

## Czaszkogardlak – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka klinicznych i obrazowa

## Craniopharyngioma – epidemiology, pathogenesis, imaging, clinical symptoms

<sup>1</sup>Elżbieta Moszczyńska, <sup>1,2</sup>Mieczysław Szalecki, <sup>1</sup>Katarzyna Pasternak-Pietrzak, <sup>3</sup>Elżbieta Jurkiewicz, <sup>4</sup>Sylwia Szymańska

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa <sup>2</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu UJK, Kielce <sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa <sup>4</sup>Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>1</sup>The Division of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw <sup>2</sup>The Faculty of Medicine and Health Sciences UJK, Kielce <sup>3</sup>Diagnostic Imaging Department, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, <sup>4</sup>Pathology Department, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

### Słowa kluczowe

czaszkogardlak, włókna Rosenthala, p63, Ki67, szlak Wnt, bóle głowy, zaburzenia widzenia, niedoczynność przysadki, moczówka prosta

### Key words

craniopharyngioma, Rosenthal fibre, p63, Ki67, Wnt pathway, headaches, blurred vision, hypopituitarism, diabetes insipidus

### Streszczenie

Czaszkogardlak jest wolnorosnącym, histopatologicznie łagodnym guzem okolicy siodła tureckiego (I stopień wg klasyfikacji WHO), opisywano rzadkie przypadki złośliwej transformacji. Stanowi 5,6–14,1% guzów OUN u dzieci. Zapadalność wynosi 1,3–2,1/młn/rok, 30–50% jest rozpoznawana w wieku dziecięcym, również w okresie prenatalnym czy noworodkowym. Dwie hipotezy podają etiopatogenezę guza: powstaje on z nabłonkowych pozostałości przewodu czaszkowo-gardłowego lub kieszonki Rathkego (typ szkliwiakowaty) albo w wyniku metaplastji resztkowych komórek nabłonka płaskiego przedniego płata przysadki i lejka (typ brodawkowaty). Typ szkliwiakowaty dominuje u dzieci, brodawkowaty u dorosłych. W 50–95% przypadków postaci szkliwiakowatej wykazano mutację aktywującą w genie *CTNN1* kodującym  $\beta$ -kateninę. Mutacja *BRAF V600E* jest genetycznym podłożem wariantu brodawkowatego, stwierdzanym u 95% pacjentów. Metodą z wyboru w diagnostyce obrazowej czaszkogardlaka jest MR z kontrastem. Do typowych objawów czaszkogardlaka należą: wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, zaburzenia widzenia, niedoczynność przysadki.

### Abstract

Craniopharyngioma is a slowly growing, histologically benign tumor of the sellar region (I grade in WHO classification), there have been described rare cases of malignant transformation. It contributes to 5,6–14,1% of brain tumors in children. Incidence rate is 1,3–2,1/million/year and around 30–50% are diagnosed in children even as early as in their prenatal and neonatal period. There are 2 hypothesis of tumor etiopathology: the tumor origins from ectodermal remnants of Rathke's pouch (ameloblasticum type) or it arises from metaplasia of residual embryonal epithelium of the anterior pituitary gland and of the anterior infundibulum (papillary type). Adamantinomatous type is more frequent in children and papillary type dominates in adults. In around 50–95% of cases of adamantinomatous type an activating mutation in the gene *CTNN1* encoding  $\beta$ -catenin is present. *BRAF V600E* mutation is a genetic background of papillary craniopharyngioma, present in 95% of patients. The method of choice for craniopharyngioma diagnostics is MR imaging with contrast agents. The most frequent symptoms of craniopharyngioma are: increased intracranial pressure, visual disturban-

Analizowano czynniki ryzyka nawrotu czaszko-  
gardlaka.

Endokrynol. Ped. 2017.16.3.60.205-220.  
© Copyright by PTEiDD 2017

## Rys historyczny

Pierwszy opis guza przysadki, zbudowanego z komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego odpowiadającego czaszko-  
gardlakowi, podał niemiecki patolog Friedrich Albert von Zenker (1857) [1–3]. W roku 1904 Erdheim wyróżnił dwa histopatologiczne warianty tego guza: szkliwiakowaty i płaskonabłonkowo-brodawkowaty [4,5]. Objawy kliniczne czaszko-  
gardlaka po raz pierwszy opisali R. Boyce oraz C. Beadles w 1893 r. [6]. Pierwsze operacje czaszko-  
gardlaka z dościa przez kraniotomię przeprowadził angielski chirurg V. Horsley w 1904 r. i 1907 r. [5]. W USA pierwszą resekcję czaszko-  
gardlaka z dościa przez zatokę klinową przeprowadził H. Halstead w roku 1909 [9].

Nazwę craniopharyngioma wprowadził w roku 1931 Frasier, a następnie spopularyzował Cushing [8,9]. Przedtem funkcjonowały inne nazwy, tj. sarcoma mózdzku, carcinoma, cystosarcoma, cholesteatoma, teratoma, ependymal papilloma [4]. Śmiertelność okołoperacyjna czaszko-  
gardlaka do roku 1930 wynosiła nawet 22–41% [10–11].

W kolejnych latach trzy elementy wpłynęły na zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej: wprowadzenie elektrokoagulacji (1927), zastosowanie antybiotyków (1932) i glikokortykoidów (1950) [12,13]. Matson i Criger po raz pierwszy zastosowali glikokortykoidy podczas operacji czaszko-  
gardlaka w roku 1960 [14]. Kolejne kamienie milowe to wprowadzenie TK w roku 1974, MR w roku 1981 oraz mikroskopów neurochirurgicznych w roku 1957. Guiot i Hardy w roku 1965 spopularyzowali zabiegi transfenoidalne w operacjach czaszko-  
gardlaka, co zbiegło się w czasie z wynalezieniem wiedeofluoroskopu [13].

Wrażliwość czaszko-  
gardlaka na promieniowanie wykazał Carpenter w roku 1937 [15]. Kramer i wsp. w roku 1968 opublikowali po raz pierwszy obiecujące rezultaty superwoltażowej radioterapii w leczeniu uzupełniającym czaszko-  
gardlaka po subtotalnej resekcji [16,17]. Radiochirurgia stereotaktyczna (Gamma Knife) w guzach wewnątrz-  
czaszkowych została zastosowana po raz pierwszy przez Larsa Leksella w roku 1951 [18].

ces and hypopituitarism. An analysis of risk factors of craniopharyngioma recurrence.

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.3.60.205-220.  
© Copyright by PTEiDD 2017

## Epidemiologia

**Czaszko-  
gardlak pod względem częstości występowania zajmuje trzecie miejsce wśród guzów pierwotnych OUN u dzieci.** Najczęściej w wieku rozwojowym występują [19–21]: 1) gwiaździak (*astrocytoma*), 2) rdzeniak zarodkowy (*medulloblastoma*), 3) czaszko-  
gardlak (*craniopharyngioma*), 4) rozrodczak (*germinoma*), 5) wyściółczak (*ependymoma*), 6) glejak zarodkowy (*glioblastoma*), 7) potworniak (*teratoma*).

Czaszko-  
gardlak stanowi 2–5% [22], a u dzieci 5,6–14,1% guzów OUN [23–25]. W populacji dziecięcej w Ameryce Północnej, Europie i Iranie ta częstość jest określana na 5,6–9% [26–28], a w Brazylii, Egipcie, Syrii, Japonii i Indiach na 10,1–14,1% [29–31]. Zapadalność na czaszko-  
gardlaka w całej populacji jest szacowana na 0,5–2/mln/rok, śr. 1,3/mln/rok [32–35], a częstość występowania wynosi 1–3/100000 [35]. Czaszko-  
gardlak rozpoznawany u dzieci stanowi od 33% [35] do 50% [36–37] wszystkich przypadków tego guza. Może być rozpoznany również prenatalnie czy w okresie noworodkowym [38].

