

ROLUL CHIRURGIEI ÎN TRATAMENTUL MULTIMODAL AL CRANIOFARINGIOAMELOR

Doctorand

Bianca Ștefania Pinte

Îndrumător științific

Prof.dr. Ioan Ștefan Florian



CUPRINS

ABREVIERI	11
INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Particularități descriptive ale craniofaringioamelor	17
1.1. Considerații generale	17
1.2. Perspective istorice	18
1.3. Noțiuni de epidemiologie, genetică, anatomie patologică	19
1.4. Stadializarea craniofaringioamelor	21
1.5. Corelații anatomo-clinice	22
1.6. Metode imagistice de diagnostic	24
2. Tratamentul multimodal al craniofaringioamelor	25
2.1. Noțiuni de anatomie chirurgicală regională	25
2.1.1. Relația cu ventriculul III	26
2.1.2. Relația cu aparatul optic	27
2.1.3. Relația cu tija pituitară și poligonul Willis	28
2.2. Strategia chirurgicală	28
2.3. Tratamentul microchirurgical	30
2.3.1. Abordurile transcraniene	30
2.3.1.1. Abordul subfrontal	30
2.3.1.2. Abordul fronto-temporal	31
2.3.1.3. Abordurile transventriculare	32
2.3.1.4. Abordul orbito-zigomatic	33
2.3.1.5. Abordurile combinate	33
2.3.2. Abordurile endoscopice	33
2.4. Tratamentul adjuvant	35
2.4.1. Radioterapia	35
2.4.2. Radiochirurgia	36
2.4.3. Chimioterapie	37
2.5. Tratamentul recidivelor tumorale	38
2.6. Complicații, evoluție	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	43
1. Ipoteza de lucru. Obiective	45
2. Metodologie generală	47
2.1. Recrutarea lotului de pacienți	47
2.2. Prezentarea lotului de pacienți	47
2.3. Analiza statistică	49

3. Studiul 1 – Considerații generale privitoare la etiopatogenia craniofaringioamelor	51
3.1. Introducere	51
3.2. Obiective	51
3.3. Material și metodă	51
3.4. Rezultate	51
3.5. Discuții	57
3.6. Concluzii	60
4. Studiul 2 – Evaluarea implicațiilor clinico-patologice	61
4.1. Introducere	61
4.2. Obiective	61
4.3. Material și metodă	61
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	65
4.6. Concluzii	68
5. Studiul 3 – Evaluarea strategiei chirurgicale	69
5.1. Introducere	69
5.2. Obiective	69
5.3. Material și metodă	69
5.4. Rezultate	69
5.5. Discuții	77
5.6. Concluzii	99
6. Studiul 4 – Evoluție, urmărire postoperatorie, supraviețuire	101
5.1. Introducere	101
5.2. Obiective	101
5.3. Material și metodă	101
5.4. Rezultate	101
5.5. Discuții	106
5.6. Concluzii	109
7. Discuții generale	111
8. Concluzii generale	117
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	119
REFERINȚE	121

INTRODUCERE

Craniofaringioamele sunt tumori rare, extrem de complexe, cu incidență bimodală în grupurile de pacienți copii și adulți . Aceste tumori disontogenice sunt benigne din punct de vedere histologic dar cu un comportament malign prin tendința lor de infiltrare în structurile neurovasculare paraselare critice, și prin tendința de recidivă în ciuda impresiei că au fost complet rezecate. [26] Craniofaringiomul, descris de Cushing ca "una dintre problemele cele mai naucitoare cu care se confruntă un neurochirurg", reprezintă mai puțin de 3% din totalitatea tumorilor intracraniene la adulți și 6-7% din toate tumorile cerebrale la copii. ¹

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Craniofaringioamele sunt tumori epiteliale benigne, cu dezvoltare lentă, încapsulate, având consistență variabilă (solide și/sau chistice, cu sau fără calcificări intratumorale) care se dezvoltă primar la nivelul regiunii selare ²⁻⁸.

Spre deosebire de craniofaringioamele infundibulare (calcificate), sau de cele intraventriculare (solide), craniofaringioamele intraselare sunt obișnuit friabile și chistice, nu infiltrază țesuturile din jur, iar capsula poate fi cu ușurință decolată de pe chiasmă, tijă hipofizară și hipotalamus. Valorile ridicate ale enzimelor și izoenzimelor LDH din conținutul chistic sunt dovada malignității tumorii ^{2,3,5}.

Diferențele histologice între craniofaringioamele copilului și ale adultului sugerează originea lor diferită. În timp ce formele pediatrice, adamantinoase decurg din dereglări embriologice, formele scuamoase, ale adultului au ca punct de plecare metaplaziile celulare. Scopul intervenției chirurgicale este reprezentat de rezecția a cât mai mult posibil din tumoră la prima intervenție, pentru tumora restantă fiind utilizată radiochirurgia ⁹. Ablarea microchirurgicală totală constituie o opțiune terapeutică demnă de luat în considerare în încercarea de a trata acești pacienți și de a le asigura o calitate optimă a vieții.

În ultimii ani, există o mare diferență de opinii în ceea ce privește tratamentul multimodal al craniofaringioamelor, de la abordurile intracraniene cu rezecția tumorală totală sau rezecția subtotală, urmată de radioterapie, la o abordare endoscopică, sau o combinație a celor două. În ceea ce privește tumorile reziduale de mici dimensiuni, tendința recentă este de a folosi radioterapia conformațională 3D (3D CRT), radiochirurgia stereotactică (SRS), radioterapia stereotactică (SRT), și radioterapia cu intensitate modulată (IMRT). [42] În opinia noastră, în funcție de mijloacele posibile, ablația microscopică totală oferă cea mai buna sansa de vindecare, sau cel puțin prelungește intervalul liber de recurențe.

