

# Klinička obilježja bolesnika s kraniofaringeomom

---

**Perić, Bruno**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:266518>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Bruno Perić**

**Klinička obilježja bolesnika s  
kraniofaringeomom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Darka Kaštelana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## **POPIS KRATICA:**

**CT** – kompjuterizirana tomografija

**MRI** – magnetska rezonancija

**CTNNB1** – eng. catenin  $\beta$  1

**BRAF** – eng. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

**REM** – eng. rapid eye movement

**NREM** – eng. non-rapid eye movement

**BMI** – eng. body mass index – indeks tjelesne mase

**GH** – eng. growth hormone

**rGH** – eng. recombinant growth hormon

**IGF-1** – eng. insulin-like growth factor 1

**IGFBP-3** – eng. IGF binding protein 3

**ACTH** – adrenokortikotropni hormon

**FSH** – folikulostimulirajući hormon

**LH** – luteinizirajući hormon

**TSH** – tireoidni stimulirajući hormon

**FT4** – tiroksin

**ADH** – antidiuretski hormon

**DI** – dijabetes insipidus

**AgRP** – eng. agouti-related protein

**CART** – eng. cocaine and amphetamine regulated transcript

**LDL** – eng. low-density lipoprotein

**HDL** – eng. high-density lipoprotein

**TCS** – eng. transcranial surgery

**EES** – eng. endoscopic endonasal surgery

**SRS** – eng. stereotactic radiosurgery

**FSRT** – eng. fractionated stereotactic radiotherapy

**IMRT** – eng. intensity-modulated radiotherapy

**IFN- $\alpha$**  – interferon  $\alpha$

**MEK** – eng. mitogen activated protein kinase

**EGFR** – eng. epidermal growth factor receptor

**VEGF** – eng. vascular endothelial growth factor

# SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMOLOGIJA.....	2
3. PATOLOGIJA.....	3
3.1. ADAMANTINOMATOZNI KRANIOFARINGEOM.....	3
3.2. PAPILARNI KRANIOFARINGEOM.....	4
4. KLINIČKA OBILJEŽJA.....	6
4.1. GLAVOBOLJA.....	6
4.2. POREMEĆAJI VIDA.....	7
4.3. POREMEĆAJI SPAVANJA.....	8
4.4. KOGNITIVNI POREMEĆAJI.....	10
4.5. ENDOKRINI POREMEĆAJI.....	10
4.5.1. Deficijencija hormona rasta.....	11
4.5.2. Deficijencija adrenokortikotropnog hormona.....	11
4.5.3. Deficijencija gonadotropnih hormona.....	12
4.5.4. Deficijencija tireotropnog hormona.....	13
4.5.5. Deficijencija oksitocina.....	13
4.5.6. Deficijencija antidiuretskog hormona.....	14
4.5.7. Hipotalamička pretilost.....	15
4.5.8. Metabolički sindrom.....	16
5. DIJAGNOSTIKA.....	17
6. LIJEČENJE.....	19
6.1. KIRURŠKO LIJEČENJE.....	19
6.1.1. Konvencionalni transkranijski pristup.....	20
6.1.2. Endoskopski endonazalni pristup.....	20
6.2. RADIOTERAPIJA.....	21
6.2.1. Stereotaktička radiokirurgija.....	21
6.2.2. Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta.....	22
6.2.3. Terapija protonskim snopom.....	23
6.2.4. Brahiterapija.....	23

6.3. KEMOTERAPIJA.....	24
6.4. CILJANA TERAPIJA.....	25
6.4.1. BRAF inhibitor.....	25
6.4.2. EGFR inhibitori.....	25
6.4.3. VEGFR inhibitori.....	25
ZAHVALE.....	27
LITERATURA.....	28
ŽIVOTOPIS.....	33

## **SAŽETAK**

### **Klinička obilježja bolesnika s kraniofaringeomom**

**Bruno Perić**

Kraniofaringeom je rijedak, benigni tumor mozga koji ima bimodalnu dobnu distribuciju, a najčešće se pojavljuje kod djece. Obično se pojavljuje u selarnoj ili paraselarnoj regiji. Možemo razlikovati adamantinomatozni tip kraniofaringeoma povezanog s mutacijom CTNNB1 gena i papilarni tip kraniofaringeoma s visokom prevalencijom mutacije BRAF V600 gena. Zbog svoje specifične lokalizacije, kraniofaringeom uzrokuje raznovrsne simptome od kojih su najčešći glavobolja, poremećaji vida, endokrini poremećaji te ostali neurološki poremećaji poput kognitivnih poremećaja ili poremećaja spavanja. Od vidnih simptoma, najčešće je smanjenje vidne oštine i poremećaji vidnog polja. S druge strane, endokrinološki se obično opaža panhipopituitarizam ili izolirani manjak hormona hipofize. Također, u ovih bolesnika česta je pojava hipotalamičke pretilosti i metaboličkog sindroma. Glavna slikovna metoda za dijagnostiku kraniofaringeoma je MRI, a od koristi može biti i CT. U dijagnostiku kraniofaringeoma je važno uključiti i endokrinološki i oftalmološki pregled. Rano otkrivanje simptoma uzrokovanih kraniofaringeomom te adekvatno liječenje može spriječiti razvoj ireverzibilnih posljedica te ostvariti bolju postoperativnu kvalitetu života pacijenta. Liječenje kraniofaringeoma se najčešće temelji na kirurškoj resekciji praćenoj radioterapijom, a sve više studija pokazuje korist upotrebe kemoterapeutika i ciljane terapije u svrhu liječenja ovih tumora. Unatoč tome što je stopa 5-godišnjeg preživljenja vrlo visoka, česte su postoperacijske komplikacije i pojava recidiva.

**KLJUČNE RIJEČI:** kraniofaringeom, klinička obilježja, liječenje



## **SUMMARY**

### **Clinical characteristics of patients with craniopharyngioma**

**Bruno Perić**

Craniopharyngioma is a rare, benign brain tumor that has a bimodal age distribution and most often occurs in children. It usually appears in the sellar or parasellar region. We can distinguish the adamantinomatous type of craniopharyngioma associated with CTNNB1 gene mutation and the papillary type of craniopharyngioma, with a high prevalence of BRAF V600 gene mutation. Due to its specific localization, craniopharyngioma causes a variety of symptoms, the most common of which are headache, visual disturbances, endocrine disorders and other neurological disorders such as cognitive disorders or sleep disorders. Among the visual symptoms, the most common is a decrease in visual acuity and visual field disturbances. On the other hand, endocrinologically, panhypopituitarism or isolated pituitary hormone deficiency is usually observed. Hypothalamic obesity and metabolic syndrome are also common in these patients. The main imaging method for craniopharyngioma diagnosis is MRI but CT can also be useful. In the diagnosis of craniopharyngioma, it is important to include endocrinological and ophthalmological examination. Early detection of symptoms caused by craniopharyngioma and adequate treatment can prevent the development of irreversible consequences and achieve a better postoperative quality of life for the patient. The treatment of craniopharyngioma is most often based on surgical resection followed by radiotherapy. More and more studies show the benefit of using chemotherapeutics and targeted therapy for the treatment of these tumors. Despite the fact that the 5-year survival rate is very high, postoperative complications and recurrence are common.

**KEY WORDS:** craniopharyngioma, clinical characteristics, treatment

## **1. UVOD**

Kraniofaringeom je rijedak, benigni tumor mozga koji može biti smješten u selarnoj i/ili paraselarnoj regiji. Ovaj tumor ima bimodalni oblik pojavljivanja s obzirom na dob. Najčešće se pojavljuje kod djece između 5 i 14 godina starosti, dok se kod odraslih pojavljuje od 50. do 74. godine života (1).

Kraniofaringeom je embrionalni tumor podrijetla Rathkeove vreće te ga možemo podijeliti na dva različita kliničkopatološka tipa: adamantinomatozni i papilarni. Iako je benigne naravi, kraniofaringeom ima sposobnost invazivnog širenja u okolne strukture, a zbog svoje specifične lokalizacije može uzrokovati različite simptome (1). Klinički se najčešće opažaju glavobolje, mučnina i povraćanje, poremećaji vida te endokrini poremećaji (2).

Od dijagnostičkih metoda koristi se CT za detekciju kalcifikacija i razlučivanje solidnih od mekih struktura te MRI za topografsku i strukturnu analizu tumorskih promjena. Kompletni oftalmološki pregled te laboratorijske pretrage razine hormona u krvi koriste se u dijagnostici sekundarnih poremećaja nastalih širenjem tumora ili kao postoperativna komplikacija (2).

Liječenje kraniofaringeoma je kompleksno zbog lokalizacije, invazivnosti te blizine osjetljivih struktura. Glavni terapijski modaliteti su kirurška resekcija i adjuvantna radioterapija, dok se uloga kemoterapije i ciljane terapije kraniofaringeoma još uvijek istražuje (2).

Prognoza ovisi o veličini, smještaju, patohistološkom tipu, kirurškoj tehnici te razini endokrine deficijencije tumora. Iako je stopa 5-godišnjeg preživljenja visoka, česta je pojava različitih komorbiditeta (2).