Pierwsze dane epidemiologiczne dotyczące czaszko-  
gardlaka pochodzą z USA [35]. Bunin i wsp. w roku 1998 przedstawili dane co do zapadalności oraz czasu przeżycia, pochodzące z trzech rejestrów amerykańskich, dwa dotyczyły całej populacji (*CBTRUS*, *CSP*) i jeden dzieci poniżej 14 r.ż. (*GDVPTR*) [35]. Obejmowały one odpowiednio 135, 221 i 67 przypadków czaszko-  
gardlaka. Na podstawie tych rejestrów oszacowano zapadalność na czaszko-  
gardlaka dla całej populacji na 1,3/mln/rok bez wpływu płci i rasy (poza większą częstością u Afroamerykanów, wykazaną w *GDVPTR*). W wieku 0–14 lat zapadalność wynosiła 1,8/mln/rok. Zaobserwowano dwa szczyty zachorowań (wg rejestru *CBTRUS*): 5–14 lat i 64–74 oraz wg rejestru *CSP* 50–74 lata. Najniższa zapadalność dotyczyła pacjentów w wieku 15–34 lat.

Zacharia i wsp. opublikowali dane odnośnie do czaszko-  
gardlaka w oparciu o amerykański rejestr guzów *SERR* [34] z lat 2004–2008, obejmujący 664 guzów. Średnią zapadalność na czaszko-  
gardlaka oszacowano na 1,7/mln/rok, ob-

serwowano dwa szczyty zachorowań: w grupie od 0 do 19 lat – 1,9/mln/rok, a w grupie 40–79 lat – 2,1/mln/rok. Nie wykazano przewagi żadnej płci. Rasę czarną charakteryzowała większa zapadalność w stosunku do rasy białej, odpowiednio 2,1 do 1,7/mln/rok [34].

Rejestr niemiecki [39], obejmujący 496 przypadków czaszkiogardlaka u pacjentów poniżej 18 lat (z lat 1980–2007), nie wykazał różnic dotyczących płci, średni wiek chorych w momencie diagnozy wyniósł 8,8 lat. Rejestr duński (*DNPR*), obejmujący lata 1985–2004 i 162 przypadki czaszkiogardlaka [32], wykazał zapadalność wynoszącą 1,86/mln/rok, a u dzieci poniżej 15 roku życia 2,14/mln/rok, nie wykazano różnic w zachorowaniu u obu płci. Nielsen i wsp. w roku 2011 podsumowali 15 prac epidemiologicznych dotyczących zachorowań na czaszkiogardlaka. Dane dotyczyły 1232 pacjentów z lat 1935–1999 z całego świata. Średnia zapadalność wyniosła 1,4/mln/rok u dzieci i 1,34/mln/rok (zakres 0,34–5,71) dla całej populacji bez różnic dotyczących płci [32].

## Genetyka

Czaszkiogardlak występuje głównie sporadycznie [35]. W piśmiennictwie można znaleźć dwa opisy występowania guza u rodzeństwa [40,41] i dwa dotyczące 2 kuzynów [42,43]. Natomiast Green opisał czaszkiogardlaka typu brodawkowatego u matki i córki, pacjentki zachorowały w tym samym wieku (50 i 51 lat) [44].

Opisane przypadki dają podstawy do podejrzewania genetycznej etiologii czaszkiogardlaka, sugeruje się dziedziczenie autosomalne recesywne [40, 44]. Kariotyp u 11 pacjentów z czaszkiogardlakiem wykazał nieprawidłowości u dwóch z nich, w obu przypadkach dotyczyły one chromosomu 2 i 12 [45].

W 50–95% przypadków postaci szkliwiakowatej czaszkiogardlaka wykazano mutację aktywującą (delecja lub substytucja aminokwasów) w 3 egzonie genu *CTNN1* kodującego  $\beta$ -kateninę, która prowadzi do jądrowej kumulacji  $\beta$ -kateniny i konstytutywnej aktywacji szlaku Wnt [46–49]. W pozostałych 5–50% przypadków czaszkiogardlaka typu szkliwiakowatego należy brać pod uwagę udział innych mechanizmów genetycznych czy epigenetycznych. Mutacja *BRAF V600E* jest genetycznym podłożem wariantu brodawkowatego czaszkiogardlaka, stwierdzanym u 95% pacjentów [50, 51].

## Patogeneza

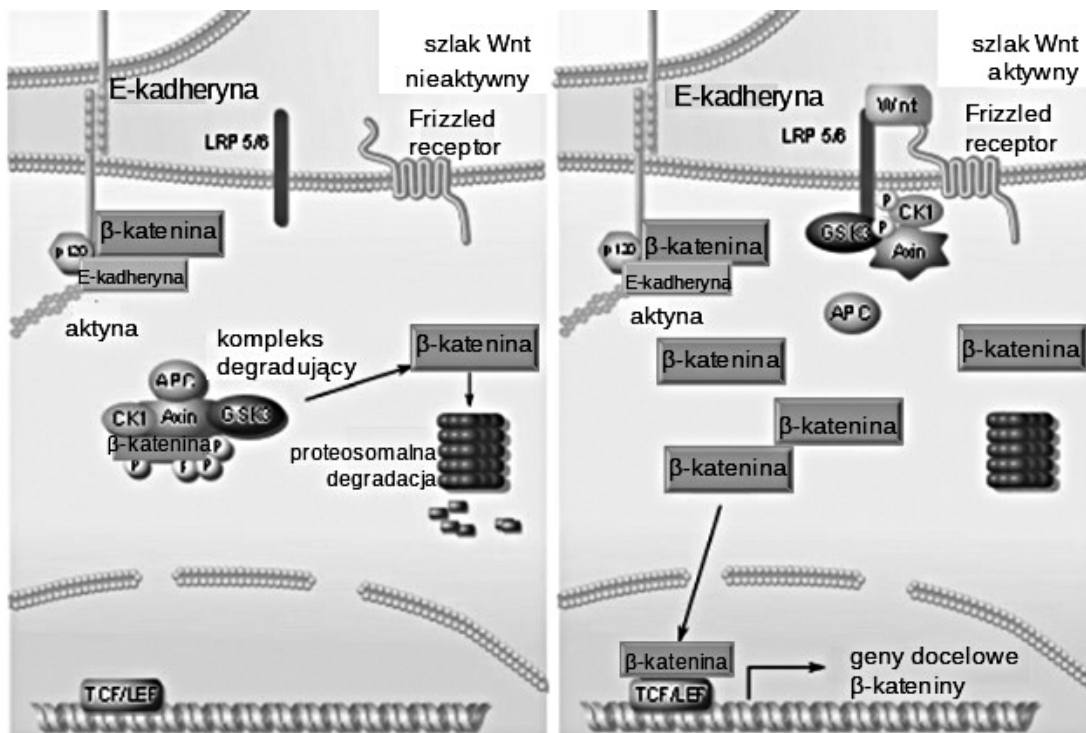
Szlak Wnt/ $\beta$ -katenina odgrywa zasadniczą rolę w kontroli proliferacji i różnicowania komórek podczas rozwoju embriologicznego i organogenezy [52–54]. Główną rolę w patogenezie czaszkiogardlaka odgrywają komórki progenitorowe przysadki [55]. Mechanizm polegający na mutacji jednego z elementów szlaku Wnt prowadzi do stabilizacji  $\beta$ -kateniny i jest odpowiedzialny za patogenezę nowotworów, tj. jelit, wątroby, prostaty, czerniaka oraz wariantu szkliwiakowatego czaszkiogardlaka [56–58]. Szlak Wnt zawiera ok. 20 białek, które łączą się z receptorami rodziny Frizzled [59,60].

Gdy szlak Wnt jest nieaktywny, wówczas następuje konstytutywna synteza i degradacja efektora, jakim jest  $\beta$ -katenina, dopóki nie pojawi się egzogeny sygnał Wnt (ryc. 1).