Abordul fronto-temporal (aka fronto-pterional), are marele avantaj de a fi foarte familiar pentru majoritatea neurochirurgilor, reprezentând distanța cea mai scurtă spre nervul optic și artera carotida ipsilaterală, și oferind posibilitatea verificării directe a nervilor optici, arterelor carotide, a tijei pituitare, a tumorii și a relației acesteia cu structurile supraselare. Prin disecția întregii fisuri sylviane acest abord conferă multiple moduri de a ajunge la regiunea selară: prechiasmatic, suprachiasmatic, trans-lamina terminalis, între nervul optic și artera carotidă internă, lateral de aceasta, deasupra bifurcație arterei carotide interne, reprezentând cele mai cuprinzătoare tehnici utilizate în practica neurochirurgicală de azi.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

METODOLOGIE GENERALĂ

Am efectuat analiza retrospectivă a unui număr de 42 pacienți cu craniofaringioame care au beneficiat de intervenții chirurgicale efectuate de un singur neurochirurg, prof.de. Florian I.Șt, în cadrul Departamentului de Neurochirurgie al Spitalului Județean de Urgență Cluj, în perioada ianuarie 2002- decembrie 2012. Am realizat de asemenea o trecere sistemică în revistă a recenziilor publicate referitoare la obiectivele și tehnicile asociate diferitelor strategii chirurgicale pentru tratamentul craniofaringioamelor.

Fișele de observație ale acestora au fost revăzute și minuțios analizate, de asemenea registrele de internări, protocoalele operatorii și buletinele de analiză histopatologică. Au fost luați în studiu o serie de factori: caracteristicile demografice și clinico-imagistice la prezentarea în spital; localizarea topografică a tumorii și caracterele ei anatomo-patologice; gradul de extensie al rezecției chirurgicale și complicațiile postoperatorii imediate sau tardive consecutive aplicării diferitelor tipuri de rezecție chirurgicală prin abord transcranian; urmărirea postoperatorie atât din prisma perioadei libere de recurențe, cât și a calității vieții și a stării de sănătate.

STUDIUL 1: Considerații generale privitoare la etiopatogenia craniofaringioamelor

Introducere. Craniofaringioamele, tumori oportuniste, cu origine embrionară și evoluție incertă se regăsesc într-o proporție redusă în populația generală, proporția cea mai mare înregistrându-se la copii. Diferențele histologice între craniofaringioamele cu debut în copilărie sau la vârsta adultă sugerează originea lor diferită și de asemenea modalitatea de prezentare clinică și neuroimagistică.

Obiective. Obiectivul principal al acestui studiu a fost reprezentat de analiza caracteristicilor tumorale care ar putea influența decizia terapeutică și alegerea abordului optim cu consecințe minime în ce privește morbiditățile postoperatorii.

Rezultate. Studiul nostru nu ne-a permis aprecierea incidenței craniofaringioamelor în rândul populației, aceasta făcând obiectul unor observații pe serii largi de populație inclusă într-un protocol de screening imagistic. În perioada 2002-2012 în Clinica de Neurochirurgie Cluj au fost evaluate și operate un număr de 355 tumori de regiune selară și paraselară, care au reprezentat 1,39% din totalul celor 3006 cazuri de tumori cerebrale sancționate chirurgical. Reprezentarea procentuală a craniofaringioamelor este de 12% din totalul tumorilor selare și paraselare. Distribuția pe sexe relevă o semnificativă preponderență masculină. Din totalul de 42 de pacienți, 27 au fost bărbați iar 15 femei, cu o vârstă medie de 27 de ani (4- 70 ani). 9 pacienți (21%) au avut vârsta de până în 18 ani la momentul admisieii în spital. Distribuția pe ani a relevant un vârf de incidență în perioada 41- 50 ani. În 19, 05% din cazuri aspectul histopatologic a corespuns formei papilare în timp ce în 80, 95% din cazuri s-a regăsit forma adamantinomatooasă.

Astfel, în lotul de studiu, un procent semnificativ mai mare de copii (77,78%) au prezentat calcificări, în comparație cu adulții. Din totalul celor 42 de craniofaringioame, 13 au prezentat hidrocefalie preoperator, respectiv 44,44% din totalul cazurilor pediatrice și 27,27% din totalul cazurilor de craniofaringioame la vârsta adultă.

Din punct de vedere al prezenței chistelor, analiza statistică pe lotul de studiu relevă faptul că forma predominant solidă se regăsește doar la populația adultă, într-un număr de 9 cazuri (21,42%).

Concluzii

1. Craniofaringioamele, la cazurile studiate, au prezentat o ușoară predominanță la genul masculin, cu un vârf de incidență la grupa 41-50 ani.
2. Un procent înalt semnificativ statistic mai mare de cazuri au fost craniofaringioame de tip adamantinomatous, în comparație cu cele de tip papilar.
3. Craniofaringioamele de tip papilar au fost identificate exclusiv la adulți.
4. Un procent semnificativ mai mare de copii au prezentat calcificări, în comparație cu adulții.
5. Forma predominant solidă s-a regăsit doar la populația adultă.
6. Un număr semnificativ mai mare de cazuri a fost reprezentat de tumorile „de novo”, cu o mediană a intervalului de debut clinic până la diagnostic de 4 luni.
7. Hidrocefalia a apărut în aproximativ 1/3 cazuri, cu predilecție în seria de craniofaringioame cu localizare intraventriculară.
8. Localizarea cea mai frecventă a fost cea supraselară extraventriculară, cea strict intraventriculară a fost raportată doar la 1 pacient vârstnic.

STUDIUL 2: Evaluarea implicațiilor clinico-patologice

Introducere. Tabloul clinic al craniofaringioamelor, expresie atât a localizării tumorii, cât și a dimensiunilor acesteia și vârstei pacientului, este unul nespecific, ce include o combinație de tulburări neurologice și deficiențe endocrine. Trebuie făcută o diferențiere între manifestările clinice la debut în cazul copiilor, respectiv al pacienților adulți.

Obiective. Diferențierea manifestărilor clinice de debut la copii și persoanele adulte; stabilirea relației de cauzalitate între simptomatologia clinică pre și postoperator.

Material și metodă. Pacienții au fost selectați conform criteriilor prezentate în capitolul 2, metodologie generală. S-a evaluat, la fiecare caz în parte, statusul neurologic și prezența tulburărilor psiho-cognitive, manifestările la nivelul aparatului optic, disfuncțiile endocrinologice, atât din punct de vedere al simptomatologiei clinice, cât și al rezultatelor analizelor hormonale.

