade V:septum pellisidum ve/veya ventriküllere uzanmakta Uzanıma göre A:anterior, L:lateral, Sinfrasellar-sfenoidal sinüs, P:posterior
Müller 2011	Grade 0:hipotalamik tutuluş yok Grade 1:hipotalamik etkilenme var ancak korpis mamillare intakt Grade 2:korpis mamillareleri de tutan hipotalamik etkilenme var

en büyük kısıtlayıcı faktördür, bu durum mümkün olmadığında subtotal ekzisionun ardında radyoterapi ile kombine tedavi tercih edilen tedavi seçeneğidir. Ana hedef hayat kalitesini korumak olmalıdır, düşük dereceli bir tümör olan kraniofaringiyomun birden fazla defa müdahale gerektireceği akıld tutulmalıdır. İmkân dahilinde multidisipliner bir ekip ile operasyon

öncesi ve takiplerinde çalışmak gereklidir, bu ekip pediatrik beyin cerrahi, pediatrik endokrinolog, pediatrik nöro-onkolog, pediatrik oftalmolog, nöropsikolog ve radyasyon onkoloğundan oluşmalıdır (30).

Adamantinomatöz kraniofaringiyom birden fazla kritik yapıyı etkilemekle birlikte hipotalamik hasar daha düşük yaşam kalitesi ve daha kısa genel sağkalım beklentisi ile yakından ilişkilidir (70).

Nöroendoskopik tekniklerdeki ilerlemelerle birlikte cerrahların elinde birden fazla cerrahi yaklaşım seçeneği bulunmaktadır. Yaklaşımın seçiminde cerrahinin hedefleri, tümörün yerleşimi ve cerrahin deneyimi önem taşımaktadır. Genel olarak yaklaşımlar transnazal endoskopik, transventriküler nöroendoskopik ve kraniotomi olarak ayrılabilir.

Transnazal endoskopik girişim sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir çünkü normal beyin yapılarını rekrakte etmek ya da mobilize etmek gerektirmemesi avantajdır. Yavaş büyüyen bir lezyon olması sebebiyle sella turcica remodeling ile yeniden şekillenmektedir ve böylece sellar ve suprasellar alanlara ulaşım mümkün olabilmektedir. Son çalışmalar göstermektedir ki bu girişim yüz gelişimini etkilememekte (63) ve tam gelişmemiş sfenoid sinüs girişime engel olmamaktadır (46). Bu yöntemin başarı ile uygulandığını bildiren yayınlar literatürde çoğalmaktadır (24,51,79). Bu girişim tercih edilen bir yöntem olmakla beraber suprasellar yerleşimli ve üçüncü ventrikül üstünde yerleşen, hipofizer invazyonu sınırlı olan hastalar için uygun bir yöntem olmayabilir, çünkü hipofiz bezinin mobilize edilmesi gerekliliği ve tümörün yeri sebebiyle güvenli bir giriş koridorunun oluşmamış olması dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır (30).

Transventriküler nöroendoskopi bir diğer sıklıkla kullanılan girişim yöntemidir ve stereotaktik olarak yönlendirilen transventriküler nöroendoskopik yaklaşımlar, en yaygın olarak, tümörün üçüncü ventrikülde hipotalamus tutulumu ile birlikte önemli (genellikle kistik) bir bileşeni olduğunda kullanılır. Gross total rezeksiyon bildirilen olgular olmakla birlikte sıklıkla kist fenestasyonu ve tanısal örnekleme yapmak cerrahinin amacını oluşturmaktadır (56).