Przy nieaktywnym szlaku Wnt  $\beta$ -katenina ulega destrukcji przez proteolizę w cytozolu. Destrukcja  $\beta$ -kateniny jest koordynowana przez białko supresorowe guzów Axin, które przyłącza się do elementów kompleksu degradującego: białko kodowane przez gen supresorowy guzów APC (*adenomatous polyposis coli*) oraz dwie kinazy: syntazy glikogenu 3 (GSK3) i kazeiny (CK1). Fosforylacja APC przez GSK3 i CK1 powoduje przyłączenie  $\beta$ -kateniny do kompleksu i fosforylację przez GSK3 i CK1. Fosforylacja dotyczy następujących miejsc: S45, S33, S37 i T41 [68]. Tak więc ubikwityzacja  $\beta$ -kateniny odbywa się poprzez proteolityczną degradację jej sfosforyzowanej formy [62,63].

Aktywacja szlaku Wnt przez ligand prowadzi do dimeryzacji receptora Fz z LRP 5/6. Aktywny kompleks Fz/LRP5/6 może wiązać się z Axin, GSK3 i CK1, następnie wiąże się z błoną komórkową, aby zapobiec tworzeniu kompleksu destrukcyjnego. Dochodzi do zahamowania fosforylacji i degradacji  $\beta$ -kateniny, co powoduje kumulację wolnej, niefosforyzowanej formy  $\beta$ -kateniny w cytoplazmie, skąd przechodzi ona do jądra komórkowego. W jądrze komórkowym wchodzi w interakcję z czynnikami transkrypcyjnymi rodziny HGM-box (LEF/TCF) i moduluje m.in. ekspresję genów *c-myc* i cykliny D1, odgrywających fundamentalną rolę w proliferacji i morfogenezie [64,65].

Kumulacja cytoplazmatyczna i jądrowa  $\beta$ -kateniny dotyczy 78–100% (śr. 93%) przypadków wariantu szkliwiakowatego czaszkiogardlaka [66]. Wzrost stężenia  $\beta$ -kateniny w cytoplazmie i jądrze prowadzi do ciągłej aktywacji Wnt już bez udziału liganda. Trwają badania nad inhibitora-



**Ryc. 1.** Szlak Wnt/β-katenina w stanie nieaktywnym oraz w stanie aktywacji. Na podstawie Larkin S., *Pituitary* 2013, [62], za zgodą

**Fig. 1.** Wnt/β-catenin pathway in the state of inactivation and activation. Based on Larkin S., *Pituitary* 2013, [62], with permission

mi poszczególnych etapów szlaku Wnt, co stanowi szansę na nowe metody przyczynowej terapii czaszkogardlaka.

Guz pochodzi z ektodermalnych pozostałości kieszonki Rathkego (wariant szkliwiakowaty) lub powstaje w wyniku metaplastji embrionalnego nabłonka przedniego płata przysadki i przedniego lejka (wariant brodawkowaty) [67].

### Obraz histopatologiczny

Mimo że czaszkogardlak to guz łagodny według klasyfikacji WHO z roku 2007, klinicznie jest uważany za „częściowo złośliwy” poprzez skłonność do niszczenia otaczających struktur, którymi są podwzgórze, przysadka, trzecia komora, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe, naczynia krwionośne, a także infiltrujący wzrost, tendencję do nawrotów oraz zwiększoną śmiertelność chorych w stosunku do populacji [68].

Wyróżnia się dwa typy histopatologiczne czaszkogardlaka: szkliwiakowaty, brodawkowaty. Ich charakterystykę przedstawia tabela I, a obraz

histopatologiczny czaszkogardlaka typu szkliwiakowatego rycina 2.

Wykazano, że czaszkogardlak odrasta po częściowej i po totalnej resekcji, ale również po skojarzonym leczeniu chirurgicznym i radioterapii.

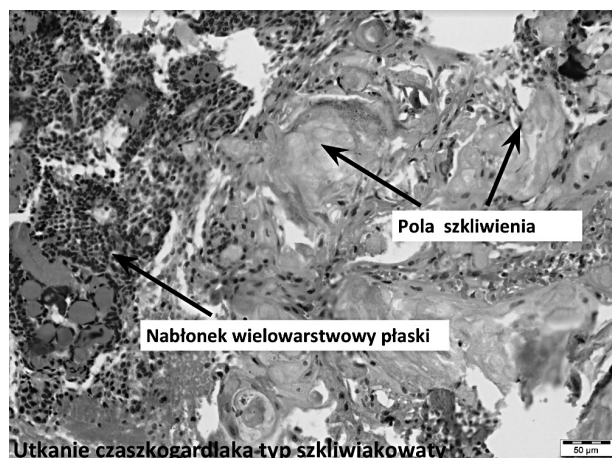
Poszukiwano czynników prognostycznych, zarówno klinicznych, morfologicznych, ultrastrukturalnych, jak i immunohistochemicznych, nawrotu guza. Wśród czynników immunohistochemicznych analizowano znaczenie włókien Rosenthala, indeksu proliferacyjnego Ki67 oraz ekspresji białek z grupy p53 (p63, p73), MVD (*microvascular density*) i VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

**Włókna Rosenthala** (ang. *Rosenthal fibers*, RF) to wydłużone, homogenne, silnie eozynofilne struktury wybarwiające się na purpurowo w barwieniu HE [69]. Zawierają białko GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), ubikwitynę, białka Hsp-27 oraz αβ-kryształinę [69].

Włókna Rosenthala występują w chorobie Aleksandra (genetycznie uwarunkowana choroba neurodegeneracyjna) oraz w zachowanych strukturach mózgu w otoczeniu guzów mózgu,

**Tabela I.** Porównanie cech wariantu szkliwiakowatego i brodawkowatego czaszko gardłaka (na podstawie Larkin 2013[62])  
**Table I.** The comparison of ameloblasticum with papillary type of craniopharyngioma (based on Larkin 2013 [62])

Cechy	Wariant szkliwiakowaty	Wariant brodawkowaty
Częstość	90% chorych	10% chorych
Wiek	2 szczyty zachorowań: 5–14 r.ż. i 50–74 r.ż.	prawie wyłącznie dorośli
Lokalizacja	najczęściej guz nad- i śródsiodłowy	gł. guz zlokalizowany nadsiodłowo lub w trzeciej komorze
Morfologia guza	guz torbielowaty lub lito-torbielowaty	guz lity
Objawy	zaburzenia widzenia, zaburzenia endokrynologiczne, bóle głowy, zaburzenia poznawcze	zaburzenia widzenia, wodogłowie, spowodowane zaburzeniem odpływu
<b>Obraz makroskopowy</b>		
Architektonika	budowa płatowa z ostrymi, nieregularnymi granicami, przylega do otaczających struktur, inwazyjny	otorebkowany, dobrze odgraniczony, lity, nie przylega do otaczających struktur
Torbiele	zawartość torbieli oleista, zawiera kryształki cholesterolu	zawartość torbieli klarowna
Zwapnienia	często obecne	brak
<b>Obraz histopatologiczny</b>		
Architektonika	wielotorbielowaty, dobrze odgraniczony	dobrze odgraniczony, otorebkowany, często lity
Budowa komórkowa/ podścielisko	obecne palczaste wypustki wnikające w głąb tkanki mózgowej	
	na obrzeżach struktury nabłonkowe z palisadowaniem	nabłonek płaski, dobrze zróżnicowany, nierogowaczący
	łącznotkankowa sieć z luźno leżącymi skupiskami komórek gwiaździstych	podścielisko łącznotkankowe bez obecności komórek gwiaździstych
	gniazda zawierające bezjądrowe komórki duchy/mokra keratyna	struktury pseudobrodawkowate wynikające z rozpadu komórek epitelialnych, brak komórek duchów/ mokrej keratyny
	skupiska komórek epitelialnych z dodatnią jądrową reakcją z -kateniną	nie wykazuje jądrowej translokacji $\beta$ -kateniny
Inne zmiany	glejoza reaktywna w przylegających do guza strukturach mózgu, przewlekłe zapalenie, odczyn ziarniniakowy, ogniska kostnienia, włókna Rosenthala	w wyściółce torbieli obecne skąpe komórki kubkowe/urzęsione przypominające komórki kieszonki Rathkego; ogniskowo niewielkie skupienia kolagenu
<b>Zmiany molekularne</b>	mutacje w <i>CTNNB1</i> dla t S33, S37, S45, T41	mutacja <i>BRAF V600E</i>
<b>Zmiany odontogenetyczne</b>	ekspresja enameliny, amelogeniny, enamelisyny	brak ekspresji markerów odontogenetycznych