## **2. EPIDEMIOLOGIJA**

Kraniofaringeom je rijedak tumor koji predstavlja 1-3% svih tumora mozga te 5-10% svih tumora mozga u pedijatrijskoj populaciji(3). Ima incidenciju od 0.5-2 slučaja na milijun stanovnika, a može biti dijagnosticiran u bilo kojoj dobi(3). Kraniofaringeom pokazuje bimodalnu distribuciju s obzirom na dob s najvećom incidencijom u djece između 5 i 14 godina te odraslih između 50 i 74 godina starosti (1).

Papilarni tip kraniofaringeoma puno je rjeđi od adamantinomatозnog te predstavlja svega 5.5% kraniofaringeoma u osoba mlađih od 29 godina te otprilike 30% kraniofaringeoma u osoba starijih od 30 godina(4).

Nema dokazane razlike u incidenciji kraniofaringeoma među spolovima, a jedno američko istraživanje (4) je pokazalo veću učestalost ovih tumora među afroamerikancima (0.22; 95% CI: 0.21-0.23) u usporedbi s američkim bijelcima (0.15; 95% CL: 0.14-0.15) i Azijatima (0.14; 95% CI: 0.12-0.16). Također, geografski je najveća incidencija ovih tumora u Japanu i dijelovima Afrike(5).

Kraniofaringeomi često recidiviraju uz stopu od 50%. Unatoč tome što imaju veliku stopu preživljenja od čak 83-96%, jednako je česta pojava komorbiditeta zbog razvoja različitih simptoma koji nastaju kao posljedica rasta tumora ili operacijskog zahvata (1).

### **3. PATOLOGIJA**

Kraniofaringeomi su kompleksne, epitelne neoplazme koje se pojavljuju u selarnoj regiji duž zakržljalog kraniofaringealnog trakta. Razlikujemo adamantinomatozni i papilarni tip kraniofaringeoma. Iako ova dva tipa kraniofaringeoma dijele neka slična obilježja, predstavljaju kliničkopatološki zasebne lezije.

#### **3.1 ADAMANTINOMATOZNI KRANIOFARINGEOM**

Adamantinomatozni tip kraniofaringeoma je formiran od solidnih i cističnih komponenata, a može sadržavati fibrotična i hemoragična područja uz čest razvoj kalcifikacija. Ciste mogu biti uniseptalne ili multiseptalne te mogu sadržavati smeđu tekućinu (6).

Histološki, ovi tumori se sastoje od 3 sloja: perifernog palisadnog bazalnog sloja epitelnih stanica, agregata stielatnih stanica te pericističnih, skvamoznih stanica koje sadrže keratin koji ima tendenciju stvaranja kalcifikata (7). Osim hemoragičnih promjena uz odlaganje hemosiderina, ovi tumori mogu sadržavati nekrotični debris, upalne promjene, depozite kolesterola i glijalno reaktivno tkivo (8).

Adamantinomatozni kraniofaringeom pokazuje visoku prevalenciju mutacije CTNNB1 gena koji kodira  $\beta$ -katenin. Disrupcija sinteze  $\beta$ -katenina 1 i korelirajućeg WNT signalnog puta, utječe na tumorigenezu adamantinomatoznog kraniofaringeoma (9).

$\beta$ -katenin 1 je reguliran kompleksom koji se sastoji od tumorsupresorskog proteina APC, proteina Axin1 i Axin2 te fosfokinaza GSK3B i CK1. Nakon vezanja za navedeni kompleks,  $\beta$ -katenin 1 postaje fosforiliran na svojoj N-terminalnoj regiji kodiranoj egzonom 3. Mutacija navedenog egzona u CTNNB1 genu će stoga dovesti do pojačane aktivnosti  $\beta$ -katenina 1 inhibirajući njegovu fosforilaciju te posljedičnu razgradnju (10).

Osim stimulacije  $\beta$ -katenin/WNT puta, u ovih tumora je pojačana aktivacija širokog spektra signalnih puteva koji sudjeluju u proliferaciji, diferencijaciji i migraciji stanica. Jedan od takvih signalnih puteva je i Sonic hedgehog signalni put (9).

Glavna razvojna teorija kojom se objašnjava nastanak adamantinomatoznog kraniofaringeoma je embrionalna teorija (11). Naime, tijekom embriogeneze nastaje

Rathkeov divertikul iz bukofaringealne membrane. Daljnjim razvojem, Rathkeov divertikul invaginira te ascendentno migrira tvoreći Rathkeovu vreću. Stanice Rathkeove vreće proliferiraju u 5. tjednu gestacije ostajući povezane s krovom embrionalne usne šupljine faringohipofizealnim drškom. Navedeni produžetak Rathkeove vreće još se naziva i kraniofaringealnim duktusom koji obično involuira u 7. tjednu gestacije. Međutim, ako ne dođe do potpune involucije duktusa, ostatci ektodermalnih stanica mogu zaostati na bilo kojem dijelu migracijskog puta Rathkeove vreće potencirajući razvoj kraniofaringeoma (11).

### **3.2 PAPILARNI KRANIOFARINGEOM**

Papilarni kraniofaringeom se češće pojavljuje u odraslih (15-50%) s vrhom incidencije između 40 i 50 godina. Za razliku od adamantinomatозnog, ovaj tip kraniofaringeoma je dobro ograničen i manje agresivan zbog čega ima bolju prognozu (12).

Papilarni kraniofaringeomi su morfološki solidni tumori ili miješani tumori sa solidnim i cističnim komponentama. Sastoje se od skvamoznih stanica koje tvore pseudopapile unutar fibrozne, vaskularne strome. Za razliku od adamantinomatозnog kraniofaringeoma, papilarni tip nema bazalne palisadne stanice te je pojava kalcifikacija puno rjeđa (12).

Ovi tumori obilježeni su mutacijom BRAF-V600E gena koja se pojavljuje u 81-100% sekvenciranih papilarnih kraniofaringeoma (13).

Ova mutacija dovodi do zamjene glutaminske kiseline valinom te aktivacije MAPK/ERK signalnog puta koji ima važnu ulogu u proliferaciji i diferencijaciji stanica. Nedavne studije pokazale su djelotvornost BRAF inhibitora u liječenju papilarnog kraniofaringeoma. Također, korištenje značajki papilarnog kraniofaringeoma na MR-u u svrhu predviđanja prisutnosti BRAF-V600E mutacije pokazalo se kao visokospecifična i visokoosjetljiva dijagnostička metoda. Navedene karakteristike uključuju supraselarnu lokalizaciju tumora, sferični oblik i solidnu strukturu tumora uz homogeno uvećanje te zadebljani hipofizni držak. Ova saznanja su korisna kod odabira modaliteta liječenja te posljedično mogu dovesti do boljih postoperativnih ishoda (13,14).

Metaplastična teorija se često koristi prilikom opisivanja razvoja papilarnih kraniofaringeoma. Ova teorija govori o tome da metaplazija adenohipofiznih stanica dovodi do formiranja mreže diferenciranih skvamoznih stanica na hipofizi te nastanka papilarnog kraniofaringeoma (11). Iako se ovi tumori pojavljuju na istom mjestu kao i oni embrionalnog porijekla, metaplastičnu teoriju podupire otkriće mreže epitelnih stanica na pars tuberalisu hipofiznog drška u zdravih odraslih osoba te češće pojavljivanje epitelne mreže u starijih osoba što bi mogao biti razlog veće prevalencije ovog tipa kraniofaringeoma u odraslih (11).

## **4. KLINIČKA OBILJEŽJA**

Kraniofaringeom je benigni tumor koji ovisno o svojoj lokalizaciji, veličini i potencijalu za rast može uzrokovati različite simptome koje možemo podijeliti na neurološke, vidne te endokrine simptome. Pacijenti najčešće prijavljuju glavobolje često praćene mučninom i povraćanjem zbog porasta intrakranijalnog tlaka te slabovidnost i poremećaje vidnog polja, a od endokrinih poremećaja se najčešće zamjećuje povećanje tjelesne mase, zaostalost u rastu kod djece te hipogonadizam u odraslih (1).

Simptomi kraniofaringeoma često mogu biti blagi ili se u slučaju endokrinih poremećaja kao što je pretilost ili zaostajanje u rastu kod djece mogu previdjeti. Iz tog razloga je vrijeme od pojave prvih simptoma do dijagnoze obično dugo. Vrlo je važno odrediti težinu kliničke slike pacijenta kako bi se mogla odrediti adekvatna metoda liječenja koja bi minimizirala moguće postoperativne promjene i komplikacije u kliničkoj slici te osigurala bolju kvalitetu života pacijenta. Zbog varijabilnosti i širokog spektra simptoma, u procjeni kliničkog stanja pacijenta kao i liječenju je važno koristiti multidisciplinarni tim koji mora uključivati neurologa, neurokirurga, endokrinologa te oftalmologa (1,11).

### **4.1 GLAVOBOLJA**

Glavobolje su čest simptom kod pacijenata s tumorom mozga te ih se opaža u 50% djece i 60% odraslih, a obično se javljaju u prisutnosti drugih neuroloških simptoma (15).