Kraniyotomi ile yapılan diğer kranial girişimler bir diğer cerrahi girişim yöntemi olarak öne çıkmaktadır ve kranial girişimler suprasellar bölge ve/veya üçüncü ventriküle erişime olanak sağlar. Kranial cerrahi girişimler uygulanacağı takdirde lezyonu yerleşimi ve karakteristik özellikleri ile cerrahin deneyimi girişim yöntemlerini değiştirmektedir. Pterional, subfrontal translamina terminalis, transkallozal, transkortikal, orbitozigomatik girişimler kullanılan girişim yöntemleridir (25). Kraniofaringiyom cerrahisinde hangi girişim olursa olsun adamantinomatöz kraniofaringiyomunun kendine özgü özellikleri vardır. Özellikle ilk defa uygulanan cerrahilerde tümör dokusu ile komşu önemli nörovasküler yapılar arasında bir araknoid düzlem bulunur. Bu düzlem tümörün rezeksiyonunu ve nörovasküler yapıları korumayı kolaylaştırır. Bu sayede hem künt hem de keskin disseksiyon ile ilerlenebilir. Tipik olarak kistin boşaltılması ve dekompresyon operasyonunun erken safhalarında olur bu da araknoid düzlemin ve komşu yapıların ortaya konulmasını sağlar. Sabırla ve dikkatlice disseke edilmesi gerekmesine rağmen künt disseksiyon yerine keskin disseksiyon tercih edilir. Aşırı çekiş, tümörün hipotalamustan, hipofiz sapından veya optik kiazmayı alttan besleyen üst hipofiz damar ağı dahil vasküler yapılardan kopma riskini taşır. Bu küçük damarlardaki hasar kalıcı görme kusurlarına sebep olabilir. Hipofiz stalkının erkenden görülmeye çalışılması önerilir fakat oldukça zorlayıcı olabilmektedir, çoğu olguda hipofiz sapının kesilmesi gerekmektedir ve bu durum postoperatif endokrin bozukluk riskini artırmaktadır. Hipofiz stalkının korunduğu olgularda bile kalıcı ya da geçici endokrin bozukluk hastaların yarısından çoğunda görülmektedir. Yaygın üçüncü ventrikül tutulumu olan adamantinomatöz kraniofaringiyomlar için radikal rezeksiyonu rutin olarak yapılmasına rağmen, lateral veya üçüncü ventriküle bir nöroendoskop yerleştirilmesi tarif edilmiştir ve görüş alanının artırılmasına ve tümörün ekzisyonuna yardımcı olabilir (15,20,32,54,60,68,71,81-83).

Sonuç olarak cerrahi tedavi tartışmalı bir konudur, amaçlanan gross total ekzisyon iken artan mortalite ve morbidite riski nedeniyle sıklıkla mümkün olmayan bir seçenek olmaktadır. Adamantinomatöz kraniofaringiyomlarda kural kısa dönem tümör kontrolü uzun dönem yaşam kalitesinin sağlanmasıdır. Genel olarak bakıldığında operatif mortalite oranı %0-4 ve nöroendokrin morbidite oranı ise %15-25'dir (30). Total ekzisyon amacıyla opere edilen primer çocukluk çağı kraniofaringiyomlarında %60-100 radyolojik olarak total tümör ekzisyonu raporlanmıştır. Total ekzisyon uygulanan primer çocukluk çağı kraniofaringiyomlarında rekürrens %0-36 oranında ve ilk cerrahiden 2-3 sene sonra görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bu derece I lezyonu için tam rezeksiyonun avantajının, adjuvan radyasyon tedavisiyle ilişkili risklerden kaçınılmasıyla birlikte tümör kontrolü olacağı düşünülse de 20 yıllık progresyonsuz sağkalımın, rezeksiyonun kapsamı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir ve tümörün tamamen çıkarılması adına ilave nöroendokrin risk almanın, adjuvan radyoterapinin takip ettiği daha az agresif cerrahi stratejilerle karşılaştırıldığında yararlı olmayabileceği görülmektedir (30,70).

Adjuvan radyasyon tedavisi olmaksızın subtotal rezeksiyon uygulanan, prospektif olarak takip edilen hastalarda, çok uluslu Kraniofaringeom 2000 çalışma grubu tarafından %31'lik 3 yıllık olaysız sağkalım (yani %69 tümör ilerlemesi) rapor

edilmiştir (59). Bu çalışma başka çalışmaların da raporladığı % 55-85 (32,33,68,83) tümör progresyon oranları ile adjuvan radyoterapi verilmesini destekler niteliktedir. Adjuvan radyoterapi subtotal rezeksiyonu takiben uygulandığında, tümör kontrol oranları gross total rezeksiyon sonrasında bildirilenlerle karşılaştırılabilir düzeydedir (%75-80) ve subtotal rezeksiyon ile gross total rezeksiyonu radyasyon tedavisiyle karşılaştıran retrospektif çalışmalarda, subtotal rezeksiyonu takiben radyasyon tedavisi alan hastalarda postoperatif panhipopitüarizm ve diyabet insipidus oranlarının daha düşük olduğu ve progresyonsuz ve genel sağ kalım açısından eşdeğer sonuçlara sahip olduğu görüldü (30).