**Ryc. 2.** Obraz histopatologiczny czaszko gardlaka typ szkliwiakowaty. Widoczne elementy nabłonka wielowarstwowego płaskiego, ogniska szkliwienia i zwapnień oraz przylegająca tkanka nerwowa. Powiększenie x100

**Fig. 2.** Histopathological view of ameloblastic type of craniopharyngioma. Elements of stratified squamous epithelium, hyalinosis and calcifications, adjacent nervous tissue. Enlargement x100

jak gwiazdziak włosowatokomórkowy, glejak zarodkowy [71,72], ale także czaszko gardlak [73]. Mechanizm powstawania RF jest niejasny, bierze się pod uwagę rolę stresu i procesu zapalnego [74].

Tena-Suck i wsp., analizując dane kliniczne i histopatologiczne 115 pacjentów z czaszko gardlakiem, wykazali korelację obecności włókien RF z nawrotem guza, jego większą średnicą, infiltracją mózgu, stanem zapalnym i obecnością dystroficznych zwapnień [75].

**Indeks proliferacyjny Ki67** to antygen jądrowy wykazujący ekspresję we wszystkich fazach cyklu z wyjątkiem G0 [76]. Nie ma jednoznacznej opinii co do przydatności immunoekspresji indeksu proliferacyjnego Ki67 w przewidywaniu nawrotu czaszko gardlaka. Część autorów wykazała, iż indeks proliferacyjny Ki67 nie jest czynnikiem prognostycznym nawrotu guza [68, 77–82]. Nie podzielają tego zdania inni badacze, tj. Nishi, Izumoto, Haba [83–85]. Pojawia się też pogląd, iż wartość indeksu proliferacyjnego Ki67 w guzach nawrotowych jest istotnie statystycznie wyższa od Ki67 w guzie pierwotnym [79,80,86].

**Białko p63** to czynnik transkrypcyjny należący do rodziny białek p53 supresorów guzów, występujący w komórkach nabłonkowych, zarówno w tkankach zdrowych, jak i patologicznych. Gen kodujący białko p63 jest zlokalizowany w obrę-

bie chromosomu 3q27-29, składa się z 15 aksonów i jest regulowany przez dwa promotory [87]. Białko p63 bierze udział w proliferacji, apoptozie i różnicowaniu komórek. Posiada dwie izoformy różniące się promotorem: TAp63 i ΔNp63. Izofорма ΔNp63 jest onkoproteiną, która indukuje proliferację komórek i ma negatywny wpływ na kontrolę apoptozy [88–90]. Nieprawidłowa ekspresja p63 z nadekspresją izoformy ΔNp63 została opisana w rakach nabłonkowych jamy ustnej, krtani, płuc, szyjki macicy, pęcherza moczowego [91].

W piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze doniesienia dotyczące ekspresji białka p63 w czaszko gardlaku [87,92,93]. Wykazano nadekspresję p63 w tkankach guzów (od 86 do 99,3%) niezależnie od typu histopatologicznego guza. Ponadto metodą PCR wykazano przewagę izoformy ΔNp63 nad TAp63 [88, 92, 93]. Cao i wsp. oraz Momota i wsp. nie potwierdzili roli ekspresji białka p63 w prognozowaniu nawrotu guza, ale wykazali, że jest dobrym markerem immunohistochemicznym czaszko gardlaka [87, 92].

W kilku badaniach stwierdzono ekspresję białka p53 w czaszko gardlaku. Tena-Suck i wsp. wykazali ekspresję białka p53 w 68% guzów i korelację z nawrotem guza [94]. Natomiast w badania Momoty ekspresja p53 w czaszko gardlaku dotyczyła tylko 2 z 32 badanych guzów [87].

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) był wykrywany w czaszko gardlaku [95,96]. Donoszono o korelacji poziomu ekspresji VEGF z nawrotem guza [96,97]. Wykazano zwiększoną ekspresję czynnika VEGF w guzie z przewagą części torbielowatej [96].

Badano również poziom ekspresji MVD (*microvascular density*) w czaszko gardlaku za pomocą przeciwciał monoklonalnych CD34, uzyskując sprzeczne wyniki co do korelacji ze wznową czy progresją guza [96,97].

W tkankach czaszko gardlaka metodami immunohistochemicznymi i genetycznymi wykazano **ekspresję następujących receptorów**: hormonu wzrostu (GHR), insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF1 (IGF1R), somatoliberyny (GH-RHR), estrogenów (ER), progesteronu (PR), leptyny (Ob-R) (również DNA dla leptyny). Mogą one odgrywać rolę w patogenezie guza oraz leczeniu i chodzi tu zarówno o bezpieczeństwo stosowania substytucyjnej terapii hormonalnej (hormon wzrostu, terapia estrogenowo-progesteronowa), jak i przy czynową terapię farmakologiczną w przypadku niedoszczętej operacji [98–101].

Ogawa i wsp., badając 88 guzów typu czaszkogardlaka, wykazali silną ekspresję GHR w 53% oraz ekspresję IGF1R w 46% guzów. Ponadto stwierdzono, że wysoka ekspresja GHR wiąże się istotnie statystycznie ze skróceniem okresu stabilizacji choroby [101].

Li i wsp., analizując 29 czaszkogardlaków, wykazali ekspresję IGF1R w 61,9% w typie szkliwiakowatym i w połowie przypadków w brodawkowatym. Ekspresja GHR była wysoka w obu wariantach i wynosiła odpowiednio 81,0% i 73,3% [100]. Wyższa ekspresja IGF1R w guzie szkliwiakowatym może zdaniem autorów odpowiadać za większą skłonność do nawrotów tej postaci guza [108]. Natomiast wysoka ekspresja GHR może wyjaśniać wzrost guza mimo często obserwowanego niedoboru GH już w okresie przedoperacyjnym [100].

Kolejne badanie obejmujące 20 guzów (oba warianty czaszkogardlaka) wykazało ekspresję GHR w 70%, odnotowano istotny związek ekspresji GHR ze średnicą guza, ale nie z indeksem proliferacyjnym Ki67 [99]. Stwierdzono wysoką ekspresję dwóch podtypów receptora estrogenowego (ER1, Er $\beta$ ) oraz receptorów progesteronowych (PR) odpowiednio 95–80% i 80%. Wykazano zależność między ekspresją receptora estrogenowego a średnicą guza [99]. Poziom ekspresji ER i PR nie różnił się w zależności od płci i wariantu histopatologicznego czaszkogardlaka [102].

Izumoto, badając 30 chorych z czaszkogardlakiem, wykazał obecność ER i PR w 30% guzów. Nawroty guza obserwowano częściej u pacjentów z brakiem ekspresji receptorów ER i PR, odpowiednio 29 i 11%. Według autora pacjenci z brakiem tych receptorów powinni być leczeni bardziej agresywnie [84].