Unatoč tome što se glavobolja kod tumora mozga češće manifestira u obliku tenzijske glavobolje, istraživanja pokazuju veću učestalost migrenoznog oblika glavobolje u bolesnika s kraniofaringeomom. To se objašnjava samom lokalizacijom tumora blizu struktura osjetljivih na bol, odnosno aktivacijom trigeminovaskularne kaskade (15).

Razvoj glavobolje ovisi o lokalizaciji i veličini tumora. Naime, povećanje tumorske mase dovodi do porasta intrakranijalnog tlaka, dok tumorskom kompresijom trećeg ventrikula nastaje opstruktivni hidrocefalus koji također dovodi do povišenog intrakranijalnog tlaka i posljedične glavobolje. Osim navedenoga, na razvoj glavobolje

utječe i njegova infiltracija u kavernozi sinus te zahvaćenost i oštećenje intrakranijalnih struktura koje induciraju bolne podražaje kao što su krvne žile, kranijalni živci te dura mater. Deformacija Willisovog kruga povezuje se s povećanom jačinom i učestalošću glavobolja, dok je kod kraniofaringeoma s izraženom cističnom komponentom čest uzrok glavobolje ruptura cističnih promjena i posljedična meningealna iritacija (15,16).

U većine pacijenata, glavobolje se mogu u potpunosti izliječiti kirurškom resekcijom tumora te radioterapijom. Radioterapija te korištenje Ommaya rezervoara povezani su s nižom prevalencijom glavobolja nakon liječenja zbog toga što potenciraju smanjenje veličine tumora i manju trakciju bazalnih struktura koje su osjetljive na bol. Unatoč tome, 25% pacijenata i dalje imaju povremene glavobolje (15).

## **4.2 POREMEĆAJI VIDA**

Aferentni vidni sustav jedna je od struktura koje su najčešće zahvaćene kod pacijenata s kraniofaringeomom uz klasičnu vidnu prezentaciju koja se očituje bitemporalnom hemianopsijom, inferiornom kvadrantopsijom i atrofijom optičkog živca (17).

Postoji nekoliko mehanizama oštećenja vida. Ono može nastati kompresijom tumora na bilo koji dio vidnog puta, najčešće u području hijazme, što dovodi do smanjenja vidne oštine i poremećaja vidnog polja. Također, oštećenje vidnog živca i posljedični gubitak vida mogu biti uzrokovani papilarnim edemom nastalim zbog povećanja intrakranijalnog tlaka rastom tumora ili razvojem hidrocefalusa. Osim navedenoga, gubitak vida može biti jedna od komplikacija kirurškog liječenja tumora, a može se očitovati i godinu dana postoperativno (18,19).

Istraživanja pokazuju da su poremećaji vida kod pacijenata s kraniofaringeomom vrlo česti uz prevalenciju od 65-82% (19).

Najčešći simptomi povezani s vidom su smanjenje vidne oštine te poremećaji vidnog polja. Od ostalih, rjeđih simptoma, fundoskopski se najčešće opaža prisutnost papilarnog edema te atrofija optičkog živca dok se prilikom ortoptičkog testiranja najčešće dijagnosticiraju poremećaji poput diplopije, strabizma ili nistagmusa (18).



Kada govorimo o poremećajima vida kod djece, prepoznavanje vidnih simptoma dolazi kasnije, nego u odraslih zbog toga što su djeca manje sposobna zamijetiti i javiti simptome. Zbog toga je potrebno pažljivo obratiti pozornost na ove simptome te obaviti temeljiti oftalmološki pregled kada je u pitanju pedijatrijska populacija s obzirom da rano otkrivanje i liječenje poremećaja vida dovodi do veće šanse za potpuni oporavak (17,18).

Prilikom dijagnoze samog tumora, potrebno je uvijek provesti temeljitu oftalmološku dijagnostiku koja mora uključivati testiranje vidne oštine i vidnog polja, ispitivanje zjeničnih refleksa, testiranje kolornog vida i osjetljivosti na svjetlo te fundoskopski pregled (17,18).

Oštećenje vida, odnosno vidnih živčanih puteva može teško narušiti kvalitetu života pacijenta, odnosno smanjiti djetetovo sazrijevanje i mogućnost edukacije te ograničiti radnu sposobnost odraslih (18).

#### **4.3 POREMEĆAJI SPAVANJA**

Hipotalamus ima ključnu ulogu u regulaciji endokrinog i autonomnog živčanog sustava, kontroli gladi i žeđi, termoregulaciji te kontroli cirkadijalnog ritma, a njegova zahvaćenost lokalnim širenjem kraniofaringeoma može dovesti do poremećaja spavanja (20).

Otpriblike 70% pacijenata s kraniofaringeomom javlja neki oblik poremećaja spavanja. Najčešće opaženi poremećaji su promjene cirkadijalnog ritma, dnevna pospanost, poremećaji disanja povezani sa spavanjem kao što je opstruktivna apneja u snu te centralna hipersomnija uz sekundarnu narkolepsiju (21,22).

Patogeneza poremećaja spavanja je multifaktorijalna, a uključuje hipotalamičku pretilost, oštećenje hipotalamičkih jezgara koje reguliraju san, budnost i cirkadijalni ritam, disfunkciju faringelanih i respiratornih mišića, suboptimalno endokrinološko liječenje, umor i psihosocijalne poremećaje (23).

Glavni rizični faktor za razvoj ovih poremećaja je hipotalamički sindrom koji može nastati oštećenjem hipotalamusa rastom tumora ili kao komplikacija kirurškog ili radiološkog liječenja, a najčešće je praćen neuroendokrinom disfunkcijom, pretilošću i sekundarnim metaboličkim poremećajima (22).

Suprahijzamska jezgra hipotalamusa nalazi se na neuralnom putu koji kontrolira noćnu sekreciju melatonina, a sastoji se od 20.000 neurona i glija stanica koje mijenjaju svoju aktivnost ovisno o količini svjetlosti. Iz tog razloga, oštećenje suprahijzamske jezgre dovodi do neusklađenosti unutaršnjeg i vanjskog svjetlosnog ritma te niskih razina noćnog melatonina što se povezuje sa pojavom dnevne pospanosti te abnormalnim cirkadijalnim ritmom (22).

Većina pacijenata s kraniofaringeomom imaju večernji kronotip koji dugoročno ima negativan utjecaj na zdravlje uzrokujući različite poremećaje metabolizma te povećanje tjelesne mase (24).

S druge strane, oštećenje lateralnog hipotalamusa te ventrolateralnog i medijalnog preoptičkog područja može oštetiti hipokretinske neurone koji luče hipokretine oreksine čija je glavna uloga održavanje budnosti. Gubitkom navedenih neurona nastaje disregulacija REM sna uz izraženu dnevnu pospanost te nagli prijelazi iz NREM u REM fazu sna što dovodi do sekundarne narkolepsije. Iako se kod supraselarnih tumora pojavljuju rjeđe, dodatne manifestacije sekundarne narkolepsije su katapleksija, halucinacije te paraliza sna (25).

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem najčešći su poremećaji spavanja kod djece i adolescenata te imaju visoku prevalenciju kod odraslih, a učestalost im raste starenjem te porastom indeksa tjelesne mase (BMI). Pacijenti s kraniofaringeomom imaju povećani rizik od razvoja hipotalamičke pretilosti, a samim time i ovih poremećaja (26,27).

Dijagnostika ovih poremećaja se temelji na polisomnografiji, a liječenje se može temeljiti na neurokirurškim metodama, promjeni stila života, hormonskoj nadomjesnoj terapiji ili centralnim stimulansima koji su osim na poremećaje spavanja, usmjereni i na liječenje hipotalamičke pretilosti (22).

Poremećaji spavanja kod pacijenata s kraniofaringeomom jedan su od najzanimljivijih simptoma te često ostaju nedijagnosticirani i neliječeni unatoč tome što su rizičan faktor za različite bolesti. Ovi poremećaji mogu povećati rizik od kardiorespiratornih i kardiovaskularnih bolesti, mogu značajno smanjiti kvalitetu života pacijenata te imati veliku ulogu u dugoročno povećanoj smrtnosti kod pacijenata s kraniofaringeomom (22).

#### **4.4 KOGNITIVNI POREMEĆAJI**

Hipotalamus sudjeluje u kontroli socijalno-bihevioralnih obrazaca, a navedenu ulogu ostvaruje preko jakih, bilateralnih veza sa kortikalnim i subkortikalnim limbičkim sustavom, uključujući orbitofrontalni korteks, cingulum, insulu, hipokampus, ventralni strijatum, amigdalnu i jezgre talamusa. Zbog povezanosti navedenih struktura, oštećenja hipotalamusa kod bolesnika s kraniofaringeomom mogu utjecati i na prethodno nabrojane strukture te uzrokovati kognitivne poremećaje (28,29).

Osim toga, hidrocefalus nastao kao posljedica širenja tumora u treću moždanu komoru može uzrokovati oštećenja periventrikularnog moždanog tkiva, uključujući i tkiva zadužena za socijalno-bihevioralno funkcioniranje (29).