Rezultate. Cefaleea a fost regăsită în eșantionul studiat la un număr de 24 de subiecți, reprezentând 57% din totalitatea cazurilor, cu o proporție mai mare la copii (77% din grupa pediatrică), comparativ cu adulții (42%). Nu s-a evidențiat o diferență semnificativă statistic între proporția de hipogonadism la copii și adulți. O proporție semnificativ mai mare din subiecții adulți au prezentat tulburări psiho-cognitive în momentul diagnosticului - test MMSE (35,71%), majoritatea de gen masculin, cu vârsta între 22 și 70 ani. Șapte subiecți au prezentat tulburări de creștere (16,67%), cu proporția semnificativ mai mare la nivelul grupei de copii ($p=0,0209$). Tulburările vizuale nu au fost predominante statistic la adulți sau copii ($p=0,6633$). Proporția diabetului între cele două grupe de vârstă nu a fost semnificativ diferită. 12 pacienți (28,57%) au avut balanța hidroelectrolitică imediat postoperatorie în limite normale, niciunul dintre aceștia ne reprezentând diabet insipid preoperator. Obezitatea s-a decelat preoperator la un număr de 9 pacienți (21,49%).

Concluzii

1. Cefaleea este semnificativ mai frecventă la copii cu craniofaringiom decât la adulți.

2. Pacienții adulți au fost semnificativ mai frecvent afectați de disfuncții psihocognitive, comparativ cu populația pediatrică, preponderent în decada a 6-a de viață.
3. Tulburările de creștere au fost semnificativ mai frecvente la grupa pacienților pediatrici.
4. Diabetul insipid clinic preoperator a fost prezent cu precădere la pacienții de vârstă pediatrică.
5. Tulburările de acuitate vizuală și deficiențele de câmp vizual sunt semnificativ mai frecvente în cazul pacienților adulți.
6. Obezitatea preoperatorie s-a regăsit la un număr redus de pacienți.

STUDIUL 3: Evaluarea strategiei chirurgicale

Introducere. Deși în esența lor craniofaringioamele sunt tumori benigne, evoluția lor incertă cu o rată crescută de recidive după ablație subtotală face necesară elaborarea unei strategii terapeutice al cărei prim obiectiv trebuie să vizeze rezecția cu intenție de radicalitate a tumorii, iar în cazul recidivelor tumorale sau al relicvatelor reintervenția chirurgicală însoțită sau nu de radioterapie, respectiv radiochirurgie, cea cu gamma knife fiind preferabil de urmat.

Obiective. Cuantificarea conexiunii între rezecția chirurgicală totală/subtotală a craniofaringioamelor și instalarea diabetului insipid postoperator permanent, respectiv a panhipopituitarismului; corelarea intervalului liber de recurență cu diferitele strategii chirurgicale; analiza corelațiilor între gradul rezecției tumorale și gravitatea complicațiilor postoperatorii tardive (tulburări de veghe-somn, obezitate, tulburări cognitive, panhipopituitarism).

Material și metodă. Pacienții au fost selectați conform criteriilor prezentate în capitolul 2, Metodologie Generală.

Rezultate. Abordul chirurgical cel mai frecvent aplicat a fost frontotemporal pentru intervenția *de novo*, abordul interemisferic transcalos fiind realizat la un subiect adult. În cazul recidivelor, abordul cel mai frecvent aplicat a fost interemisferic transcalos. În majoritatea cazurilor (55%) s-a aplicat rezecția totală a formațiunii tumorale. Toate tumorile cu rezecție sub-totală au prezentat calcificări. În 7 cazuri din 42 s-a evidențiat recurența postoperatorie; recidiva a apărut cu frecvență semnificativ mai mare la pacienții cu recidivă preexistentă ($p=0,0118$). Recurența la un an postoperator a fost identificată la două cazuri, ambele fiind cu rezecție sub-totală. Perioada liberă de recurență a variat de la 11 luni (2 cazuri cu rezecție subtotală) la 59 luni (1 caz cu rezecție aproape totală). Tipul de abord chirurgical s-a dovedit a fi corelat monotonic cu localizarea tumorii. 19 pacienți au prezentat complicații postoperatorii imediate (45,24%). Cele mai multe complicații au fost observate în grupul pacienților care au beneficiat de rezecție aproape totală (81,25%). 11 subiecți au avut diabet insipid clinic preoperator, în timp ce imediat postoperator 30 pacienți au prezentat diferite grade de modificări ale balanței hidro-electrolitice. 5 dintre cei 9 copii incluși în studiu au prezentat tulburări de acuitate vizuală preoperatorii. Postoperator, procentul celor cu obezitate în grupul celor cu rezecție sub-totală a rămas neschimbat, dar procentul a crescut atât în grupul celor cu rezecție totală (39,13%), cât și în grupul celor cu rezecție aproape totală (31,25%). Tulburările ritmului somn-veghe au fost identificate postoperator la un număr de 13 subiecți, ponderea acestora fiind în mod evident mai crescută în grupul celor la care s-a practicat rezecție totală.

Concluzii.

1. Toate cazurile au fost sancționate chirurgical prin aborduri transcraniene, cel mai frecvent aplicat, pentru cazurile *de novo* fiind cel fronto-temporal extins anterior, iar pentru cazurile recidivate, abordul interemisferic transcalos.
2. Rezeecția totală s-a obținut în majoritatea cazurilor, un procent semnificativ fiind reprezentat și de cazurile la care s-a reușit o rezeecție „near-total”.
3. Toate cazurile care prezentau calcificări importante pe studiile imagistice preoperatorii au beneficiat de o rezeecție chirurgicală subtotală.
4. Recidiva a apărut cu frecvență semnificativ mai mare la pacienții care au prezentat la internare tumori recidivate după rezeecții aparent totale.
5. Abordul chirurgical folosit în cadrul lotului nostru de pacienți este corelat monoton cu localizarea tumorii.
6. Cele mai multe complicații au fost observate în grupul pacienților care au beneficiat de rezeecție aproape totală.
7. Diabetul insipid postoperator permanent s-a semnalat la 45,23% cazuri; ponderea cea mai mare au reprezentat-o cazurile cu deshidratare hipotonă, respectiv cei cu răspuns trifazic.
8. Rezeecția totală și cea „near total” sunt grevate de o rată crescută de panhipopituitarism și de tulburări hidro-electrolitice.
9. Postoperator, ameliorarea tulburărilor vizuale s-a semnalat în marea majoritate a cazurilor adulte
10. Postoperator, disfuncțiile psiho-cognitive au înregistrat în general o evoluție favorabilă.
11. Postoperator procentul pacienților cu obezitate a crescut, indiferent de tipul de rezeecție practicat.
12. Tulburările ritmului nictemeral au fost prezente în procent crescut la subiecții cu rezeecții totale.