Postoperatif erken dönemde görme fonksiyonları ve endokrinolojik tablo yakın takip edilmelidir. Postoperatif diabetes insipidus ister kalıcı ister geçici hastaların %95'inde görülmektedir ve transnazal yaklaşımda da benzer oranlar mevcuttur (30). Hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın da postoperatif dönemde dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir, çünkü glukokortikoid takviyesi yokluğunda uygun bir stres tepkisinin başarısızlığı yaşamı tehdit edebilir ve tümörün tamamen rezeksiyonundan sonraki dönemde adrenokortikotropik hormon seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (84). Uzun dönem takiplerde pediatrik endokrinolog takibi oldukça önemlidir daha az agresif cerrahilerde dahi hipofizer hormon eksiklikleri %88, panhipopitüarizm %58 ve diabetes insipidus %55 oranında raporlanmıştır (60). Büyüme hormonu eksikliği sık olmasına rağmen postoperatif düzeyleri normal ya da yüksek olarak ölçülür. Erken dönem postoperatif büyüme hormonu fonksiyonları yanlıtıdır, ilerleyen dönemde yetersizlik ortaya çıkabilmektedir. Ameliyat sonrası kilo alımı ve obezite, kraniofaringiyom cerrahisi için önemli bir risk olabilir ve hastaların %50-75'inde kilo alımı mevcut olabilir ve %10-15'inde ciddi obezite gelişebilir (30). İyatrojenik veya tümör invazyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan hipotalamik hasarlanma, diğer sakatlıkların yanı sıra 20 yıllık genel sağ kalımın kısalması, uzun vadeli fonksiyonel kapasitenin kötüleşmesi ve daha yüksek vücut kütle indeksi ile ilişkilidir (18,70).

#### *Radyoterapi*

Radyoterapi tedavisi subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda adjuvan olarak uygulanmaktadır. Gross total rezeksiyon uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında her iki grupta benzer olarak %15-20 rekürrens görülmektedir. Tekrar eden kraniofaringiyomlar için de radyasyon tedavisi faydalıdır ve birincil tedavideki ile benzer kontrol oranları sağlamaktadır (30,83).

#### *Stereotaktik Radyocerrahi*

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), yetişkin ve pediatrik popülasyonda kraniofaringiyomunun tedavisinde kullanılmıştır. Radyocerrahiye en uygun tümörler arasında ağırlıklı olarak solid ve nispeten küçük boyutlu (<3 cm) tümörler bulunur. Toplam doz genellikle optik aparata yönelik potansiyel toksisite nedeniyle sınırlıdır; yaklaşık 12 Gy tedavi dozları yaygındır (14,45,62,74). SRC sonrası tümör kontrol oranları %69-89 arasında raporlanmıştır ve tam yanıt alınan olgular %19-33 oranındadır. Yayınlanan kontrol oranı solid tümörler için %73-90, kistik lezyonlar için %74-88 ve karışık morfolojiye sahip adamantinomatöz kraniofaringeomalar için %60-66'dır. Morbidite oranı %4-6

oranı ile iyi tolere edilmektedir. Tedavi sonrasında morbidite de en çok görme bozuklukları ve endokrin bozuklukları görülür. Hastaların %10-26'sında görme kaybı rapor edilmiştir. Önceden görme bozukluğu olan hastaların radyocerrahi sonrası ek görme bozukluğu yaşama olasılığı daha yüksektir. SRC sonrası endokrin fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diyabet insipidus en yaygın olanıdır ve geçici veya kalıcı olabilir (14, 21,45,74).

#### *Intrakistik Uygulamalar*

İntrakaviter bleomisin uygulanması Ommaya rezervuarı ve stereotaktik cerrahi navigasyon kullanılarak yerleştirilebilen intrakistik kateter yoluyla iletilir. Bleomisin mekanik olarak DNA sentezini inhibe eden sitotoksik bir ajandır. Skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda başarıyla kullanılmış olup ayrıca kistik adamantinomatöz kraniofaringiomalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Araknoidit, kimyasal menenjit, serebral vazospazm ve serebral ödem subaraknoid boşluğa bleomisin ekstravazasyonunun olası sonuçları olduğundan, tedaviye başlamadan önce hem kateter yerleşiminin hem de sıvı sızınmasının olmadığı radyografik olarak doğrulanması gerekir. Mevcut tedavi algoritmaları, 1-2 hafta boyunca tekrarlanan enjeksiyonlarla verilen 1,5 ila 10 mg bleomisin arasında değişmektedir ve toplam tedavi dozu 60-80 mg'dır. Tedavi etkisi ve kistik değişim, birkaç ay içinde yavaş yavaş ortaya çıkabilir. Şu anda pediatrik kistik adamantinomatöz kraniofaringiyomda bleomisinin etkinliği belirsizliğini koruyor (8,13,37,75).