Osim oštećenja hipotalamusa i njegovih veza s limbičkim sustavom, kognitivne poremećaje uzrokuje i manjak oksitocina. Oksitocin se sintetizira u paraventrikularnim jezgrama, a neuroni tih jezgara se projiciraju do različitih limbičkih struktura koje sadrže visoke koncentracije oksitocinskih receptora. Vezanjem za receptore, oksitocin modulira socijalno-bihevioralne obrasce ponašanja zbog čega njegov manjak može uzrokovati socijalne i kognitivne deficite (30).

U kognitivnom statusu najčešće se uočavaju poteškoće učenja i epizodičkog pamćenja, a na socijalnom i emocionalnom planu učestala je pojava depresije i anksioznosti, agresije i iritabilnosti, čestih promjena raspoloženja te socijalnog izopćenja. Ostali simptomi koji mogu imati indirektan negativan utjecaj na psihosocijalno funkcioniranje ovih pacijenata su oštećenja vida, hipotalamička pretilost te ostali endokrini poremećaji (29).

#### **4.5 ENDOKRINI POREMEĆAJI**

Kod pacijenata s kraniofaringeomom često se može pronaći disfunkcija hipotalamičko-hipofizne osi. Simptomi disfunkcije pojavljuju se u 65-92% pacijenata uz veću prevalenciju kod djece, nego kod odraslih (31). Disfunkcija se može očitovati deficijencijom hormona rasta, centralnim hipotireoidizmom, hipogonadizmom, adrenokortikalnom insuficijencijom, preuranjenim pubertetom, hiperprolaktinemijom, centralnim dijabetesom insipidusom te hipotalamičkom pretilošću. Manjak bilo kojeg od spomenutih hormona povezujemo s dugoročno lošijom kvalitetom života (31,32).

Endokrina disfunkcija u pacijenata s kraniofaringeomom često nastaje u perioperativnom i ranom postoperativnom periodu s obzirom da tijekom kirurške resekcije dolazi do oštećenja osjetljivih živčanih vlakana u dršku hipofize. Najčešće dolazi do izražene deficijencije hormona rasta, hipotireoidizma i adrenokortikalne disfunkcije. Parcijalna resekcija kao i transsfenoidalni pristup ostavljaju manje posljedice na hipotalamičko-hipofiznu os za razliku od totalne, subtotalne resekcije te kraniotomije. Iako se kraniofaringeomi nerijetko liječe radioterapijom i kemoterapijom, pituitarna disfunkcija jedna je od najčešćih komplikacija ovih terapijskih metoda (31).

S obzirom da su endokrini simptomi zbog sporog rasta tumora u početku suptilni, kraniofaringeom se obično dijagnosticira tek nakon pojave neuroloških simptoma. Usprkos tome, rano dijagnosticiranje hormonalne deficijencije je važno zbog toga što može poboljšati ishod endokrinološkog liječenja (32).

#### **4.5.1 Deficijencija hormona rasta**

Hormon rasta (GH) je peptidni hormon koji luči adenohipofiza, a uključen je u različite fiziološke procese kao što su rast kostiju i organa, razgradnju masti, homeostazu kalcija i regulaciju tjelesne težine. Deficijencija hormona rasta je češća kod djece s kraniofaringeomom (62%), nego u odraslih pacijenata (38%) (31).

Kod djece se najčešće očituje poremećajem rasta koji dovodi do patuljastog rasta te pogoršanja kvalitete života (33), a kod odraslih povećanjem masnog tkiva, smanjenjem mišićne mase te smanjenjem energije (34).

Dijagnostički se obično određuje razina IGF-1 i IGFBP-3 u krvi te se provode stimulacijski testovi za oslobađanje hormona rasta kao što je test tolerancije na inzulin. Potrebna je hormonska nadomjesna terapija u obliku rekombinantnog hormona rasta (rGH) u početnoj dozi od 0.01-0.03 mg/dan (35).

#### **4.5.2 Deficijencija adrenokortikotropnog hormona**

Adrenokortikotropni hormon (ACTH) je peptidni hormon adenohipofize koji potiče lučenje adrenokortikalnih glukokortikoida. Poremećaj hipotalamo-hipofizno-

adrenokortikalne osi možemo pronaći u 54% djece i 33% odraslih osoba s kraniofaringeomom, a dovodi do gubitka na tjelesnoj težini te otežanog dobivanja na težini, hipoglikemije, mučnine te manjka energije i povećanog umora. Također, jedan od čestih znakova adrenalne insuficijencije je simptomatska sekundarna hiponatrijemija (31).

Sekundarna adrenalna insuficijencija se dijagnosticira određivanjem sniženih razina ACTH i kortizola u krvi te ACTH stimulacijskim testovima. Liječenje se provodi hormonskom nadomjesnom terapijom hidrokortizonom u dozi od 15-20 mg/dan (36).

Važno je pravilno odrediti terapiju zbog toga što prevelika i premala doza mogu imati izražene nuspojave. Niže doze povećavaju rizik od adrenalne krize, a više doze povećavaju rizik za razvoj osteoporoze, pretilosti i intolerancije na glukozu. Također, terapija hidrokortizonom u dozi većoj od 25 mg/dan povezana je s povećanim mortalitetom što se objašnjava prisutnošću visokih razina ukupnog kolesterola, triglicerida i glikoziliranog hemoglobina tijekom primjene ove terapije (37).

#### **4.5.3 Deficijencija gonadotropnih hormona**

Simptomatski manjak gonadotropnih hormona najrjeđi je hormonalni manjak u djece s kraniofaringeomom te se pojavljuje u 41% slučajeva, a očituje se simptomima zakašnjelog puberteta (31). U odraslih su simptomi manjka gonadotropnih hormona češći (48%), a najčešće se očituju poremećajima menstrualnog ciklusa, ovulacije i seksualne funkcije. Kod ovih pacijenata pojavljuje se i gubitak sekundarnih spolnih obilježja (31).

Osim navedenoga, manjak spolnih hormona dovodi do smanjene gustoće kostiju te njihove povećane lomljivosti kod žena (38). Također, hipopituitarizam je povezan s učestalijim komplikacijama trudnoće kao što su pobačaj, anemija, preeklampsija i eklampsija, abrupcija placente, prijevremeni porod i postpartalno krvarenje. Iako su trudnoće pacijentica s kraniofaringeomom rijetke nakon operacije, nisu uočene značajne komplikacije trudnoće u odnosu na zdrave trudnice (39).

Dijagnoza ovog poremećaja se utvrđuje sniženom razinom testosterona te abnormalnim razinama FSH, LH i prolaktina u krvi odraslih muškaraca te sniženim

estradiolom, normalnim ili sniženim FSH i LH te abnormalnim prolaktinom u krvi žena. Kod djece su smanjene razine FSH i LH u krvi (31).

Liječenje odraslih muškaraca se temelji na nadomjesnoj terapiji testosteronom koja se može primjenjivati intramuskularno, peroralno ili transdermalno u fiksnoj dozi, dok se kod dječaka injekcije testosterona započinju davati s na početku puberteta u minimalnoj dozi uz povećanje doze svakih 6-12 mjeseci (40).

Kod žena se u terapiji mogu koristiti gestageni, estrogeni ili kombinirano nadomjesno liječenje, dok se kod djevojčica prilikom indukcije puberteta liječenje započinje estrogenima uz povećanje doze svakih 6 mjeseci (41).

#### **4.5.4 Deficijencija tireotropnog hormona**

Centralni hipotiroidizam je čest kod pacijenata s kraniofaringeomom. Očituje se u 60% djece i 56% odraslih. Najčešće se može zamijetiti osjetljivost na hladnoću, konstipacija, suha koža, rijetka i lomljiva kosa, povećanje tjelesne težine, manjak energije uz učestali umor te bradikardija (31).

Dugoročni manjak ovih hormona negativno utječe na kardiovaskularni sustav te metabolizam kostiju i masti. Posljedično se pogoršava kvaliteta života te raste smrtnost ovih pacijenata (42).

Centralni hipotiroidizam obilježava snižena razina slobodnog tiroksina (FT4) uz normalnu ili sniženu razinu tireotropina (TSH). Liječenje se započinje levotiroksinom u dozi od 50-125 mcg/dan (43).

#### **4.5.5 Deficijencija oksitocina**

Oksitocin je hormon neurohipofize koji se sintetizira u paraventrikularnoj i supraoptičkoj jezgri hipotalamusa. Ima glavnu ulogu prilikom porođaja i dojenja, a ima funkciju u procesima pamćenja, socijalizacije, izražavanju emocija i redukciji stresa. Kod pacijenata s kraniofaringeomom, manjak ovog hormona dovodi do neurobiheviornalne, socijalne i emocionalne zakirutosti te smanjene produktivnosti u školi ili na poslu i posljedičnog smanjenja kvalitete života pacijenta. Ovaj deficit se

obično pojavljuje postoperativno, a moguće terapijsko rješenje je hormonska suplementacija (31).

#### **4.5.6 Deficijencija antidiuretskog hormona**

Antidiuretski hormon (ADH) je peptidni hormon koji se sintetizira u hipotalamusu i luči u neurohipofizu kao odgovor na porast osmotskog tlaka u plazmi. Kada dođe do djelomičnog ili potpunog manjka ovog hormona, nastaje centralni dijabetes insipidus (DI) koji se pojavljuje u 61% pacijenata, od čega u 14-18% slučajeva preoperativno i 80-93% slučajeva postoperativno (44).