W badaniach Li i wsp. stwierdzono w 65% guzów ekspresję receptora leptyny, w 64,7% ekspresję DNA dla leptyny i w 94,7% GH-RHR, nie udowodniono korelacji między obecnością tych receptorów a nawrotem guza [100]. Hoffman wykazał obecność DNA dla receptora leptyny i leptyny w 65% przypadkach czaszkogardlaka. Może więc za nadmierne łaknienie odpowiadają nie tylko zaburzenia podwzgórzowe, ale też hiperleptynemia wynikająca z hipersekrekcji guza, powodująca oporność na leptynę [99]. Powstaje również pytanie o zastosowanie leptyny jako inhibitora wzrostu guza, ponieważ wiadomo, że jest ona inhibitorem proliferacji komórkowej w gruczolakach przysadki oraz powoduje zwiększoną apoptozę [103].

U większości pacjentów (94, 95%) czaszkogardlak jest zlokalizowany w okolicy siodła tureckiego. Najczęstszą lokalizacją stanowi okolica nad- i śródsiodłowa (53–75%), rzadziej nadsiodłowa (20–41%), najrzadziej guzy lokalizują się tylko śródsiodłowo (5, 6%) [104–106].

Guzy te rzadko penetrują do przedniego (2–9%), środkowego (2–8%) czy tylnego dołu czaszki (1–12%) [104]. Czasami docierają do okolicy podsiodłowej (5%), zajmując jamę nosowo-gardłową, jamy oboczne nosa, zatokę klinową, zatokę sitową [104,107]. Guz penetrujący do jam czaszki czy nosogardła i zatok obocznych nosa rozwija się zwykle z części torbielowatej i szerzy wewnątrz przestrzeni podpajęczynówkowej [108].

Wyjątkowo rzadko czaszkogardlak rośnie pierwotnie w nietypowej lokalizacji: płat skroniowy, kąt mózdkowo-mostowy, III komora czy też szyszynka [109–120]. Położenie topograficzne guza w stosunku do otaczających struktur jest oceniane w badaniach obrazowych według klasyfikacji Hoffmana, Yasargila, Puget, Mullera [121–124].

Hoffman [121] dzieli guzy pod względem położenia w stosunku do skrzyżowania nerwów wzrokowych na zlokalizowane: przed skrzyżowaniem, za skrzyżowaniem, pod skrzyżowaniem, wewnątrz komory trzeciej.

Według Yasargila [128] rozróżnia się guzy: śródsiodłowe – podprzeponowe, śród- i nadsiodłowe, nadprzeponowe i zewnątrzkomorowe, wewnątrz- i zewnątrzkomorowe, okołokomorowe, czyste wewnątrzkomorowe.

Puget proponuje klasyfikację opartą na położeniu guza w stosunku do podwzgórza [123]: typ 0: guz nie sięga do podwzgórza, typ I: guz modeluje podwzgórze, ale go nie niszczy, typ II: guz niszczy podwzgórze, które nie jest widoczne w TK/MR.

Muller klasyfikuje guzy według stopnia uszkodzenia podwzgórza, używając zajęcia ciał suteczki jako wyznacznika podziału między zajęciem przedniego i tylnego podwzgórza [124].

Metodą z wyboru w wykrywaniu czaszkogardlaków jest badanie MR z podaniem środka kontrastującego. Badanie TK jest bardzo użyteczne w potwierdzeniu obecności zwapnień [125].

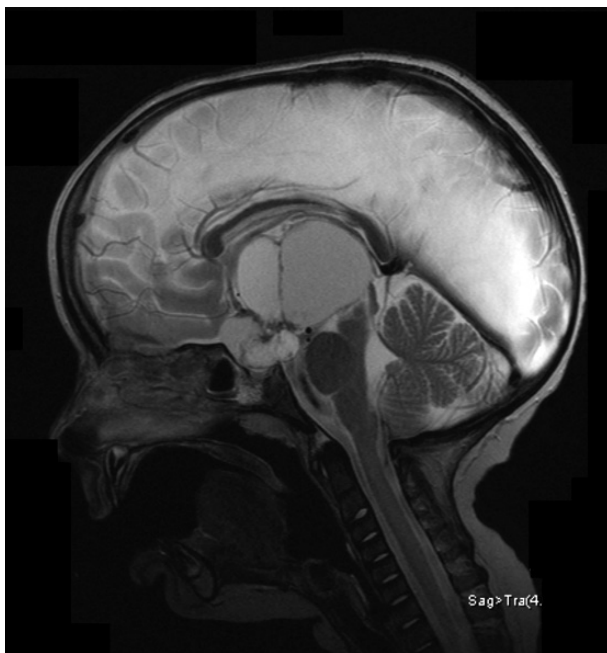
Najbardziej typowy obraz czaszkogardlaka u dzieci to guz: nadsiodłowy z komponentą śródsiodłową, torbielowaty lub torbielowato-lity (z przewagą części torbielowatej), ze zwapnieniami [126]. Te ostatnie występują znacznie częściej u dzieci (do 90%) i charakterystyczne są dla szkli-

wiakowatego guza, typowego dla pediatrycznej grupy wiekowej. Częstość zwapnień u dorosłych szacowana jest na 50–70% [125–130]. Wodogłowie towarzyszące nowotworowi obserwowane jest u 41–54% dzieci i u 14–30% dorosłych [25,121,126,131,132].

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: gruczolaki przysadki, glejaki podwzgórza i nerwu wzrokowego, torbiele kieszonki Rathkego, nerwiaki zwojowe, rozrodczaki, chłoniaki – i rzadziej: malformacje naczyniowe, torbiele pajęczynówki, swoiste i nieswoiste stany zapalne, pituicytoma, torbiele koloidowe trzeciej komory, torbiele epidermoidalne [125,136].

Celem kontroli radykalności zabiegu zaleca się wykonanie badania MRw pierwszym tygodniu po operacji [136]. Resztkę guza stwierdza się u 15–50% pacjentów, u których zabieg został oceniony makroskopowo przez operatora jako radykalny, pozostałość guza jest najlepiej widoczna w obrazie T1-zależnym po podaniu środka kontrastującego [121,137,138].

Według Halda i wsp. dokładna ocena objętości pozostałego guza po częściowej resekcji może być uzyskana dopiero po 2–3 miesiącach po operacji [135].



**Ryc. 3.** Wielotorbielowata zmiana zajmująca okolicę nad-siodłową u 2-letniej dziewczynki. Płaszczyzna strzałkowa, obraz T2-zależny

**Fig. 3.** Polycystic lesion in the suprasellar area in 2-year-old girl. Sagittal plane, T2-weighted imaging

Okres, w którym obserwuje się zmniejszenie objętości guza po radioterapii, wynosi średnio 29 miesięcy [139]. Wg Children's Cancer Group kontrolne badanie MR po leczeniu czaszkogardlaka należy wykonywać co 6 miesięcy przez 2 lata, następnie co rok do 5 lat po zabiegu oraz w 7 i 10 roku po terapii [140].

Obraz czaszkogardlaka w MRI u 2 pacjentów przedstawiają ryciny 3 i 4.



**Ryc. 4.** Hiperintensywny obszar położony w obrębie siodła tureckiego u chłopca 3-letniego. Płaszczyzna strzałkowa, obraz T1-zależny, z saturacją tłuszczu

**Fig. 4.** Hyperintense region in the area of the sella turcica in 3-year-old boy. Sagittal plane, T1-weighted fat-suppressed imaging

### Objawy kliniczne czaszkogardlaka

Objawy kliniczne czaszkogardlaka wynikają z położenia guza w sąsiedztwie ważnych struktur mózgowych, którymi są podwzgórze, przysadka, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe, naczynia tętnicze mózgu. Zależą nie tylko od wielkości, położenia i dynamiki wzrostu guza, ale również od wieku pacjenta. Dla dzieci charakterystyczne są objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty), a także zaburzenia widzenia, niedobór wzrostu, opóźnione dojrzewanie płciowe, a dla osób dorosłych zaburzenia widzenia i hipogonadyzm.