#### *Intrakaviter interferon*

İnferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) adamantinomatöz kraniofaringiyomda direkt intrakistik tedavi için rutin olarak kullanılmaktadır. Fas aracılı apoptozu aktive ederek tümörisidal etkili olduğu ileri sürülmektedir (12,38,40,80). Bleomisin ile karşılaştırıldığında INF- $\alpha$ , kan-beyin bariyeri geçirgenliği gibi ek bir avantaja sahiptir ve CSF ile iletişim, bleomisin ile ilişkili olarak aynı riski oluşturmaz. INF- $\alpha$ 'nın terapötik potansiyelini tam olarak değerlendirmek için uzun vadeli ek verilere ihtiyaç vardır (41).

#### *Intrakaviter ışınlama*

İntrakaviter ışınlama ilk olarak 1950'lerde Leksell ve Lidenin tarafından tanıtıldı ve kist aspirasyon ve ardından radyonüklid sıvının kist içine uygulanması yoluyla gerçekleştirildi; tedavi sonrası endokrin disfonksiyon veya yeni nörolojik defisit olmaksızın kistin gerilemesi amaçlandı (30). İntrakaviter radyoizotoplarla tedavi, diğer intrakaviter tedavi biçimlerine benzer şekilde kistin yavaş gerilemesine neden olur. Bu gerilemenin haftalar, aylar içinde gerçekleşmesi beklenebilir. Mevcut literatürde, Yttrium 90 için %38-%90, Phosphorus 32 için %87,5-%96 ve Rhenium 186 kullanılarak yapılan tedavide %87'ye varan kistik yanıt oranları raporlanmıştır (50,61,64,73,76). Önemli olarak kistin intrakaviter radyoizotop tedavisi, tümörün solid kısımlarını etkilemez ve hastaların tedaviden sonra yine de ek cerrahi rezeksiyona ihtiyacı olabilir (30).

## ■ SONUÇ

Pediatrik çağdaki kraniofaringiyom WHO grade 1 tümör olmasına rağmen kritik bir alan olan sellar bölgede gelişmesi ve kronik bir süreç ile seyir göstermesi takip ve tedavisini güçleş-

tirmektedir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde agresif bir cerrahi ile total rezeksiyon yapılan hastalar ile subtotal rezeksiyon ardından radyoterapi uygulanan hastaların takiplerinde rekürrens oranlarının benzer olduğu görülmektedir, bu durumda komşu kritik nörovasküler yapılar sebebiyle total rezeksiyon için ısrarlı olmak anlamlı olmamaktadır. Güncel tedavi yöntemlerinin ilerlemesi ve geçmiş deneyimler göstermektedir ki amaç yaşam kalitesini koruyarak tümörü kontrol altında tutmak olmalıdır. Endokrin bozukluklar, bilişsel bozukluklar ve görme bozukluklarına neden olan hastalığın preoperatif ve postoperatif süreci pediatrik endokrinolog, pediatrik nöroonkolog, pediatrik nöropsikiyatr ve pediatrik oftalmolog ile beraber yönetilmesi çok önemlidir. Sonuç olarak pediatrik çağda görülen kraniofaringiyomlar multidisipliner bir yaklaşımla kişiye ve lezyona özgü planlanan tedavi yöntemleri ile tedavi edilmelidir, ve unutulmamalıdır ki kronik bir sürece sahip olan bu lezyonun tedavisinde hayat kalitesini korumak, radyolojik tam rezeksiyonu sağlamaktan daha güvenli görünmektedir.

**Araştırma Desteği:** Araştırma desteği bulunmamaktadır.

**Veri Güvenliği ve Verilerin Sorgulanması:** Verilerinin güvenliği sorumlu yazarın sorumluluğundadır. Makul gereklilik halinde sorumlu yazarla iletişime geçilebilir.