Zbog smanjenog lučenja ADH, dolazi do značajnog gubitka elektrolita te disbalansa tekućine i elektrolita što dovodi do povećane osmolarnosti plazme i hipernatrijemije. Dijagnostički kriteriji za centralni dijabetes insipidus su diureza veća od 2mL/kg/h ili više od 2.5-3 L u 24h te gustoća urina manja od 1.005. U slučaju da su uz oštećenje hipotalamičkih jezgara kod pacijenata s kraniofaringeomom često oštećeni i osmoreceptori, nastaje varijanta DI koju nazivamo adipsičnim dijabetesom insipidusom. Zbog izostanka žeđi i smanjene nadoknade tekućine, pogoršava se hipernatrijemija i moguće su teže komplikacije (44). Hipernatrijemija i hiperosmolarnost u centralnom DI dovode do atrofije neurona, slabosti mišića, rabdomiolize, smanjenje srčane kontraktilnosti te smanjene sposobnosti iskorištavanja glukoze što dovodi do povećane smrtnosti ovih pacijenata (45).

Komplikacije adipsičnog dijabetesa insipidusa su venska tromboembolija (13%), opstruktivna apneja u snu (50%) te pretilost (20-46%) (44).

Liječenje uključuje terapiju dezmopresinom te edukaciju pacijenta o važnosti nadoknade tekućine. Pacijenta bi trebalo savjetovati da unosi minimalno 2 L tekućine dnevno ovisno o klimi, tjelesnoj aktivnosti, promjenama tjelesne težine i potencijalnim infekcijama. Preoperativno davanje profilaktičke terapije antidiuretskim hormonom smanjuje incidenciju dijabetesa insipidusa (46).

#### 4.5.7 Hipotalamička pretilost

Mediobazalne jezgre hipotalamusa vode glavnu ulogu u homeostazi energije i regulaciji apetita i zaliha masti u masnom tkivu. Glavna jezgra koja regulira apetit je arkuatna jezgra u kojoj se nalaze oreksigenični neuroni koji luče neuropeptid Y i AgRP te anoreksigenični neuroni koji luče proopiomelanokortin i CART, a njihovo lučenje je potaknuto metaboličkim hormonima kao što su leptin, grelin i inzulin. Iz tog razloga, oštećenje navedenih jezgara širenjem kraniofaringeoma dovodi do povećanja koncentracije leptina i grelina u krvi te sekundarnog povećanja tjelesne mase (47).

Hipotalamička pretilost pojavit će se u 50% pacijenata s kraniofaringeomom, a 20% će biti pretilo pri dijagnozi ovog tumora. Rizični faktori koji povećavaju vjerojatnost pojave ovog oblika pretilosti su adamantinomatozni tip i veličina tumora, obiteljska predispozicija, razina zahvaćenosti hipotalamusa, veći preoperativni BMI i radikalna resekcija tumora. Prevalencija hipotalamičke pretilosti je veća postoperativno, a drastično dobivanje na težini očituje se i do 3 godine nakon operacije (47).

Jedan od uzroka pretilosti može biti smanjena fizička aktivnost, manja potrošnja energije i smanjeni bazalni metabolizam koji su uzrokovani smanjenim tonusom simpatikusa koji nastaje kao posljedica oštećenja hipotalamusa (47).

Također, endokrina disfunkcija može biti faktor koji uzrokuje hipotalamičku pretilost s naglaskom na utjecaj deficijencije hormona rasta i hipotireoidizma. Osim toga, hipogonadotropni hipogonadizam može uzrokovati manjak energije i smanjenu tjelesnu aktivnost što posljedično može dovesti do pretilosti (48).

S obzirom da hipotalamus regulira san i budnost, poremećaji sna kao što je hipersomnija, sekundarna narkolepsija i opstruktivna apneja mogu dovesti do smanjenja potrošnje energije i dnevne somnolencije. Takvi pacijenti su rizična skupina za razvoj pretilosti (47).

Osim poremećajima spavanja, smanjena fizička aktivnost i posljedična pretilost može biti uzrokovana i različitim neurološkim sekvelama kao što je epilepsija, oštećenje kranijalnih živaca ili cerebrovaskularni inzult (49).

Trenutna terapija hipotalamičke pretilosti bazira se na pravilnoj prehrani, fizičkoj aktivnosti i farmakoterapiji. Od lijekova se danas koriste andidijabetici, hormonska



nadomjesna terapija, oktreotid i inhibitori metionin aminopeptidaze 2, a trenutno se istražuje korist intranazalnog oksitocina i ciljane terapije (47).

#### **4.5.8 Metabolički sindrom**

Metabolički sindrom ima puno veću prevalenciju kod bolesnika s kraniofaringeomom, nego kod opće populacije, a povezan je s pretilošću koja utječe na metabolizam te smanjuje kvalitetu i očekivano trajanje života. Ovaj sindrom je karakteriziran abdominalnom pretilošću, hipertenzijom, hiperglikemijom, hipertrigliceridemijom, povećanom razinom ukupnog kolesterola i LDL-a te smanjenom razinom HDL-a. Zbog svega navedenoga, pacijenti s kraniofaringeomom imaju povećan kardiometabolički rizik što utječe na veću prevalenciju kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 (50).

## **5. DIJAGNOSTIKA**

MRI je glavna slikovna metoda u dijagnostici patoloških procesa hipofize. Oslanja se na T1 snimku u sagitalnoj i koronalnoj ravnini, prije i nakon primjene kontrasta.

Kontrast prikazuje vaskularne strukture kao što su hipofiza i kavernozi sinusi dok se optička hijazma i hipotalamus ne prikazuju. T2 sekvence daju dodatne informacije koje mogu biti korisne u određenim slučajevima. CT nije metoda izbora zbog toga što ne prikazuje meka tkiva jednako dobro kao i MRI, ali može biti korisna u slučaju da nemamo pristup MRI-u te ako su prisutne kalcifikacije u tumorskom ili peritumorskom tkivu (51).

Izgled i veličina hipofize se mijenja tijekom života. Odmah nakon rođenja je globularnog oblika te pokazuje jak signal na T1 slikama, a već sa 6 tjedana starosti, navedeni signal u adenohipofizi nestaje te ona postaje slična tkivu mozga. Neurohipofiza zadržava jak signal te ju na taj način možemo razlikovati od adenohipofize (51).

Hipofiza je u prosjeku visoka 3-8 mm, ali je generalno veća kod žena, nego u muškaraca. Ima sklonost hipertrofiji tijekom adolescencije, a kod žena je specifična pojava hipertrofije u 6. desetljeću života te tijekom trudnoće kada su promjene najizraženije (51).

Kod djece se najčešće susreće adamantinomatozni tip kraniofaringeoma koji može imati solidne i cistične komponente te kalcifikate koji se najbolje vide na CT-u. Na T1 prikazu obično ima lobularni, hiperintenzivni, cistični izgled. Cistične komponente obično sadrže tekućinu visoke koncentracije kolesterola, proteina i skvamoznih stanica što im daje jak signal na T1 prikazu. Ovisno o njihovom sadržaju, ciste mogu imati varijabilan signal na T1 prikazima. Za razliku od cista, solidne komponente se najbolje mogu raspoznati prilikom primjene kontrasta. Ovaj histološki tip kraniofaringeoma često adherira na okolne strukture, nema ograničene rubove te se teško može kirurški resekirati (52,53).

Kod odraslih je češći papilarni histološki tip kraniofaringeoma, nego kod djece. Morfološki može biti isključivo solidne ili miješane strukture, a na T1 prikazu ima sferični, hipointenzivni, solidni izgled s cistama. Obično ne sadrže kalcifikate te rjeđe lokalno infiltriraju (52,53).

Unatoč navedenim razlikama, slikovne metode ne mogu sa sigurnošću raspoznati tip kraniofaringeoma, već isključivo mogu detektirati veličinu i smještaj supraselarne mase te morfološki razlikovati solidne i cistične komponente tumora.

## **6. LIJEČENJE**

U liječenju kraniofaringeoma sudjeluje multidisciplinarni tim koji mora uključivati neurologa, neurokirurga, endokrinologa te oftalmologa. Glavni modalitet liječenja je kirurška resekcija uz adjuvantnu radioterapiju, dok se korist kemoterapije i ciljane terapije još uvijek istražuje.

### **6.1 KIRURŠKO LIJEČENJE**

Danas je zlatni standard u liječenju kraniofaringeoma kirurška resekcija praćena radioterapijom. Osim uklanjanja tumora i posljedičnog povlačenja simptoma, kirurškom resekcijom može se dobiti i tkivo za histološku analizu. Iako je cilj liječenja totalna resekcija tumora, opširnost kirurškog zahvata ovisi o veličini tumora te njegovoj infiltraciji okolnih neuralnih i vaskularnih struktura kako bi se izbjegle postoperativne komplikacije i pojava recidiva. Adheriranje tumora na neurovaskularne strukture, optički živac i hipotalamus te posljedično perioperativno oštećenje navedenih struktura može dovesti do oštećenja vida, hipotalamičke disfunkcije i smrti od cerebrovaskularnog infarkta. Zbog toga se u određenim slučajevima preferira subtotalna resekcija s obzirom da u 90% slučajeva nema progresije bolesti nakon perioda od 5 godina te je manja učestalost pojave komorbiditeta, nego kod totalne resekcije (54).