STUDIUL 4: Evoluție, urmărire postoperatorie, supraviețuire

Introducere. Reușita tratamentului chirurgical nu poate fi analizată doar din perspectiva supraviețuirii, fiind necesară utilizarea unei scale de analiză a rezultatelor funcționale globale: vizual, status neurologic, funcția pituitară, funcția hipotalamică și statusul educațional profesional.

Obiective. Studiul a urmărit aprecierea stării de sănătate a pacienților prin indicii de performanță Karnofsky și ECOG și stabilirea corelațiilor între aceștia și vârsta pacienților, respectiv localizarea tumorii intra/extraventricular, precum și analiza morbidităților postoperatorii și a impactului asupra calității vieții.

Material și metodă. Pacienții au fost selectați conform criteriilor prezentate în capitolul 2, Metodologie Generală.

Rezultate. Majoritatea subiecților incluși în studiu au avut preoperator o scală Karnofski în intervalul 80-100 (copii: 88,89%; adulți: 69,70%). Nu au existat diferențe semnificative între copii și adulți. Subiecții copii au avut scorul Karnofski postoperator identic cu cel preoperator. Jumătate din pacienții cu localizări intraventriculare au prezentat un scor Karnofski preoperator cu valori între 80 și 100. Postoperator, majoritatea pacienților cu tumori intraventriculare au prezentat un scor Karnofski cu valori cuprinse între 50 și 70. Majoritatea pacienților cu alte localizări au avut un scor Karnofski cu valori cuprinse între 80 și 100.

Majoritatea subiecților incluși în studiu au avut indice de performanță ECOG egal cu zero. Indicele de performanță ECOG la grupa de copii a rămas neschimbat post-operator. Atât pre-, cât și postoperator scorul Karnofsky și ECOG post-operator s-au corelat invers, foarte bine. Toți cei 3 adulți decedați au fost cu rezecție aproape totală. Rata de supraviețuire a fost înalt semnificativ mai mare la adulți ($p=0,00091$), în special cei de sex masculin în comparație cu subiecții de vârstă pediatrică. Rata de supraviețuire la pacienții cu rezecție completă (totală și aproape totală) a fost înalt semnificativ crescută ($p=0,00399$), comparativ cu lotul subiecților la care s-a efectuat rezecție chirurgicală subtotală.

Concluzii

1. Preoperator, nu au existat diferențe semnificative între copii și adulți în ceea ce privește scala Karnofski.
2. Subiecții adulți cu localizare tumorală intraventriculară au prezentat un scor Karnofski preoperator 80-100 într-o proporție înalt semnificativ mai mică și un scor 50-70 postoperator într-o proporție înalt semnificativ mai mare, în comparație cu subiecții cu alte localizări.
3. Copiii au avut valorile postoperatorii identice cu cele preoperatorii la scorul Karnofski și la Indicele de performanță ECOG.
4. Atât pre-, cât și postoperator, scorul Karnofsky și ECOG s-au corelat invers, foarte bine.
5. Decesele s-au întâlnit cu precădere la pacienții cu tumori recidivate, cu rezecție aproape totală. Nu s-a înregistrat nici un deces în cadrul grupului de pacienți cu rezecție totală.
6. Supraviețuirea a fost înalt semnificativ mai mare la adulți și la pacienții cu rezecție completă, în comparație cu subiecții de vârstă pediatrică, respectiv cu rezecție chirurgicală subtotală.

CONCLUZII GENERALE

1. Distribuția pe ani a cazurilor arată o tendință de creștere a incidenței craniofaringioamelor în ultimii 5 ani ai studiului, datorită creșterii accesibilității populației la mijloacele moderne de diagnostic neuro-imagistic și gradului de adresabilitate medicală.
2. Distribuția demografică a craniofaringioamelor în studiul nostru prezintă o ușoară predominanță masculină, în intervalul 41-50 ani.
3. Histopatologic au predominat craniofaringioamele de tip adamantin, cu o pondere crescută la populația adultă, de sex masculin; craniofaringioamele de tip papilar au fost identificate exclusiv la adulți.
4. Modalitatea de prezentare a fost cea a tumorilor de novo în marea majoritate a cazurilor, cu o mediană a intervalului de la debutul clinic până la diagnostic de 4 luni.
5. Calcificările tumorale au predominat la copii. Hidrocefalia preoperatorie a apărut cu predilecție în seria de craniofaringioame pur intraventriculare sau intra/extraventriculare. Am diagnosticat predominant craniofaringioame chistice sau predominant chistice.
6. Peste jumătate din pacienți au prezentat craniofaringioame cu localizare supradiafragmatică extraventriculară și la peste 1/4 pacienți am identificat craniofaringioame intra- și supraselare. Craniofaringioamele strict intraselare nu s-au regăsit în studiul nostru.
7. Cele mai frecvente simptome la cazurile studiate au fost: hipogonadismul preoperatoriu și sindromul oftalmologic în special la adulți, sindromul cefalgic predominant la copii, disfuncțiile cognitive la adulții peste 50 de ani, precum și diabetul insipid și obezitatea preoperatorie.