**Çıkar Çatışması:** Makalede çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: ÖA

Veri toplama: ÖA, GG

Veri analizi ve yorumlama: ÖA, GG

Makale taslağının hazırlanması: ÖA

Makalenin kritik revizyonu: ÖA, GG, MA

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): ÖA, GG

Tüm yazarlar (ÖA, GG, MA) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG: Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. J Neurosurg 73:12-17, 1990. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0012>
2. Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Reddy R, Schneider RP, Blasco MA, Le Tissier P, Jacques TS, Pevny LH, Dattani MT, Martinez-Barbera JP: Identification of novel pathways involved in the pathogenesis of human adamantinomatous craniopharyngioma. Acta Neuropathol 124:259-271, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0957-9>
3. Andoniadou CL, Matsushima D, Mousavy Gharavy SN, Signore M, Mackintosh AI, Schaeffer M, Gaston-Massuet C, Mollard P, Jacques TS, Tissier PL, Dattani MT, Pevny LH, Martinez-Barbera JP: Sox2(+) stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential. Cell Stem Cell 13:433-445, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.07.004>
4. Apps JR CG, Gonzalez-Meljem JM, Haston S, Guiho R, Cooper JE, Manshaei S, Jani N, Hölsken A, Pettorini B, Beynon RJ, Simpson DM, Fraser HC, Hong Y, Hallang S, Stone TJ, Virasami A, Donson AM, Jones D, Aquilina K, Spoudeas

- H, Joshi AR, Grundy R, Storer LCD, Korbonits M, Hilton DA, Tossell K, Thavaraj S, Ungless MA, Gil J, Buslei R, Hankinson T, Hargrave D, Goding C, Andoniadou CL, Brogan P, Jacques TS, Williams HJ, Martinez-Barbera JP: Tumour compartment transcriptomics demonstrates the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target. *Acta Neuropathol* 135:757-777, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1830-2>
5. Baskin DS, Wilson CB: Surgical management of craniopharyngiomas. A review of 74 cases. *J Neurosurg* 65:22-27, 1986. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.1.0022>
  6. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, Lawrence MS, Rodriguez FJ, Bernardo LA, Schubert L, Sunkavalli A, Shillingford N, Calicchio ML, Lidov HGW, Taha H, Martinez-Lage M, Santi M, Storm PB, Lee JYK, Palmer JN, Adappa ND, Scott RM, Dunn IF, Laws Jr ER, Stewart C, Ligon KL, Hoang MP, Hummelen PV, Hahn WC, Louis DN, Resnick AC, Kieran MW, Getz G, Santagata S: Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet* 46:161-165, 2014. <https://doi.org/10.1038/ng.2868>
  7. Brastianos PK, Twohy E, Geyer S, Gerstner ER, Kaufmann TJ, Tabrizi S, Kabat B, Thierauf J, Ruff MW, Bota DA, Reardon DA, Cohen AL, De La Fuente MI, Lesser GJ, Campian J, Agarwalla PK, Kumthekar P, Mann B, Vora S, Knopp M, Iafrate AJ, Curry Jr WT, Cahill DP, Shih HA, Brown PD, Santagata S, Barker FG, Galanis E: BRAF-MEK inhibition in newly diagnosed papillary craniopharyngiomas. *N Engl J Med* 389:118-126, 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213329>
  8. Broggi G, Giorgi C, Franzini A, Servello D, Solero CL: Preliminary results of intracavitary treatment of craniopharyngioma with bleomycin. *J Neurosurg Sci* 33:145-148, 1989
  9. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM: The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 89:547-551, 1998. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.4.0547>
  10. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnubl F, Hahnen E, Kreutzer J, Fahlbusch R: Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol* 109:589-597, 2005. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1004-x>
  11. Carmel PW, Antunes JL, Chang CH: Craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 11:382-389, 1982. <https://doi.org/10.1227/00006123-198209000-00008>
  12. Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, Nicacio JM, Faquini IV, Ierardi DF, Silva NS, Pettorini BL, Toledo SRC: Craniopharyngiomas: Intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: A multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus* 28:E12, 2010. <https://doi.org/10.3171/2010.1.FOCUS09310>
  13. Cavalheiro S, Sparapani FV, Franco JO, da Silva MC, Braga FM: Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. Case report. *J Neurosurg* 84:124-126, 1996. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.1.0124>
  14. Chung WY, Pan DH, Shiao CY, Guo WY, Wang LW: Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 93 Suppl 3:47-56, 2000. [https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement\\_3.0047](https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement_3.0047)
  15. Cohen M, Bartels U, Branson H, Kulkarni AV, Hamilton J: Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975-2011. *Neuro Oncol* 15:767-774, 2013. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not026>
  16. Coy S, Rashid R, Lin JR, Du Z, Donson AM, Hankinson TC, Foreman NK, Manley PE, Kieran MW, Reardon DA, Sorger PK, Santagata S: Multiplexed immunofluorescence reveals potential PD-1/PD-L1 pathway vulnerabilities in craniopharyngioma. *Neuro Oncol* 20:1101-1112, 2018. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy035>
  17. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Jr., Davis DH, Shaw EG, Miller GM, Burger PC: Papillary craniopharyngioma: A clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg* 83:206-214, 1995. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0206>
  18. Daubenbuechel AM, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Sterkenburg AS, Muller HL: Hydrocephalus and hypothalamic involvement in pediatric patients with craniopharyngioma or cysts of Rathke's pouch: Impact on long-term prognosis. *Eur J Endocrinol* 172:561-569, 2015. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1029>
  19. de Divitiis E, Cappabianca P, Gangemi M, Cavallo LM: The role of the endoscopic transsphenoidal approach in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 16(10-11):692-696, 2000. <https://doi.org/10.1007/s003810000350>
  20. de Vries L, Lazar L, Phillip M: Craniopharyngioma: Presentation and endocrine sequelae in 36 children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:703-710, 2003. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2003.16.5.703>
  21. Dho YS, Kim YH, Kim JW, Park CK, Chung HT, Kim SK, Park CK, Chung HT, Kim SK, Paek SH, Wang KC, Kim DG: Optimal strategy of gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas. *J Neurooncol* 140:135-143, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2943-0>
  22. Donson AM, Apps J, Griesinger AM, Amani V, Witt DA, Anderson RCE, Niazi TN, Grant G, Souweidane M, Johnston JM, Jackson EM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Handler MH, Tan AC, Gore L, Virasami A, Gonzalez-Meljem JM, Jacques TS, Martinez-Barbera JP, Foreman NK, Hankinson TC: Advancing Treatment for Pediatric Craniopharyngioma Consortium: Molecular analyses reveal inflammatory mediators in the solid component and cyst fluid of human adamantinomatous craniopharyngioma. *J Neuropathol Exp Neurol* 76:779-788, 2017. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx061>
  23. Drapeau A, Walz PC, Eide JG, Rugino AJ, Shaikhouni A, Mohyeldin A, Carrau RL, Prevedello DM: Pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 35:2133-2145, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04300-2>
  24. Elliott RE, Jane JA Jr, Wisoff JH: Surgical management of craniopharyngiomas in children: Meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. *Neurosurgery* 69:630-643, 2011. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31821a872d>