Kod zahvaćenosti hipofize, kirurški pristup ovisi o tome je li tumor infiltrirao držak žlijezde. U slučaju da u dršku postoje tumorske stanice, poželjna je totalna resekcija tumora, a u slučaju da tumor nije infiltrirao držak, indicirana je prezervacija istog kako bi se smanjila postoperativna endokrina disfunkcija (54,55).

Zbog svega navedenoga, moderni kirurški pristupi u liječenju kraniofaringeoma fokusiraju se na sigurnost i minimalnu invazivnost pristupa u svrhu očuvanja optičkog živca i hipotalamusa (55). Neke grupe predlažu subtotalnu resekciju uz adjuvantnu radioterapiju kao zlatni standard s obzirom da navedena metoda pokazuje slične rezultate kao i totalna resekcija (56).

### **6.1.1 Konvencionalni transkranijski pristup**

Transkranijalna kirurgija (TCS) je tip kraniotomije koja uključuje otvaranje kranijalnih koštanih režnjeva, a koristi se kao metoda u liječenju teško pristupačnih i velikih tumora. Ova metoda preferirana je u liječenju supraselarnih kraniofaringeoma i velikih supraselarnih kraniofaringeoma koji infiltriraju hipotalamus i treću moždanu komoru. Najčešći transkranijalni pristupi u liječenju kraniofaringeoma su transsfenoidalni, unilateralni subfrontalni/bifrontalni transbazalni, interhemisferični, pterionalni-frontotemporalni, modificirani orbitozigomatični te posteriorni transpetrosalni pristup (57).

Iako navedeni otvoreni pristupi omogućuju veću pokretljivost, nužna je retrakcija mozga oko hijazme i okolnih vaskularnih struktura. Također, ograničen je pristup ispod hijazme i iza selle turcice u interpedunkularne ciste (55)

Istraživanja pokazuju da TCS ima više postoperativnih komplikacija od novijih endonazalnih endoskopskih tehnika te je kod ovog pristupa češća ponovna pojava tumora te perioperativna smrt (54,57).

### **6.1.2 Endoskopski endonazalni pristup**

Endoskopska transsfenoidalna kirurgija (EES) glavna je mikrokirurška, endoskopska opcija kod resekcije intraselarnih i paraselarnih tumora kroz sfenoidni sinus, a posebno kad je prisutno povećanje dna selle turcice. Za razliku od transkranijalnog pristupa, ovom metodom se lako može pristupiti selarnoj i paraselrnoj regiji te vizualizirati optički živac, hijazmu i pituitarni drzak uz minimalnu retrakciju mozga (58).

U slučaju lateralnog ili posteriornog širenja kraniofaringeoma, endonazalnim pristupom nije moguće vizualizirati tumor te ga u potpunosti ukloniti. Također, invazija tumora u hipotalamus ili kavernozi sinus komplicira resekciju i povećava smrtnost. Zbog svega navedenoga, postoji potreba za primjenom proširene endoskopske endonazalne kirurgije (EEES), a od koristi može biti i istovremena upotreba endoskopskih i mikroskopskih metoda radi bolje vizualizacije i zaštite neurovaskularnih struktura (58).

EES se povezuje sa boljim vidnim ishodom i manjom učestalošću dijabetesa insipidusa u odnosu na transkranijalni pristup (54,57). S druge strane, zabilježen je povećani rizik od curenja cerebrospinalne tekućine, iako novija istraživanja pokazuju da poboljšane tehnike rekonstrukcije dna baze lubanje te korištenje vaskularnih nazoseptalnih reznjeva smanjuje navedeni rizik (55).

Unazad zadnjih desetak godina, endoskopski endonazalni pristup postaje sve važniji u liječenju intrakranijalnih tumora te danas ima sve više novih dokaza o prednostima primjene navedenog pristupa za uklanjanje kraniofaringeoma.

## **6.2 RADIOTERAPIJA**

Radioterapija predstavlja modalitet liječenja kraniofaringeoma koji se najčešće primjenjuje kao adjuvantna terapija nakon djelomične kirurške resekcije tumora. Kombinacijom radioterapije i kirurških metoda se postiže stopa 10-godišnjeg preživljenja bez recidiva od 90% za razliku od liječenja totalnom resekcijom (81%) i subtotalnom resekcijom (42%). Subtotalna resekcija uz adjuvantnu radioterapiju je zato metoda izbora u slučajevima kada se ne može učiniti totalna resekcija zbog visokog rizika od perioperativnih komplikacija koje uključuju oštećenje optičkog živca i hipotalamusa. Istraživanja ne pokazuju razliku u lokalnoj kontroli tumora i preživljenju između ova dva pristupa (54,55).

Važno je naglasiti da su cistične komponente kraniofaringeoma rezistentne na radioterapiju te je potrebno provesti stereotaktičku ili neuroendoskopsku drenažu tumora prije primjene radijacijske terapije (55).

Tradicionalno se u liječenju kraniofaringeoma koristila konvecionalna radioterapija vanjskim snopom X-zraka što nije idealno zbog opsežnog ozračivanja okolnog zdravog tkiva. Zato je danas stereotaktička radiokirurgija metoda izbora jer štedi optički put, hipotalamus, hipofizu i cerebralnu vaskulaturu (55).

### **6.2.1 Stereotaktička radiokirurgija**

Stereotaktička radiokirurgija (SRS) je neinvazivna radioterapijska metoda koja koristi konvergentne snopove visokoenergetskih x-zraka, gama-zraka ili protona u svrhu

destrukcije tumorskog tkiva pomoću jedne radijacijske doze. Višestruki snopovi koji se sijeku omogućuju isporuku visokih terapijskih doza uz poštedu okolnog zdravog tkiva. U novije vrijeme došlo je do porasta preciznosti ove metode zbog korištenja MRI i CT-a u svrhu lokalizacije tumora te povećanja broja snopova što je smanjilo izloženost zdravog tkiva mozga zračenju (54).

Najčešća indikacija za korištenje ovog modaliteta radioterapije su tumori manji od 3 cm zbog njihove brze reakcije na terapijsku dozu (59).

SRS se obično primjenjuje zajedno sa suptotalnom resekcijom, ali se može biti koristiti i samostalno kao primarni tretman recidiva kraniofaringeoma nakon totalne resekcije s obzirom da u tom slučaju ponovna operacija nosi visok rizik od morbiditeta i smrti (54).

Upotreba SRS-a može biti limitirana zbog blizine tumora optičkoj hijazmi. Naime, hijazma je osjetljivija na zračenje od okolnih struktura te može primiti svega 8-10 Gy u jednoj dozi prije nego se razvije optička neuropatija. Iz tog razloga je SRS indicirana samo onda kada je tumor udaljen minimalno 3-5 mm od hijazme (60).

Frakcionirana stereotaktička radioterapija (FSRT) koristi iste stereotaktičke metode kao i SRS, ali se u ovom slučaju zračenje isporučuje u više frakcija. Ovaj modalitet se može koristiti kao primarna terapija ili kao adjuvantna terapija nakon totalne ili parcijalne resekcije, a od značaja je velika tolerancija optičke hijazme na zračenje od 54 Gy/30 frakcija. FSRT se u usporedbi sa SRS-om očituje manjom razinom toksičnih nuspojava. Vjerojatni razlog tome je minimalni volumen ozračenog tkiva (54).

Pri odabiru između SRS-a i FSRT-a, ključnu ulogu ima doza zračenja potrebna za uništenje tumorskog tkiva, veličina i lokalizacija tumora te volumen zdravog tkiva koji će biti ozračen.

### **6.2.2 Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta**

Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) koristi fotonske i protonske snopove u svrhu ozračivanja tumorskog tkiva. Prednost ovog modaliteta je mogućnost manipulacije snopovima, mogućnost promjene mete zračenja tijekom tretmana, mogućnost redukcije intenziteta zračenja te smanjeno ozračivanje zdravog

tkiva oko tumora. Zato je ovaj modalitet radioterapije indiciran za liječenje kraniofaringeoma smještenih blizu kritičnih struktura. Klinički ishodi su mu slični drugim oblicima radioterapije kao što je stereotaktička kirurgija. Unatoč tome što pokazuje dugoročnu toksičnost, IMRT bi mogao imati ulogu u smanjenju postradijacijskih komplikacija liječenja kraniofaringeoma (54).

### **6.2.3 Terapija protonskim snopom**

Terapija protonskim snopom je napredna radioterapijska metoda koja koristi linearni akcelerator za generiranje protonskih snopova koji pokazuju manji kut raspršenja, oštriju distribucijsku dozu te minimalnu radijacijsku dozu na zdravom tkivu (54).