8. Abordarea chirurgicală transcranială cu intenție de radicalitate este de primă alegere. Rezecția totală și „near-total” s-au obținut la aproape toate cazurile. La toate cazurile de rezecție subtotală au fost prezente calcificări semnificative preoperator. Abordul fronto-temporal în varianta extinsă a fost cel mai utilizat în cazul craniofaringioamelor supraselare extraventriculare, și pentru cazurile „de novo”. Recurențele postoperatorii au prevalat la cazurile deja recidivate la momentul prezentării și la cele de novo la care s-a reușit doar o rezecție subtotală, cu o perioadă liberă mai mare de cel puțin 11 luni.
9. Am înregistrat complicații postoperatorii precoce - crizele epileptice și anosmia, la mai puțin de 1/7 din pacienți. Cel mai frecvent au fost semnalate complicațiile endocrine postoperatorii - diabet insipid și SIADH la aproape 3/4 din cazuri, ponderea diabetului insipid permanent fiind de aproape 1/2 din cazuri.
10. Rezultatele postoperatorii au fost în cea mai mare parte favorabile. Tulburările vizuale prezente preoperator s-au ameliorat la aproape 1/2 din pacienți și au rămas neschimbate la cea mai mare parte a celorlalți. Obezitatea a înregistrat o creștere moderată postoperatorie. Disfuncțiile cognitive preoperatorii nu au înregistrat modificări semnificative statistic postoperator. Tulburările de ritm nictemeral au fost prezente la aproape 3/4 din subiecții cu rezecții totale. Atât pre-, cât și postoperator, scorul Karnofsky și ECOG s-au corelat invers, foarte bine.
11. Rata de supraviețuire în eșantionul nostru de studiu a fost semnificativ mai mare la pacienții adulți de sex masculin, care au beneficiat de rezecție totală și „near total”, mortalitatea fiind asociată în principal tulburărilor cardio-circulatorii și respiratorii.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Acest studiu nu se dorește a fi decât un moment în acest efort neînterupt, ce are ca scop îmbunătățirea calității vieții acestei categorii de pacienți. Efortul de optimizare a atitudinii terapeutice în cazul craniofaringioamelor de novo, cât și a celor recidivate va continua, precum și strădaniile de a descoperi noi alternative terapeutice, mai puțin agresive pentru creier în ansamblul său și cât mai eficiente și mai puțin nocive pentru pacient. Contribuțiile inovative ale acestei lucrări constau în aplicarea unui program chirurgical optimizat, în contextul factorilor etiopatogenetici asociați craniofaringioamelor care vizează reducerea ratei complicațiilor și implicit a mortalității în condițiile unei rezecții chirurgicale cu intenție de radicalitate.

REFERINȚE SELECTIVE

1. Cushing H. Papers Relating to the Pituitary Body, In Thomas CC. Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. Springfield IL, 1932; 43-56.
2. Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*, 2007; 19:471-479.
3. Honegger J, Tatagiba M. Craniopharyngioma surgery. *Pituitary*, 2008; 11:361-373.
4. Florian IS, Matei C, Pintea B. Tumorile selare și paraselare, În Dumnitrache M (sub red) *Tratat de Oftalmologie*. Ed. Carol Davila, București, 2013; 565-624.
5. Ciurea AV, Voinescu DC. Craniofaringioamele. Ed. Universitară Carol Davila, București, 2005.
6. Pintea B, Andrasoni Z, Florian IS. Craniopharyngioma: how to deal with? *Romanian Neurosurgery*, 2014; XXI(1) In Press.

7. Kanno T. Craniopharyngioma. In: Surgical techniques in brain tumor surgery. Kanno T, Kiya N, Karagiozov K, Agrawal A, Kumar S, Kato Y, Sano H (eds). Neuron Publishing Co, Tokyo, 2007;181-196.
8. Sweet W. Craniopharyngiomas (with a note on Rathke's cleft or epithelial cyst and on suprasellar cyst). Operative neurosurgical techniques. New York: Grune & Stratton, 1988; 349-379.
9. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH: Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. J Neurosurg, 2005; 102:650-657.
10. Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. Horm Res, 2008; 69(4):193-202.

DOCTORAL THESIS ABSTRACT

ROLE OF SURGERY IN MULTIMODAL TREATMENT OF CRANIOPHARYNGIOMAS

PhD student **Bianca Ștefania Pinte**

PhD coordinator **Prof.dr. Ioan Ștefan Florian**



CONTENTS

ABBREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
CURRENT STATUS OF KNOWLEDGE	15
1. Descriptive particularities of craniopharyngiomas	17
1.1. General considerations	17
1.2. Historical perspectives	18
1.3. Notions of epidemiology, genetics, pathology	19
1.4. Staging of craniopharyngiomas	21
1.5. Anatomical clinical correlations	22
1.6. Imaging methods of diagnostic	24
2. Multimodal treatment of craniopharyngiomas	25
2.1. Concepts of regional surgical anatomy	25
2.1.1. Relationship with III ventricle	26
2.1.2. Relationship with optic pathway	27
2.1.3. Relationship with pituitary stalk and poligon of Willis	28
2.2. Surgical strategy	28
2.3. Microsurgical treatment	30
2.3.1. Transcranial surgical approaches	30
2.3.1.1. Subfrontal approach	30
2.3.1.2. Fronto-temporal approach	31
2.3.1.3. Transventriculare approaches	32
2.3.1.4. Orbito-zigomatic approach	33
2.3.1.5. Combined surgical approaches	33
2.3.2. Endoscopic surgical approaches	33
2.4. Adjuvant treatment	35
2.4.1. Radiotherapy	35
2.4.2. Radiosurgery	36
2.4.3. Chimiotherapy	37
2.5. Treatment of tumor recurrences	38
2.6. Complications, evolution	39
PERSONAL CONTRIBUTION	43
1. Working hypothesis / Objectives	45
2. Methodological overview	47
2.1. Recruitment of the patient group	47
2.2. Presentation of the group of patients	47
2.3. Statistical analysis	49
3. Study 1 – General considerations regarding the	51

etiopathogenesis of craniopharyngiomas	
3.1. Introduction	51
3.2. Objectives	51
3.3. Material and methods	51
3.4. Results	51
3.5. Discussions	57
3.6. Conclusions	60
4. Study 2 – Assesment of clinical and pathological implications	61
4.1. Introduction	61
4.2. Objectives	61
4.3. Material and methods	61
4.4. Results	61
4.5. Discussions	65
4.6. Conclusions	68
5. Study 3 – Assesment of surgical strategy	69
5.1. Introduction	69
5.2. Objectives	69
5.3. Material and methods	69
5.4. Results	69
5.5. Discussions	77
5.6. Conclusions	99
6. Study 4 – Evolution, postoperative follow-up, survival	101
5.1. Introduction	101
5.2. Objectives	101
5.3. Material and methods	101
5.4. Results	101
5.5. Discussions	106
5.6. Conclusions	109
7. General discussions	111
8. General conclusions	117
9. Originality and innovative contributions of the thesis	119
REFERENCES	121

Keywords: craniopharyngioma, pituitary stalk, frontotemporal approach, extent of resection, diabetes insipidus, survival