25. Erşahin Y: Kraniofaringioma. İçinde: Baykaner MK, Erşahin Y, Mutluer S, Özek MM (eds), *Pediatrik Nöroşirürji*. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2014:433-442
26. Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Devaney KO, Strojan P, Suarez C, Genden EM, Rinaldo A, Ferlito A: Craniopharyngioma: A pathologic, clinical, and surgical review. *Head Neck* 34:1036-1044, 2012. <https://doi.org/10.1002/hed.21771>
27. Gonzalez-Meljem JM, Apps JR, Fraser HC, Martinez-Barbera JP: Paracrine roles of cellular senescence in promoting tumorigenesis. *Br J Cancer* 118:1283-1288, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0066-1>
28. Gump JM, Donson AM, Birks DK, Amani VM, Rao KK, Griesinger AM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Johnston JM, Anderson RCE, Rosenfeld A, Handler M, Gore L, Foreman N, Hankinson TC: Identification of targets for rational pharmacological therapy in childhood craniopharyngioma. *Acta Neuropathol Commun* 3:30, 2015. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0211-5>
29. Gupta DK, Ojha BK, Sarkar C, Mahapatra AK, Mehta VS: Recurrence in craniopharyngiomas: Analysis of clinical and histological features. *J Clin Neurosci* 13:438-442, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.05.013>
30. Hankinson THUaTC. *Youmans & Winn Neurological Surgery*, Winn HR (ed), 8th ed. Elsevier 2022:1786-1794
31. Harwood-Nash DC: Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl 1:2-10, 1994. <https://doi.org/10.1159/000120853>
32. Hoffman HJ: Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl 1:44-49, 1994. <https://doi.org/10.1159/000120861>
33. 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. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.1.0047>
34. Holsken A, Gebhardt M, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blumcke I, Buslei R: EGFR signaling regulates tumor cell migration in craniopharyngiomas. *Clin Cancer Res* 17:4367-4377, 2011. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2811>
35. Holsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, Buchfelder M, Flitsch J, Fahlbusch R, Metzler M, Kool M, Pfister SM, von Deimling A, Capper D, Jones DTW, Buslei R: Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun* 4:20, 2016. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0287-6>
36. Holsken A, Stache C, Schläffer SM, Flitsch J, Fahlbusch R, Buchfelder M, Buslei R: Adamantinomatous craniopharyngiomas express tumor stem cell markers in cells with activated Wnt signaling: Further evidence for the existence of a tumor stem cell niche? *Pituitary* 17:546-556, 2014. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0543-8>
37. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, Henderson G, Strother D, Mercier C, Samson Y, Howes W, Bouffet E: Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: The Canadian experience. *Cancer* 109:2124-2131, 2007. <https://doi.org/10.1002/cncr.22633>
38. Ierardi DF, Fernandes MJ, Silva IR, Thomazini-Gouveia J, Silva NS, Dastoli P, Toledo SRC, Cavalheiro S: Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 23:1041-1046, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00381-007-0409-3>
39. Intracranial tumours: Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical-mortality percentages pertaining thereto. *JAMA* 100:284, 1933. <https://doi.org/10.1001/jama.1933.02740040052040>
40. Jakacki RI, Cohen BH, Jamison C, Mathews VP, Arenson E, Longee DC, Hilden J, Cornelius A, Needle M, Heilman D, Boaz JC, Luerksen TG: Phase II evaluation of interferon-alpha-2a for progressive or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 92:255-260, 2000. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.2.0255>
41. John-Paul K, Bartels U: Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients-reply. *Neuro Oncol* 19:1420-1421, 2017. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox147>
42. Jurkiewicz E, Bekiesinska-Figatowska M, Duczowski M, Grajkowska W, Roszkowski M, Czech-Kowalska J, Dobrzanska A: Antenatal diagnosis of the congenital craniopharyngioma. *Pol J Radiol* 75:98-102, 2010
43. Kato K NY, Kanno H, Kanno H, Inayama Y, Ijiri R, Nagahara N, Miyake T, Tanaka M, Ito Y, Aida N, Tachibana K, Sekido K, Tanaka Y: Possible linkage between specific histological structures and aberrant reactivation of the Wnt pathway in adamantinomatous craniopharyngioma. *J Pathol* Jul 203:814-821, 2004. <https://doi.org/10.1002/path.1562>
44. King JAJ MV, Black PM: *Youmans Neurological Surgery* 6th edition ed, 2011.
45. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, Hasegawa T: Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg* 103:482-488, 2005. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.103.6.0482>
46. 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* 29:832-836, 2019. <https://doi.org/10.1002/lary.27600>
47. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO: Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5711-57114, 2001. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8086>
48. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 131:803-820, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
49. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW: The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 23:1231-1251, 2021. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>