Do najczęstszych objawów klinicznych czaszkogardlaka należą: objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (66–80%) [149–152], objawy okulistyczne (62–84%) [22,149–152], objawy endokrynologiczne (52–87%) [22,149–152], zaburzenia neurologiczne (6–10%) [22,149–152].

Nielsen objawy kliniczne czaszkogardlaka dzieli na: ostre – obserwowane do 2 tygodni przed rozpoznaniem, przewlekłe – występujące wiele miesięcy czy lat przed diagnozą [144].

Wśród ostrych objawów można wyróżnić: bóle głowy, wymioty, nagłe zaburzenia widzenia, porażenie nerwów czaszkowych, utrata przytomności, drgawki, niedowład połowiczny, zaburzenia świadomości, gorączka. Ostre objawy guza występują częściej u dzieci niż w populacji dorosłych (28/13%) i korelują z naciekaniami III komory, wodogłowiem i obecnością zwąpanień [144].

Do przewlekłych objawów należą m.in.: zaburzenia wzrastania, opóźnione dojrzewanie płciowe, moczówka prosta. Rozpoznanie jest stawiane wówczas zwykle późno, szczególnie w przypadku zwolnienia szybkości wzrastania, kiedy opóźnienie diagnozy wynosi nawet kilka lat [143].

Objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego występują pod postacią bólów głowy, nudności i wymiotów. Najczęstszym objawem masy guza są bóle głowy (66–80%), które mogą mieć charakter migrenowy lub napięciowy, a ich nasilenie koreluje z wielkością guza [153]. Rzadziej występują nudności i wymioty (34–68%) [18,142,144].

Do objawów okulistycznych należą [18,142,144]: osłabienie ostrości wzroku (42,4–65%), ograniczenie pola widzenia (24–46%), obrzęk tarcz nerwu wzrokowego (21–52%), atrofia całkowita lub częściowa nerwów wzrokowych (37,9–20%), podwójne widzenie (6%), zez (4%), ślepotą (najczęściej jednooczną) (2,6–9%).

Objawy neurologiczne to: zaburzenia równowagi (6%), niedowład połowiczny czy dotyczący jednej kończyny (6%), zaburzenia świadomości (7%) [142].

Najczęstszym objawem endokrynologicznym jest zwolnienie szybkości wzrastania i niedobór wzrostu (25–86%) [143], jednak tylko 7,5–15% chorych z czaszkogardlakiem zgłasza się z tego powodu na diagnostykę [43,142]. W przypadku patologii wzrastania objawy kliniczne zwykle na długo wyprzedzają diagnozę, według Sorvy średnio o 4 lata (0–9 lat) [143].

Otyłość w momencie rozpoznania stwierdza się u 12–30% chorych [109,141,143,146–148], najczęściej na wiele lat przed rozpoznaniem i jest

rzadką przyczyną zgłoszenia się pacjenta na diagnostykę.

Brak łaknienia i utrata masy ciała występują u 2,3–8–31% przedoperacyjnych pacjentów z czaszkogardlakiem [144,149]. Niedobór masy ciała stwierdzono u 2,3% z 485 pacjentów Niemieckiego Rejestru Dzieci z czaszkogardlakiem [149]. Nie wykazano związku ze średnicą guza czy jego położeniem w stosunku do podwzgórza. Hetelekidis i wsp. rozpoznali u 11,4% swoich pacjentów jadłowstręt jako objaw poprzedzający rozpoznanie czaszkogardlaka [150].

---

## Zaburzenia endokrynologiczne

Niedoczynność przysadki, dotycząca co najmniej jednej osi podwzgórzowo-przysadkowej, w momencie diagnozy stwierdza się u 40–87% pacjentów [121,141,151]. Zaburzenia hormonalne i ich charakterystykę przedstawia tabela II.

Do podwzgórzowych zaburzeń neuroendokrynnych oprócz otyłości należą: zaburzenia snu, zaburzenia termoregulacji, zaburzenia ośrodka pragnienia, zaburzenia rytmu serca i ciśnienia tętniczego [151]. Te objawy są obserwowane częściej w przypadku położenia guza w trzeciej komorze oraz u pacjentów z aktywnym wodogłowiem [160].

Inne objawy to: zaburzenia zachowania (napady agresji, apatia) i dysfunkcje poznawcze: zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji i uwagi.

Do rzadko występujących objawów należy przedłużająca się żółtaczka z hiperbilirubinemią w przypadku guza rozpoznanego w pierwszych miesiącach życia, wynikają one z wtórnej niedoczynności nadnerczy i tarczycy [153]. Inne sporadycznie zgłaszane objawy to: stany gorączkowe, bóle stawów, zaburzenia słuchu i węchu, niedrożność nosogardła, nadmierny wzrost [161]. Objawowy udar krwotoczny do czaszkogardlaka występuje sporadycznie, opisano dotąd tylko kilka takich przypadków [162].

---

## Postacie szczególne

### *Czaszkogardlak wrodzony*

Za guzy wrodzone OUN uważa się nowotwory zdiagnozowane prenatalnie, w momencie porodu lub do 2–3 miesiąca życia, a zdaniem niektórych nawet do końca 1 roku życia. Stanowią one 10% wszystkich guzów wrodzonych [163–166].

**Tabela II.** Zaburzenia endokrynologiczne u pacjentów z czaszkogardlakiem  
**Table II.** Endocrine disorders in patients with craniopharyngioma

Zaburzenie endokrynologiczne	Odsetek pacjentów	Charakterystyka
Niedobór hormonu wzrostu (GH)	26–75% [43,102,141,143,144,152]	najczęstszy deficyt w tej grupie chorych
Niedobór gonadotropin (LH/FSH)	37–72,5% [43,153–154]	deficyt stwierdzany równie często jak niedobór GH
*Banna opisał trzech pacjentów (3, 4 i 7 lat), a Tomita dwóch z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym w momencie diagnozy czaszkogardlaka [147,155].		
Niedobór ACTH	25–71% [43,123,144,146,148,153,154,156]	objawy wtórnej niedoczynności nadnerczy
Niedobór TSH	2,7–25% chorych [43,121,144,146,148,153,154]	objawy wtórnej niedoczynności tarczycy
Hiperprolaktynemia	8–50% (śr. 20%) chorych [43,144,153,154]	poziom prolaktyny wynosi zwykle poniżej 100 ng/ml
Moczówka prosta	6–38% (śr. 12%) chorych [43,121,123,132,141,144,147,148,151,155–157]	wg Merchanta i wsp. stwierdzana częściej u pacjentów po radykalnej resekcji (w porównaniu z resekcją częściową z radioterapią) [157]
Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	opisany u kilku pacjentów	spowodowany bezpośrednią stymulacją mechaniczną i/lub niedokrwieniem osmoreceptorów, podwzgórza czy tylnego płata przysadki [158,159]

Czaszkogardlak stanowi 5,6–7,4% wrodzonych guzów OUN [164,169–171]. Według Moore i wsp. wrodzony czaszkogardlak znajduje się na 6 miejscu pod względem częstości występowania po potworniaku (48%), gwiaździaku (36,9%), rdzeniaku zarodkowym (16%), guzie szyszynki (6,7%) i nerwiaku zarodkowym (6%) [172]. Do objawów klinicznych guza mózgu stwierdzanego po urodzeniu należą: makrocefalia, wodogłowie, duże ciemiączka, niezrośnięte szwy czaszkowe, bradykardia, zaburzenia oddychania, sinica, senność, wymioty, drgawki [168,170,173–175]. U 15% dzieci stwierdza się towarzyszące inne wady wrodzone (serca, kośćca) [168,176].

### **Czaszkogardlak złośliwy**

Złośliwa postać czaszkogardlaka występuje bardzo rzadko i nie jest uwzględniona w aktualnej klasyfikacji WHO [73]. Leczenie jest trudne, a rokowanie niekorzystne. Opisano 26 przypadków złośliwego czaszkogardlaka [211–231]. W badaniu histopatologicznym, oprócz typowych cech przemawiających za złośliwością guza (pleomorfizm komórek, atypia jąder, wzrost aktywności mitotycznej, utrata łagodnej architektury) stwierdzono podwyższony indeks proliferacji Ki67 (16–60%) i silną ekspresję białka p63 [213,216,220–223,225,227,228,230,233].