Teoretska prednost terapije protonskim snopom pred fotonskom terapijom je u tome što protoni ispuštaju energiju na definiranom mjestu na svojoj putanji čime se reducira oštećenje zdravog tkiva ispred i iza tumora. Zbog toga se protonski snop često koristi u liječenju pedijatrijskih kraniofaringeoma gdje pokazuje odličnu kontrolu tumora i minimalnu akutnu toksičnost (61). Ovaj modalitet radioterapije dovodi do redukcije volumena ozračenog moždanog tkiva te boljih kliničkih ishoda u odnosu na fotonsku terapiju (62).

### **6.2.4 Brahiterapija**

Brahiterapija se odnosi na direktno umetanje radioaktivnog materijala u tumorsko tkivo u svrhu kontrole rasta tumora te odgode primjene agresivnijih metoda kao što su resekcija ili radioterapija. Brahiterapijom se može usporiti rast tumora pa čak dovesti do potpune regresije tumora (63). Indikacija za brahiterapiju je kraniofaringeom s izraženom cističnom komponentom. Također, ova metoda liječenja se pokazala djelotvornijom u pedijatrijskoj populaciji te je kod djece česta metoda izbora s obzirom da agresivna resekcija kod djece nije poželjna (64).

Radioaktivni izotop koji se koristi u brahiterapiji je fosfor-32 koji je prigodan izvor  $\beta$  emisije zbog kratkog dometa penetracije tkiva i naglog pada doze. Velika studija koja je istraživala klinički ishod brahiterapije fosforom u liječenju cističnog kraniofaringeoma pokazala je stopu 5-godišnjeg preživljenja bez progresije bolesti od 95.5% te 10-godišnju stopu od 84.4% (65). Međutim, potrebna su daljnja istraživanja



kako bi se utvrdila efektivnost brahiterapije te se zato danas ona koristi isključivo kao adjuvantna terapija nakon kirurške resekcije tumora.

### 6.3 KEMOTERAPIJA

Kemoterapija je jedan od često korištenih vrsta liječenja tumora te se obično koristi kao neoadjuvantna ili adjuvantna terapija te kod tumora koji često recidiviraju, a primjenjuje se intravenski, oralno ili lokalnom primjenom kemoterapeutika. U liječenju kraniofaringeoma se ne koristi često, no sve više istraživanja pokazuje dobre rezultate kod liječenja bleomicinom ili interferonom- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) (54).

Bleomicin je polipeptidni antibiotik iz bakterije *Streptomyces verticillus* koji inhibira sintezu RNA i DNA u stanici, a najveću ulogu ima u liječenju tumora kože. Primjenjuje se pomoću katetera i Ommaya rezervoara uz stereotaktičko vođenje. Koristi se u liječenju cističnih kraniofaringeoma u svrhu smanjenja volumena tumorskog tkiva te posljedičnog smanjenja rizika od perioperativnog morbiditeta i mortaliteta (66).

Unatoč tome što istraživanja pokazuju da liječenje bleomicinom pokazuje smanjenje tumora za više od 50% volumena, dokazane su i značajne nuspojave kao što je povećanje tumora, pojava i pogoršanje glavobolja te peritumorski edem mozga. U usporedbi s radioterapijom, liječenje bleomicinom se ne preporuča u svrhu održavanja remisije, ali zato može biti izbor u liječenju pedijatrijske populacije koja je češće osjetljiva na radioterapiju (57).

IFN- $\alpha$  je kemoterapeutik koji aktivacijom apoptotičkih puteva i modulacijom imunološkog sustava smanjuje volumen cističnih kraniofaringeoma. Prednost ovog liječenja je manji rizik od neurotoksičnosti te istraživanja pokazuju da se pomoću IFN- $\alpha$  može postići parcijalna redukcija tumora od 75-90%, a u nekim slučajevima i totalna regresija tumora (67).

Unatoč dobrom odgovoru kraniofaringeoma na kemoterapiju, navedeni modaliteti liječenja nisu jednako uspješni kao kirurška resekcija, ali se mogu koristiti u slučaju da je poželjna odgoda primarnog liječenja ili u kombinaciji s kirurškom resekcijom (54,57).

## **6.4 CILJANA TERAPIJA**

Trenutno ne postoji standardizirana ciljana terapija za liječenje kraniofaringeoma, ali su novijim napretcima u molekularnoj biologiji otkriveni potencijalni molekularni putevi na temelju kojih bi se mogli razviti novi lijekovi sa svrhom liječenja ovih tumora.

### **6.4.1 BRAF inhibitori**

BRAF inhibitori se već naveliko primjenjuju u liječenju melanoma, karcinoma štitnjače te kolorektalnog karcinoma. Otkriće BRAF V600E mutacije kod papilarnih kraniofaringeoma otvorilo je vrata novim metodama liječenja ovog tipa tumora (68).

Monoterapija BRAF inhibitorima dabrafenibom ili vemurafenibom pokazuje povoljan klinički ishod uz redukciju tumorskog volumena od 55-100% neovisno o morfološkim obilježjima tumora. Također, korištenje MEK inhibitora trametiniba u kombinaciji s BRAF inhibitorima pokazuje smanjenje razvoja rezistencije tumora na terapiju te povećava stopu preživljenja pacijenata, a pogodan je kao oblik neoadjuvantne terapije u svrhu preoperativnog smanjenja tumora (68).

Od nuspojava ovog liječenja, najčešće se opaža vrućica, a zatim osip, artralgija, mijalgija, kašalj te porast jetrenih enzima (69).

### **6.4.2 EGFR inhibitori**

EGFR inhibitori koriste se u liječenju nemalih karcinoma pluća, karcinoma dojke te kolorektalnog karcinoma. In vitro eksperimenti su pokazali da selektivni EGFR inhibitor gefetinib sprječava migraciju i motilitet te mRNA ekspresiju u stanicama adamantinomatoznih kraniofaringeoma (70). Također, EGFR inhibitori mogu povećati osjetljivost tumora na zračenje što može povećati uspješnost radioterapije (68).

### **6.4.3 VEGFR inhibitori**

VEGF je regulator angiogeneze koji potiče rast, metastaziranje i pojavu recidiva tumora. Studije pokazuju da recidivi adamantinomatoznog kraniofaringeoma imaju značajno više razine VEGF ekspresije u usporedbi s primarnim tumorima što ukazuje na njezinu važnu ulogu u rastu i širenju tumora (71). Zbog navedenoga, VEGF

inhibitori kao što je bevacizumab bi mogli imati terapijsku korist u liječenju kraniofaringeoma, a pogotovo prevenciji i odgoditi pojave recidiva (68).

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojem mentoru, prof. dr. sc. Darku Kaštelanu. Također, zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška tijekom ovog studija.

## LITERATURA

1. Lithgow K, Hamblin R, Pohl U, Karavitaki N. Craniopharyngiomas [Internet]. Endotext. 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543382>
2. Van Effenterre R, Boch AL. [Craniopharyngiomas]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Dec;68(6):412–21.
3. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):547–51.
4. Momin AA, Recinos MA, Cioffi G, Patil N, Soni P, Almeida JP, et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary*. 2021 Aug 1;24(4):517–22.
5. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol*. 1994 Jun;23(3):458–64.
6. Yamini B, Narayanan M. Craniopharyngiomas: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006 Sep;6 Suppl 9:S85-92.
7. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Nov 7;5(1):75.
8. Pettorini BL, Inzitari R, Massimi L, Tamburrini G, Caldarelli M, Fanali C, et al. The role of inflammation in the genesis of the cystic component of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst*. 2010 Dec;26(12):1779–84.
9. Martinez-Barbera JP, Buslei R. Adamantinomatous craniopharyngioma: pathology, molecular genetics and mouse models. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015 Jan 1;28(1–2).
10. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, et al. Craniopharyngiomas of Adamantinomatous Type Harbor  $\beta$ -Catenin Gene Mutations. *Am J Pathol*. 2002 Dec;161(6):1997–2001.
11. Ortiz Torres M, Shafiq I, Mesfin FB. Craniopharyngioma. 2023.
12. Brastianos PK, Santagata S. ENDOCRINE TUMORS: BRAF V600E mutations in papillary craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 Apr;174(4):R139-44.
13. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, Taylor-Weiner A, Nayyar N, Panka DJ, et al. Dramatic Response of BRAF V600E Mutant Papillary Craniopharyngioma to Targeted Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Feb 23;108(2):djv310.
14. Rostami E, Witt Nyström P, Libard S, Wikström J, Casar-Borota O, Gudjonsson O. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Nov 16;159(11):2217–21.
15. Khan RB, Merchant TE, Boop FA, Sanford RA, Ledet D, Onar-Thomas A, et al. Headaches in children with craniopharyngioma. *J Child Neurol*. 2013 Dec;28(12):1622–5.

16. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, Maubach JM, Harbeck B, Brabant G. Headache and pituitary disease: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Dec;79(6):760–9.
17. Mohd-Ilham IM, Ahmad-Kamal GR, Wan Hitam WH, Shatriah I. Visual Presentation and Factors Affecting Visual Outcome in Children with Craniopharyngioma in East Coast States of Peninsular Malaysia: A Five-year Review. *Cureus*. 2019 Apr 8;11(4):e4407.
18. Nuijts MA, Veldhuis N, Stegeman I, van Santen HM, Porro GL, Imhof SM, et al. Visual functions in children with craniopharyngioma at diagnosis: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240016.
19. Kwang Sheng N, Wan Hitam WH. Acute Blindness in the Elderly With Craniopharyngioma. *Cureus*. 2022 Jul;14(7):e26880.
20. Cordani R, Veneruso M, Napoli F, Di Iorgi N, Milanaccio C, Consales A, et al. Sleep Disturbances in Pediatric Craniopharyngioma: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2022;13:876011.
21. Cordani R, Veneruso M, Napoli F, Milanaccio C, Verrico A, Consales A, et al. Sleep disturbances in craniopharyngioma: a challenging diagnosis. *J Neurol*. 2021 Nov;268(11):4362–9.
22. Romigi A, Feola T, Cappellano S, De Angelis M, Pio G, Caccamo M, et al. Sleep Disorders in Patients With Craniopharyngioma: A Physiopathological and Practical Update. *Front Neurol*. 2021;12:817257.
23. Mandrell BN, LaRosa K, Hancock D, Caples M, Sykes A, Lu Z, et al. Predictors of narcolepsy and hypersomnia due to medical disorder in pediatric craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2020 Jun 28;148(2):307–16.
24. Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Solari D, Riccio E, Arianna R, et al. Craniopharyngioma, Chronotypes and Metabolic Risk Profile. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10).
25. Mieda M. The roles of orexins in sleep/wake regulation. *Neurosci Res*. 2017 May;118:56–65.
26. Morrissey B, Taveras E, Allender S, Strugnell C. Sleep and obesity among children: A systematic review of multiple sleep dimensions. *Pediatr Obes*. 2020 Apr 18;15(4).
27. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006–14.
28. Fjalldal S, Follin C, Svärd D, Rylander L, Gabery S, Petersén Å, et al. Microstructural white matter alterations and hippocampal volumes are associated with cognitive deficits in craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):577–87.
29. Özyurt J, Mehren A, Boekhoff S, Müller HL, Thiel CM. Social Cognition in Patients With Hypothalamic-Pituitary Tumors. *Front Oncol*. 2020;10:1014.
30. Fineberg SK, Ross DA. Oxytocin and the Social Brain. *Biol Psychiatry*. 2017 Feb;81(3):e19–21.
31. Zhou Z, Zhang S, Hu F. Endocrine Disorder in Patients With Craniopharyngioma. *Front Neurol*. 2021;12:737743.

32. Huang CC, Lin KL, Wu CT, Jung SM, Wang CJ, Chen YC, et al. Clinical and endocrinological manifestations of childhood-onset craniopharyngioma before surgical removal: A report from one medical center in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2021 Mar;62(2):181–6.
33. Xu C, Zhang X, Dong L, Zhu B, Xin T. MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(6):3474–8.
34. Losa M, Castellino L, Pagnano A, Rossini A, Mortini P, Lanzi R. Growth Hormone Therapy Does Not Increase the Risk of Craniopharyngioma and Nonfunctioning Pituitary Adenoma Recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5).
35. Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S, Nicoletti MC, Castello R, Di Somma C, et al. Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA. *J Endocrinol Invest*. 2015 Mar;38(3):377–82.
36. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine*. 2013 Jun 21;43(3):514–28.
37. Hammarstrand C, Ragnarsson O, Hallén T, Andersson E, Skoglund T, Nilsson AG, et al. Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased mortality in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177(3):251–6.
38. Tritos NA, Greenspan SL, King D, Hamrahian A, Cook DM, Jönsson PJ, et al. Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-I are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1516–23.
39. Sowithayasakul P, Boekhoff S, Bison B, Müller HL. Pregnancies after Childhood Craniopharyngioma: Results of KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 and Review of the Literature. *Neuroendocrinology*. 2021;111(1–2):16–26.
40. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335–42.
41. Backeljauw P, Klein K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019 Mar;181(1):13–7.
42. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3068–78.
43. Parretti H, Okosieme O, Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *Br J Gen Pract*. 2016 Oct;66(651):538–40.
44. Pérez MA, Millán HA, Naranjo JA, Flórez Romero A. Adipsic diabetes insipidus secondary to craniopharyngioma resection. *BMJ Case Rep*. 2019 Jan 31;12(1).
45. Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013 Apr;28(2):216.e11-20.
46. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary*. 2017 Jun;20(3):372–80.

47. Dimitri P. Treatment of Acquired Hypothalamic Obesity: Now and the Future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:846880.
48. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BMK, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2048–56.
49. Poretti A, Grotzer MA, Ribic K, Schönle E, Boltshauser E. Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Apr;46(4):220–9.
50. Scarano E, Solari D, Riccio E, Arianna R, Somma T, Cavallo LM, et al. Craniopharyngioma and Metabolic Syndrome: A 5-Year Follow-Up Single-Center Experience. *Front Neurol*. 2022;13:783737.
51. Evanson J. Radiology of the Pituitary [Internet]. 2000 [cited 2023 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279161/>
52. Teng Y, Ran X, Chen B, Chen C, Xu J. Pathological Diagnosis of Adult Craniopharyngioma on MR Images: An Automated End-to-End Approach Based on Deep Neural Networks Requiring No Manual Segmentation. *J Clin Med*. 2022 Dec 16;11(24).
53. Kurosaki M, Sakamoto M, Kambe A, Ogura T. Up-To-Date Magnetic Resonance Imaging Findings for the Diagnosis of Hypothalamic and Pituitary Tumors. *Yonago Acta Med*. 2021 May;64(2):155–61.
54. Lara-Velazquez M, Mehkri Y, Panther E, Hernandez J, Rao D, Fiester P, et al. Current Advances in the Management of Adult Craniopharyngiomas. *Curr Oncol*. 2022 Mar 4;29(3):1645–71.
55. Hong CS, Omay SB. The Role of Surgical Approaches in the Multi-Modal Management of Adult Craniopharyngiomas. *Curr Oncol*. 2022 Feb 24;29(3):1408–21.
56. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 2012 May;108(1):133–9.
57. Diaz MJ, Kwak SH, Root KT, Fadil A, Nguyen A, Ladehoff L, et al. Current Approaches to Craniopharyngioma Management. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Dec 21;27(12):328.
58. Nie C, Ye Y, Wu J, Zhao H, Jiang X, Wang H. Clinical Outcomes of Transcranial and Endoscopic Endonasal Surgery for Craniopharyngiomas: A Single-Institution Experience. *Front Oncol*. 2022;12:755342.
59. Velnar T, Bosnjak R. Radiosurgical techniques for the treatment of brain neoplasms: A short review. *World J Methodol*. 2018 Dec 14;8(4):51–8.
60. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev*. 2009 Apr;32(2):125–32; discussion 132.
61. Jimenez RB, Ahmed S, Johnson A, Thomas H, Depauw N, Horick N, et al. Proton Radiation Therapy for Pediatric Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Aug 1;110(5):1480–7.



62. Li P, Wang J, Axier A, Zhou K, Yun J, Wang H, et al. Proton therapy for craniopharyngioma in adults: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jun 1;11(6):e046043.
63. Yu X, Christ SM, Liu R, Wang Y, Hu C, Feng B, et al. Evaluation of Long-Term Outcomes and Toxicity After Stereotactic Phosphorus-32-Based Intracavitary Brachytherapy in Patients With Cystic Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Nov 1;111(3):773–84.
64. Guimarães MM, Cardeal DD, Teixeira MJ, Lucio JEDC, Sanders FH, Kuromoto RK, et al. Brachytherapy in paediatric craniopharyngiomas: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Childs Nerv Syst*. 2022 Feb;38(2):253–62.
65. Yu X, Christ SM, Liu R, Wang Y, Hu C, Feng B, et al. Evaluation of Long-Term Outcomes and Toxicity After Stereotactic Phosphorus-32-Based Intracavitary Brachytherapy in Patients With Cystic Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Nov 1;111(3):773–84.
66. Hader WJ, Steinbok P, Hukin J, Fryer C. Intratumoral therapy with bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Oct;33(4):211–8.
67. Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, da Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2005 Aug;21(8–9):719–24.
68. Reyes M, Taghvaei M, Yu S, Sathe A, Collopy S, Prashant GN, et al. Targeted Therapy in the Management of Modern Craniopharyngiomas. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Apr 20;27(4):136.
69. Rostami E, Witt Nyström P, Libard S, Wikström J, Casar-Borota O, Gudjonsson O. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Nov 16;159(11):2217–21.
70. Hölsken A, Gebhardt M, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blümcke I, Buslei R. EGFR Signaling Regulates Tumor Cell Migration in Craniopharyngiomas. *Clinical Cancer Research*. 2011 Jul 1;17(13):4367–77.
71. Sun HI, Akgun E, Bicer A, Ozkan A, Bozkurt SU, Kurtkaya O, et al. Expression of Angiogenic Factors in Craniopharyngiomas. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4):744–50.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 1997. godine u Zagrebu, gdje sam pohađao OŠ Antuna Gustava Matoša te II. gimnaziju. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisao 2016. godine, a diplomirao 2023.