50. Lunsford LD, Gumerman L, Levine G: Stereotactic intracavitary irradiation of cystic neoplasms of the brain. *Appl Neurophysiol* 48:146-150, 1985. <https://doi.org/10.1159/000101118>
51. Madsen PJ, Buch VP, Douglas JE, Parasher AK, Lerner DK, Alexander E, Workman AD, Palmer JN, Lang SS, Kennedy BC, Vossough A, Adappa ND, Storm PB: Endoscopic endonasal resection versus open surgery for pediatric craniopharyngioma: Comparison of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr* 24:236-245, 2019. <https://doi.org/10.3171/2019.4.PEDS18612>
52. Martinez-Barbera JP: Molecular and cellular pathogenesis of adamantinomatous craniopharyngioma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41:721-732, 2015. <https://doi.org/10.1111/nan.12226>
53. Martinez-Barbera JP, Buslei R: Adamantinomatous craniopharyngioma: Pathology, molecular genetics and mouse models. *J Pediatr Endocrinol Metab* 28:7-17, 2015. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0442>
54. Matson DD, Crigler JF Jr: Radical treatment of craniopharyngioma. *Ann Surg* 152:699-704, 1960. <https://doi.org/10.1097/0000658-196010000-00013>
55. Miller DC: Pathology of craniopharyngiomas: Clinical import of pathological findings. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl 1:11-17, 1994. <https://doi.org/10.1159/000120855>
56. Moore RJ, Scherer A, Fulkerson DH: Frontal burr hole approach for neuroendoscopic resection of craniopharyngioma with the NICO Myriad device: Report of two cases. *Childs Nerv Syst* 33:659-656, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3386-1>
57. Muller HL: Craniopharyngioma. *Endocr Rev* 35:513-543, 2014. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1115>
58. Muller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sørensen N: Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3298-3305, 2004. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031751>
59. Muller HL, Gebhardt U, Schroder S, Pohl F, Kortmann RD, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Calaminus G, Kolb R, Wiegand C, Sørensen N: Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma--results of the multicenter prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after three years of follow-up. *Horm Res Paediatr* 73:175-180, 2010. <https://doi.org/10.1159/000284358>
60. Müller HL: Craniopharyngioma: 10 years after cure. *Endocrine Abstracts* 41 S7.3, 2016. <https://doi.org/10.1530/endoabs.41.S7.3>
61. Netzeband G, Sturm V, Georgi P, Sinn H, Schnabel K, Schlegel W, Schabbert S, Marin-Grez M, Gahbauer H: Results of stereotactic intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas. comparison of the effects of Yttrium-90 and Rhenium-186. *Acta Neurochirurgica Suppl* 3:341-344, 1984. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8726-5\\_53](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8726-5_53)
62. O'Steen L, Indelicato DJ: Advances in the management of craniopharyngioma. *F1000Res* 7:F1000, 2018. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15834.1>
63. 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* 130:338-342, 2020. <https://doi.org/10.1002/lary.28063>
64. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Levine G, Flickinger JC: Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: Current technique and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:437-446, 1995. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00175-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00175-X)
65. Prabhu VC, Brown HG: The pathogenesis of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 21:622-627, 2005. <https://doi.org/10.1007/s00381-005-1190-9>
66. Ris MD, Noll RB: Long-term neurobehavioral outcome in pediatric brain-tumor patients: Review and methodological critique. *J Clin Exp Neuropsychol* 16:21-42, 1994. <https://doi.org/10.1080/01688639408402615>
67. Rizzoti K, Lovell-Badge R: Early development of the pituitary gland: Induction and shaping of Rathke's pouch. *Rev Endocr Metab Disord* 6:161-172, 2005. <https://doi.org/10.1007/s11154-005-3047-7>
68. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, Duggal N: Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: A systematic review. *Laryngoscope* 120:1292-1297, 2010. <https://doi.org/10.1002/lary.20949>
69. Scagliotti V, Avagliano L, Gualtieri A, Graziola F, Doi P, Chalker J, Righini A, Korbonits M, Bulfamante G, Jacques TS, Massa V, Gaston-Massuet C: Histopathology and molecular characterisation of intrauterine-diagnosed congenital craniopharyngioma. *Pituitary* 19:50-56, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0682-1>
70. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbuchel AM, Muller HL: Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: Newly reported long-term outcomes. *Neuro Oncol* 17:1029-1038, 2015. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov044>
71. 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 Neurooncol* 101:463-476, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0265-y>
72. Tocilizumab in children with ACP. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT03970226. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970226>.
73. Tsuda M, Takahashi S, Higano S, Kurihara N, Ikeda H, Sakamoto K: CT and MR imaging of craniopharyngioma. *Eur Radiol* 7:464-469, 1997. <https://doi.org/10.1007/s003300050184>
74. Ulfarsson E, Lindquist C, Roberts M, Rahn T, Lindquist M, Thoren M, Lippitz B: Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas: Long-term results in the first Swedish patients. *J Neurosurg* 97:613-622, 2002. [https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.supplement\\_5.0613](https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.supplement_5.0613)
75. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, Okami Y: New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiot (Tokyo)* 19:200-209, 1966