- Symon L., Pell M.F., Habib A.H. et al.: Radical excision of craniopharyngioma by the temporal route: a review of 50 patients. *Br. J. Neurosurg.*, 1991;5(6), 539-549.
- Zenker F.A.: Enorme Cystenbildung im Gehirn, vom Hirnanhang ausgehend. *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.*, 1857;12(4), 454-466.
- Raimondi A.J., Rougerie J.: A critical review of personal experiences with craniopharyngioma: clinical history, surgical technique and operative results. 1983. *Pediatr. Neurosurg.*, 1994;21(2), 134-150.
- Erdheim J.: Über hypophysengangeschwulste und hirncholesteatome. *Sitzungsb. Kais. Akad. Wissen. Math. Naturw. Klin.*, 1904;113, 537-726.
- Pascual J.M., Prieto R., Mazzarello P.: Sir Victor Horsley: the pioneer surgeon of craniopharyngiomas. *J. Neurosurg.*, 2015;20, 1-13.
- Boyce R., Beadles C.F.: A further contribution to the study of the pathology of the hypophysis cerebri. *J. Pathol.*, 1893;1(3), 359-383.
- Halstead A.E.: Remarks on the operative treatment of 256 tumors of the hypophysis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1910;10, 494-502.
- Cushing H.: Intracranial tumors. In: Thomas CC (ed) Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto. Springfield, IL, 93-98.
- Frazier C.H., Alpers B.J.: Adamantinoma of the craniopharyngeal duct. *Arch. Neurol. Pathol.*, 1931;26(5), 905-965.
- Gordy P.D., Peet M.M., Kahn E.A.: The surgery of the craniopharyngiomas. *J. Neurosurg.*, 1949;6(6), 503-517.
- Grant F.C.: Surgical experience with tumors of the pituitary gland. *J. Am. Med. Assoc.*, 1948;136(10), 668-672.
- Cushing H.: Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors with a preliminary note on a new surgical-current generator by W.T. Bovie. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1928;47, 751-784.
- Hardy J., Wigser S.M.: Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. *J. Neurosurg.*, 1965;23(6), 612-619.
- Matson D.D., Crigler J.F. Jr.: Radical treatment of craniopharyngioma. *Ann. Surg.*, 1960;152(4), 699-703.
- Carpenter R.C., Chamberlin G.W., Frazier C.H.: The treatment of hypophyseal stalk tumours by evacuation and irradiation. *Am. J. Roent.*, 1937;38, 162-167.
- Kramer S., McKissock W., Concannon J.P. Craniopharyngiomas. Treatment by combined surgery and radiation therapy. *J. Neurosurg.*, 1961;18, 217.
- Kramer S., Southard M., Mansfield C.M.: Radiotherapy in the management of craniopharyngiomas: Further experiences and late results. *Am. J. Roentgenol.*, 1968;103, 44-52.
- Leksell L.: Stereotactic method of radiotherapy for brain. *Acta. Chir. Scand.*, 1951;201, 316-319.
- Shah H.C., Ubhale B.P., Shah J.K.: Demographic and histopathologic profile of pediatric brain tumors: A hospital-based study. *South Asian J. Cancer.*, 2015;4, 146-148.
- Mori K., Kurisaka M.: Brain tumors in childhood: statistical analysis of cases from Brain Tumor Registry of JAPAN. *Child's Nerv. Syst.* 1986;2, 233-237.
- Pinho RS, Andreoni S, Silva NS et al.: Pediatric Central Nervous System Tumors: A Single-center Experience From 1989 to 2009. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2011;33, 605-609.
- Parisi J.E., Mena H.: Nonglioma tumours. Inc.: J.S. Nelson, J.E. Parisi, S.S. Schochet Jr eds. Principles and Practice of Neuropathology, Mosby, St Louis, 1993:203-266.
- Matson D.D., Crigler J.F. Jr.: Management of craniopharyngioma in childhood. *J. Neurosurg.*, 1969;30(4), 377-390.
- Schoenberg B.C., Schoenberg D.G., Christine B.W. et al.: The epidemiology of primary intracranial neoplasm of childhood. A population study. *Mayo Clinic Proceedings.*, 1976;51, 51-56.
- De Vile C.J., Grant r.d, Kendall B.E et al.: Obesity in Childhood Craniopharyngioma: Relation to Post-Operative Hypothalamic Damage Shown by Magnetic Resonance Imaging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996;81, 2734-2737.
- Mehrazin M., Rahmat H., Yavari P.: Epidemiology of Primary Intracranial Tumors in Iran, 1978-2003. *Asian Pacific J. Cancer. Prev.*, 2006;7, 283-288.
- Farwell J.R., Dohrmann G.J., Flannery J.T.: Central nervous system tumors in children. *Cancer.*, 1977;40, 3123-3132.
- Rickert Ch.H., Paulus W.: Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv. Syst.*, 2001;17, 503-511.
- Shah H.C., Ubhale B.P., Shah J.K.: Demographic and histopathologic profile of pediatric brain tumors: A hospital-based study. *South Asian J. Cancer.*, 2015;4, 146-148.
- El-Gaidi M.A.: Descriptive Epidemiology of Pediatric Intracranial Neoplasms in Egypt. *Pediatr Neurosurg.*, 2011;47, 385-395.
- Kadri H., Mawla A.A., Murad L.: Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993-2002). *Ped. Neurosurg.*, 2005;41, 173-177.
- Nielsen E.H., Feldt-Rasmussen U., Poulsgaard L. et al.: Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n=189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J. Neurooncol.*, 2011;104, 755-763.
- Gucev Z.S., Danilovski D., Tasic V. et al.: Childhood craniopharyngioma in Macedonia: incidence and outcome after subtotal resection and cranial irradiation. *World. J. Pediatr.*, 2011;7(1), 74-78.
- Zacharia B.E., Bruce S.S., Goldstein H. et al.: Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. *Neuro-Oncology*, 2012;14(8), 1070-1078.
- Bunin G.R., Surawicz T.S., Witmen P. et al.: The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J. Neurosurg.*, 1998;89, 547-551.
- Barrow D.L., Tindall G.T.: Tumors of the pituitary gland, in Morantz RA, Walsh JW.(eds). *Brain Tumors: A Comprehensive text.* New York. Marcel Dekker, 1994, 367-386.
- Scott R.M., Pomeroy S.L., Tarbell N.J.: Craniopharyngioma, in Black PM, Loeffler JS (eds). *Cancer of the Nervous System.* Cambridge, MA: Blackwell. Science, 1997, 414-422.
- Müller-Scholden J., Lehrnbecher T., Müller H.L. et al.: Radical Surgery in a Neonate with Craniopharyngioma. *Pediatr. Neurosurg.*, 2000;33, 265-269.
- Muller H.L.: Childhood craniopharyngioma: treatment strategies and outcomes. *Expert Rev. Neurother.*, 2014;14(2), 187-197.
- Boch A.L., Van Effenterre R., Kujas M.: Craniopharyngiomas in two consanguineous siblings: case report. *Neurosurgery*, 1997;41(5), 1185-1187.
- Vargas J.R., Pino J.A., Murad T.M.: Craniopharyngioma in Two Siblings. *Jama*, 1981;246(16), 1807-1808.
- Combelles G, Ythier H, Wemeau J.L. et al.: Neurochirurgie, 1984;30(5), 347-349.
- Thomsett M.J., Conte F.A., Kaplan S.L. et al.: Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: review of effect of treatment in 42 patients. *J. Pediatr.*, 1980;97(5), 728-773.