INTRODUCTION

Craniopharyngiomas are rare, highly complex tumors with bimodal incidence in the pediatric and adult age groups. These dysontogenic tumors are benign histology but with malignant behavior by infiltrative tendency into critical parasellar neurovascular structures, and by tendency to recurrence despite the impression that they were completely resected. Described by Cushing as “one of the most baffling problems which confront the neurosurgeon”, craniopharyngioma account for less than 3% of all intracranial tumors at adults and 6- 7% from all brain tumors in children. ¹

CURRENT STATUS OF KNOWLEDGE

Craniopharyngiomas are benign epithelial tumors, slow growing, encapsulated, with variable consistency (solid and / or cystic, with or without intratumoral calcifications) that develops primarily in the sellar region ²⁻⁸ Unlike infundibular (calcified) or the intraventricular (solid) craniopharyngiomas, intrasellar craniopharyngiomas are normally cystic and friable, not infiltrate surrounding tissues and the capsule can be easily lifted off the chiasm, pituitary stalk and hypothalamus. High values of LDH enzymes and isoenzymes in cystic contents are the proof of tumor malignancy. ^{2,3,5}

Histological differences between child and adult Craniopharyngiomas suggest their different origin. While pediatric forms, adamantinomatous resulting from embryological disorders, squamous forms of the adults have as a starting point cell metaplasia.

The aim of surgery is represented by resection of the tumor as much as possible from the first intervention, for the remnant tumor being used radiosurgery. ⁹

Total microsurgical resection constitutes a therapeutic option worthy of taking into consideration in an attempt to treat these patients and to ensure an optimal quality of life. In recent years there is a large difference of opinion in regards to multimodal treatment of CPH, from intracranial approaches with total tumor resection or subtotal resection followed by radiotherapy, to an endoscopic approach, or a combination of both. In regards to residual tumors of small dimensions, the recent trend is to use of 3-dimensional conformal radiation treatment (3D CRT), stereotactic radiosurgery (SRS), stereotactic radiotherapy (SRT), and intensity-modulated radiation therapy (IMRT). In our opinion, depending on the means possible, total microscopic ablation offers the best chance of healing, or at least prolongs the time interval of recurrences.

The frontotemporal approach (aka fronto-pterional) has the great advantage to be very familiar to most of neurosurgeons, represent the shortest distance to the ipsilateral optic nerve and carotid artery, and allow the direct verification of the optical nerves, the carotid arteries, the pituitary stalk, the tumor and its relationship with the suprasellar structures. By opening of the entire sylvian fissure this approach offers multiple ways to reach the sellar region: prechiasmatic, suprachiasmatic, trans-lamina terminalis, between ON and ICA, lateral to ICA, above the ICA bifurcation, representing the widest used techniques in today's neurosurgery practice. ^{7,10}

Based on our experience, there is no need for larger opening for multidirectional approach because that means multiple ways for brain injury. The key points are proper positioning, proper opening, brain relaxation and surgical experience. Yasargil was credited to the standard and maybe the most important approach, pterional or fronto-temporal approach. The purpose of this study is to advocate an available cranial base technique for removing these difficult tumors and to delineate the technique's advantages that aid in achieving an improved extent of tumor resection and enhancing the patients' overall outcome. We aim to

describe our experience in the last 10 years concerning the surgery of sellar and parasellar tumors using fronto-temporal approach.

GENERAL METHODOLOGY

We performed a retrospective analysis of 42 consecutive patients with craniopharyngioma who underwent surgical resection by one surgeon at the Neurosurgical Department of Cluj-Napoca County Emergency Hospital between January 2002 and December 2012. We performed a systematic review of the published review on goals and techniques associated with selected surgical strategies for the treatment of CPH.

Their observation records were reviewed and carefully analyzed also admissions registers, surgical procedure protocols and histopathological analysis reports. Were included in the study a number of factors: demographic, clinical and imaging characteristics at the admission to the hospital; topographic location of the tumor and its pathological characters; degree of surgical extension and immediate or late postoperative complications consecutive application of different types of surgical resection by transcranial approaches; postoperative follow-up both in terms of recurrence-free period and the quality of life and health condition.

STUDY 1: General considerations regarding the etiopathogenesis of craniopharyngiomas

Introduction. Craniopharyngiomas, opportunistic tumors, with embryonal origin and uncertain evolution are found in a small percentage among the general population, the highest proportion being registered in children. Histological differences between craniopharyngiomas with childhood-onset and adulthood, suggesting different origin and also the clinical and neuroimaging way of presentation.

Objectives. The main objective of this study was represented by analysis of tumor characteristics that might influence therapeutic decision and choosing the optimal approach with minimal consequences in terms of postoperative morbidity.

Material and method. Patients have been selected according to the criteria listed in chapter 2, General Methodology.

Results. Our study not allowed us assessment of craniopharyngiomas incidence among the population, the subject of comments on wide range of people included in a screening protocol imaging. In the period 2002-2012 in the Department of Neurosurgery Cluj were evaluated and operated a total of 355 tumors of the sellar and parasellar region, which represented 1.39% of the total of 3006 cases surgically treated. The percentage of craniopharyngiomas is 12% from all cases of sellar and parasellar tumors.

There is a significant male preponderance. Of the 42 patients, 27 were males and 15 were females, with a mean age of 27 years (range 4 to 70 years). Nine patients (21%) were less than 18 years of age at admission. The patient age distribution showed a peak incidence between 41 and 50 years. In 19, 05% of the cases, the histological characteristics of the craniopharyngiomas were of the papillary type and in 80, 95% of the adamantinomatous type. Thus, in the study group, a significantly higher percentage of children (77.78%) showed calcification compared with adults.

From the total of 42 craniopharyngiomas, 13 had hydrocephalus preoperatively, i.e. 44.44% of all pediatric cases and 27.27% of all cases of craniopharyngiomas in adult age.

In terms of the presence of cysts, statistical analysis reveals that the solid predominant form was found only in the adult population (nine patients i.e. 21.42%).

Conclusions

1. Craniopharyngiomas showed a slight male predominance, with a peak incidence in the 41-50 years group.
2. A highly statistically significant greater percentage of cases were adamantinomatous type craniopharyngiomas compared with the papillary type.
3. Craniopharyngiomas papillary types were identified exclusively in adults.
4. A significantly higher percentage of children showed calcification compared to adults.
5. The predominant solid was found only in the adult population.
6. A significant number of cases were the tumors "de novo", with a median interval from onset to clinical diagnosis four months.
7. Hydrocephalus occurred in about one third of cases, mainly in the series of intraventricular craniopharyngiomas.
8. The most frequent location was the suprasellar extraventricular, the purely intraventricular was reported only in the adult patient aged more than 70 years.