76. Van den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R: Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 77:545-550, 1992. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.4.0545>
77. Vemurafenib and cobimetinib in treating patients with BRAF V600E mutation positive craniopharyngioma. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT03224767. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224767>.
78. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC: Craniopharyngiomas: A clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 35:1001-1010, 1994. <https://doi.org/10.1097/00006123-199412000-00001>
79. 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* 21:549-562, 2018. <https://doi.org/10.3171/2017.10.PEDS17254>
80. Yeung JT, Pollack IF, Panigrahy A, Jakacki RI: Pegylated interferon-alpha-2b for children with recurrent craniopharyngioma. *J Neurosurg Pediatr* 10:498-503, 2012. <https://doi.org/10.3171/2012.9.PEDS12225>
81. 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* 14:1070-1078, 2012. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos142>
82. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER: Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: A review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus* 28:E4, 2010. <https://doi.org/10.3171/2010.2.FOCUS09318>
83. Zaidi HA, Chapple K, Little AS: National treatment trends, complications, and predictors of in-hospital charges for the surgical management of craniopharyngiomas in adults from 2007 to 2011. *Neurosurg Focus* 37:E6, 2014. <https://doi.org/10.3171/2014.8.FOCUS14366>
84. Zhou ZQ, Shi XE: Changes of hypothalamus-pituitary hormones in patients after total removal of craniopharyngiomas. *Chin Med J (Engl)* 117:357-360, 2004