STUDY 2: Assessment of clinical and pathological implications

Introduction

The clinical presentation of craniopharyngiomas, a reflection of the tumor location and its size and the age of the patient, is a nonspecific one and includes a combination of neurological and endocrine deficiencies. Should be made a distinction between clinical manifestations at onset in case of children respectively adult patients.

Objective. The differences in clinical manifestations in children and adults; establishing the causal relationship between pre-and postoperative clinical symptoms.

Material and method. Patients have been selected according to the criteria listed in chapter 2, General Methodology. There was assessed in each case, the presence of neurological and psychological and cognitive disorders, anomalies of the optical apparatus and endocrine dysfunction, both in terms of clinical symptoms and paraclinical parameters results-hormonal deficiencies.

Results. Headache has been found in the sample studied in a number of 24 subjects, representing 57% of the total cases, with a greater proportion in children (77% of the pediatric group) compared to adults (42%). There no was a statistically significant difference between the proportion of hypogonadism in children and adults. A significant proportion of adult subjects were presented with psycho-cognitive impairment at the time of diagnosis-MMSE test (35,71%), the majority being male, aged between 22 and 70 years. Seven subjects showed growth disorders (16,67%), with significantly higher proportion in the group of children ($p = 0,0209$). Regarding visual deficits there was no significant difference between the two groups ($p = 0,6633$). The proportion of diabetes between the two age groups was not significantly different. 12 patients (28,57%) had postoperative electrolyte balance in the normal

range, none of them showing diabetes insipidus preoperatively. Obesity has revealed preoperative in a number of 9 patients (21,49%).

Conclusions

1. Headache is significantly more common in children than in adults with craniopharyngiomas.
2. Adult patients were significantly more affected by psychiatric disorders compared to the pediatric population, mainly in the 6th decade of life.
3. Growth disturbance were more common in the pediatric group.
4. Preoperative clinical diabetes insipidus was present mainly in pediatric patients.
5. Disorders of visual acuity and visual field deficiencies are significantly more common in adult patients.
6. Preoperative obesity was found in a small number of patients.

STUDY 3: Assessment of surgical strategy

Introduction

Although in their nature craniopharyngiomas are benign tumors, their uncertain evolution with an increased rate of recurrences after subtotal resection makes it necessary to develop a therapeutic strategy whose primary objective must be tumor removal with radical intention, and in case of tumor recurrences, surgical reoperation accompanied or not by radiotherapy or gamma knife radiosurgery.

Objectives. Quantification of the relation between total/subtotal surgical resection of craniopharyngiomas and permanent postoperative diabetes insipidus and permanent panhypopituitarism respectively correlation of recurrence free interval with various surgical strategies; analysis of interrelation between the extent of tumor resection and severity of late postoperative complications (sleep-wake cycle disorders, obesity, cognitive impairment, panhypopituitarism).

Material and method. Patients have been selected according to the criteria listed in chapter 2, General Methodology.

Results. The surgical approach most commonly used was the frontotemporal for de novo's intervention, the interhemispheric transcallosal being used in one adult case. In recurrences, the most commonly used was the interhemispheric transcallosal approach. In most of the cases (55%) total resection of the tumor was achieved. All the tumors with subtotal resection showed calcification. In 7 cases of 42 postoperative recurrence occurred; recurrence frequency was significantly higher in patients with pre-existing relapse ($p = 0,0118$). The earliest recurrence, under one year after the surgery, was identified in the two cases, both of which are with subtotal resection. The recurrence free interval ranged from 11 months (2 cases with subtotal resection) to 59 months (1 case with near total resection). The type of surgical approach has been shown to be monotonic correlated with the location of the tumor. 19 patients developed immediate postoperative complications (45.24%). The most frequent complications were observed in the group of patients who have received near total resection (81, 25%). 11 subjects had diabetes insipidus in the preoperative period, while immediately after, 30 patients have experienced varying degrees of changes in hydro-electrolytic balance.

5 of the 9 children included in the study showed abnormal preoperative visual acuity. Postoperatively, the percentage of those with obesity in the group of subtotal resection remained unchanged, but the percentage increased both in the group with total resection (39, 13%) and in the group of those with near total resection (31, 25%). Sleep-wake cycle disorders have been identified postoperatively in a number of 13 subjects, their percentage being obviously higher in the group of those who underwent total resection.

Conclusions

1. All cases were sanctioned by transcranial approaches, most commonly applied for novo's was the anterior extended frontotemporal approach, and for the recurrent cases was the interemispheric transcallosal approach.
2. Total resection was obtained in the majority of cases, a significant percentage being also represented by the cases with a "near-total" resection.
3. All the cases presenting significant calcification on preoperative imaging studies underwent subtotal surgical resection.
4. Recurrence appeared in a significantly higher percentage in patients with recurrent tumors at the admission after apparently total resections.
5. The surgical approach used in our group of patients is monotonic correlated with tumor location.
6. Most of the complications were observed in the near total group of patients.
7. Permanent postoperative diabetes insipidus was reported in 45.23% of cases; the cases with hypotonic dehydration and those with triphasic response were the most common
8. Total resection and "near total" are associated with an increased rate of panhypopituitarism and hydro-electrolytic disorders.
9. Postoperative improvement of visual disorders has been reported in the most majority of adult cases.
10. Postoperatively, psycho-cognitive dysfunctions have been generally of good outcome.
11. The percentage of patients with postoperative obesity has increased, regardless of the type of surgical resection.
12. Sleep-wake cycle disorders were present in a high percentage in subjects with total resections.

STUDY 4: Evolution, postoperative follow-up, survival

Introduction. The success of surgical treatment cannot be analyzed only from the perspective of survival, being necessary to use of a full-scale analysis of the global functional results: visual, neurological status, pituitary function, hypothalamic function and professional educational status.

Objective. This study was designed to evaluate patient's general health state using performance indexes Karnofski and ECOG. Also, to establish the correlations between diagnosis and patient's age, tumor localization and disease's impact of the quality of life.

Material and method. Patients have been selected according to the criteria listed in chapter 2, General Methodology.

Results. The majority of subjects included in the study had a preoperative Karnofski score in the range of 80-100 (children: 88, 89%; adult: 69, 70%). There were no significant differences between children and adults. The group of children had a postoperative Karnofski score

similar to the preoperatively. One half of the patients with intraventricular localization had a preoperative Karnofski score between 80 and 100. Postoperatively, most patients with intraventricular tumors showed a Karnofski score values between 50 and 70. Many of patients with other tumor localizations had a score Karnofski with values between 80 and 100. The largest part of the subjects included in the study had ECOG performance index equal to zero. ECOG performance index in the group of children remained unchanged after the surgical intervention. All three deceased were adult patients with near total resection. Survival was significantly higher in adults ($p = 0.00091$), in particular male subjects, as compared to subjects of pediatric age. The survival rate in patients with complete resection (total and near-total) was highly significantly increased ($p = 0.00399$) compared to the group of subjects who underwent subtotal surgical resection.

Conclusions

1. Preoperative, there were no significant differences between children and adults in the terms of Karnofski scale.
2. Adult subjects with intraventricular localization of tumor presented a significantly lower preoperative Karnofski score of 80-100 and a significantly higher score of 50-70, compared to subjects with other localizations.
3. The children group had postoperative values of Karnofski score and performance index ECOG identical with those preoperative.
4. Both the pre-as well as postoperative Karnofsky and ECOG score were inversely correlated very well.
5. The deaths were prevalent in patients with recurrent tumors and near total resection. There was no death in the group of patients with total resection.
6. The survival was significantly greater in adults and in patients with complete resection in comparison to pediatric subjects and subtotal resection, respectively.

GENERAL CONCLUSIONS

1. Distribution of cases show an upward trend in the incidence of craniopharyngiomas in the last 5 years of study, due to increased accessibility of population to the modern methods of neuroimaging diagnostic and medical attendance.
2. Demographic distribution of craniopharyngiomas in our study shows a slight male predominance, in the range of 41-50 years old.
3. Histopathologically prevailed craniopharyngiomas by adamantinomatous type, with a high proportion in the adult population, male; papillary type craniopharyngiomas have been identified exclusively at adults.
4. The clinical presentation was that of de novo tumors in majority of cases, with a median interval from clinical onset to diagnosis of 4 months.
5. Tumor calcifications were predominant in children. Preoperative hydrocephalus occurred mainly in the series of purely intraventricular or intra / extraventricular craniopharyngiomas. The diagnose was that of cystic craniopharyngiomas and of predominantly cystic type craniopharyngiomas.
6. More than half of the patients developed supradiaphragmatic extraventricular craniopharyngiomas and in over 1/4 patients we identified intra- and suprasellar craniopharyngiomas. Purely intrasellar craniopharyngiomas were absent in our study.
7. Most frequent symptoms in our cases were: preoperative hypogonadism and ophthalmological syndrome in adults, cephalalgia syndrome predominantly at children, and

cognitive dysfunction in adults over 50 years of age and also preoperative obesity and diabetes insipidus.

8. Transcranial surgical approach with radical intention is the first choice. Total and "near-total" resection were obtained in almost all the cases. In all cases of subtotal resection significant calcifications were present preoperatively. Frontotemporal modified approach was the most used in the cases of suprasellar extraventricular craniopharyngiomas and "de novo" cases. Postoperative recurrences prevailed in cases already recurrent at time of admission and in the "de novo" tumors with subtotal resection, and a tumor free period of at least 11 months.

9. I recorded early post-operative complications - seizures and anosmia to less than 1/7 of the patients. The most common postoperative endocrine complications have been reported as diabetes insipidus and SIADH in about 3/4 of cases, the permanent form of the diabetes being encountered in almost half of the cases.

10. Postoperative results were mostly favorable. Preoperative visual disorders were improved in almost 1/2 of the patients and remained unchanged in most of others. Obesity had a moderate increase postoperative. Postoperative cognitive dysfunction did not register significant statistical changes after surgery. Sleep-wake cycle disorders were present at almost 3/4 of the subjects with total resection. Both the pre-and postoperative ECOG and Karnofsky score were inversely correlated, very well.

11. The survival rate in our study group was significantly higher in adult male patients, who have benefited from the total and "near total" resection, mortality being mainly associated with cardio-circulatory disorders and respiratory diseases.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

This study is intended to be one of the many others in this continuously effort, which aims to improve the quality of life of these patients. Efforts to optimize the therapeutic strategy for de novo craniopharyngiomas and for the recurrences will continue, and attempts to discover new therapeutic alternative, less aggressive for the, less harmful for the patient and more effective as treatment.

Innovative contributions of this paper consist of application of optimized surgical program in the context of etiopathogenetic factors associated with craniopharyngiomas which is designed to reduce complications and implicit mortality in the setting of a surgical resection with radical intent.

REFERINȚE SELECTIVE

1. Cushing H. Papers Relating to the Pituitary Body, In Thomas CC. Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. Springfield IL, 1932; 43-56.
2. Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*, 2007; 19:471-479.
3. Honegger J, Tatagiba M. Craniopharyngioma surgery. *Pituitary*, 2008; 11:361-373.
4. Florian IS, Matei C, Pinteau B. Tumorile selare și paraselare, În Dumnitrache M (sub red) *Tratat de Oftalmologie*. Ed. Carol Davila, București, 2013; 565-624.
5. Ciurea AV, Voinescu DC. Craniofaringioamele. Ed. Universitară Carol Davila, București, 2005.
6. Pinteau B, Andrasoni Z, Florian IS. Craniopharyngioma: how to deal with? *Romanian Neurosurgery*, 2014; XXI(1) In Press.
7. Kanno T. Craniopharyngioma. In: *Surgical techniques in brain tumor surgery*. Kanno T, Kiya N, Karagiozov K, Agrawal A, Kumar S, Kato Y, Sano H (eds). Neuron Publishing Co, Tokyo, 2007;181-196.

8. Sweet W. Craniopharyngiomas (with a note on Rathke's cleft or epithelial cyst and on suprasellar cyst). Operative neurosurgical techniques. New York: Grune & Stratton, 1988; 349–379.
9. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH: Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg*, 2005; 102:650–657.
10. Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm Res*, 2008; 69(4):193-202.