44. Green A.L., Yeh J.S., Dias P.S.: Craniopharyngioma in a mother and daughter. *Acta Neurochir.*, 2002;144, 403-404.
45. Vagner-Capodano A.M., Gentet J.C., Gambarelli D. et al.: Cytogenetic studies in 45 pediatric brain tumors. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1992;9, 223-235.
46. Oikonomou E., Barreto D.C., Soares B. et al.: Beta-catenin mutations in craniopharyngiomas and pituitary adenomas. *J. Neurooncol.*, 2005;73(3), 205-209.
47. Buslei R., Nolde M., Hofmann B.: Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol.*, 2005;109(6), 589-597.
48. Hassanein A.M., Glanz S.M., Kessler H.P.: Beta-Catenin is expressed aberrantly in tumors expressing shadow cells. Pilomatricoma, craniopharyngioma, and calcifying odontogenic cyst. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2003;120(5), 732-736.
49. Kato K., Nakatani Y., Kanno H. et al.: Possible linkage between specific histological structures and aberrant reactivation of the Wnt pathway in adamantinomatous craniopharyngioma. *J. Pathol.*, 2004;203, 814-821.
50. Brastianos P.K., Taylor-Weiner A., Manley P.E. et al.: Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet.*, 2014;46(2), 161-165.
51. Larkin S.J., Preda V., Karavitaki N.: BRAF V600E mutations are characteristic for papillary craniopharyngioma and may coexist with CTNNB1-mutated adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol.*, 2014;127(6), 927-929.
52. Clevers H.: Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*, 2006;127(3), 469-480.
53. Grigoryan T., Wend P., Klaus A. et al.: Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: Conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. *Genes. Dev.*, 2008;22, 2308-2341.
54. MacDonald B.T., Tamai K., He X.: Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev. Cell.*, 2009;17(1), 9-26.
55. Gaston Massuet J.C., Andoniadou C.L., Signore M. et al.: Increased Wntless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011;28, 11482-11487.
56. Chan E.F., Gat U., McNiff J.M. et al.: A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat. Gene.*, 1999;21, 410-413.
57. Polakis P.: Wnt signaling and cancer. *Gene. Dev.*, 2000;15, 1837-1845.
58. Reed K.R., Athineos D., Meniel V.S. et al.: B-catenin deficiency, but not Myc deletion, suppresses the immediate phenotypes of APC loss in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008;105, 18919-18923.
59. Bhanot P., Brink M., Samos C.H. et al.: A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature*, 1996;382, 225-230.
60. Wu C.H., Nusse R.: Ligand receptor interactions in the Wnt signaling pathway in *Drosophila*. *J. Biol. Chem.*, 2002;277(44), 41762-41769.
61. Liu J.M., Garonzik I.M., Eberhart C.G.: Ectopic recurrence of craniopharyngioma after an interhemispheric transcallosal approach: case report. *Neurosurg.*, 2002;50(3), 639-645.
62. Larkin S.J., Ansorge O.: Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary*, 2013;16(1), 9-17.
63. Martinez-Barbera J.P.: Molecular and cellular pathogenesis of adamantinomatous craniopharyngioma. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2015;41(6), 721-732.
64. He T.C., Sparks A.B., Rago C. et al.: Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*, 1998;281, 1505-1512.
65. Hölsken A., Kreutzer J., Hofmann B.M.: Target gene activation of the Wnt signaling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain Pathol.*, 2009;19(3), 357-364.
66. Hassanein A.M., Glanz S.M., Kessler H.P.: Beta-Catenin is expressed aberrantly in tumors expressing shadow cells. Pilomatricoma, craniopharyngioma and calcifying odontogenic cyst. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2003;120(5), 732-736.
67. Garre M.L., Cama A.: Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007;19, 471-479.
68. Kim S.K., Wang K.Ch., Shin S.H. et al.: Radical excision of pediatric craniopharyngioma: recurrence pattern and prognostic factors. *Child's Nerv. Syst.*, 2001;17, 531-536.
69. Zhang Y.Q., Wang C.C., Ma Z.Y.: Pediatric craniopharyngiomas: clinicomorphological study of 189 cases. *Pediatr. Neurosurg.*, 2002;36, 80-84.
70. Horwitz J.: Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992;89, 10449-10453.
71. Smith D.A., Lantos P.L.: Immunocytochemistry of cerebellar astrocytomas: with a special note on Rosenthal fibres. *Acta Neuropathol.*, 1985;66, 155-159.
72. Takei H., Powell S.Z.: Rosenthal fiber-rich glioblastoma: a case report. *Clin. Neuropathol.*, 2009;28(3), 168-172.
73. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.*, 2007;115, 97-109.
74. Wippold F.J., Perry A., Lennerz J.: Neuropathology for the Neurologist: Rosenthal Fibers. *American Journal of Neuroradiology*, 2006;27(5), 958-961.
75. Tena-Suck M.L., Hernandez-Campos E., Salinas-Lara C. et al.: Rosenthal Fibers in Craniopharyngioma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Approach. *Neurosurg.*, 2014;24(2), 146-154.
76. Hall P.A., Woods A.L.: Immunohistochemical markers of cellular proliferation: achievements, problems and prospects. *Cell Tissue Kinet.*, 1990;23, 505-522.
77. Losa M., Vimercati A., Acerno S. et al.: Correlation between clinical characteristics and proliferative activity in patients with craniopharyngioma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004;75, 889-892.
78. Agozzino L., Ferraraccio F., Accardo M. et al.: Morphological and ultrastructural findings of prognostic impact in craniopharyngiomas. *Ultrastruct. Pathol.*, 2006;30(3), 143-150.
79. Dickey T, Raghavan R, Rushing E.: MIB-1, Ki-67, immunoreactivity as predictor of the risk of recurrence of craniopharyngioma. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1999;58, 567-576.
80. Aneqawa S., Hayashi T., Nakagawa S. et al.: Craniopharyngioma with rapid regrowth-role of MIB-1 labeling index. *No. Shinkei. Geka.*, 2001;29(8), 727-733.
81. Yalcin N., Akbulut M., Cagli S. et al.: Prognostic Significance of The Ki-67 Labeling Index and P53 Protein Expression For Patient With Craniopharyngioma. *J. Neurol. Sci. Turk.*, 2009;26(3), 286-291.
82. Raghavan R., Dickey W.T. Jr., Margraf L.R. et al.: Proliferative activity in craniopharyngiomas: clinicopathological correlations in adults and children. *Surg. Neurol.*, 2000;54(3), 241-248.
83. Nishi T., Karatsu J.I., Takeshima H. et al.: Prognostic significance of the MIB-1 labeling index for patient with

- craniopharyngioma. *Int. J. Mol. Med.*, 1999;3, 157-161.
84. Izumoto S., Suzuki T., Kinoshita M. et al.: Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas: correlation with clinical and histological features. *Surg. Neurol.*, 2005;63, 520-525.
  85. Haba D., Dumitrescu G., Andrei A. et al.: Radiologic-pathologic correlations in an early recurrent dysplastic squamo-papillary craniopharyngioma. *Acta Endocrinol.*, 2010;6(1), 111-122.
  86. Duò D., Gasverde S., Benech F.: MIB-1 immunoreactivity in craniopharyngiomas: a clinico-pathological analysis. *Clin. Neuropathol.*, 2003;22(5), 229-234.
  87. Momota H., Ichimiya S., Ikeda T. et al.: Immunohistochemical analysis of the p53 family members in human craniopharyngiomas. *Brain Tumor Pathol.*, 2003;20, 73-77.
  88. Yang A., Kaghad M., Wang Y. et al.: P63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol. Cell*, 1998;2, 305-316.
  89. Benard J., Douc-Rasy S., Ahomadegbe J.C.: TO53 family members and human cancers. *Hum. Mutat.*, 2003;21, 182-191.
  90. Hu H., Xia S.H., Li A.D. et al.: Elevated expression of p63 protein in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer.*, 2002;102, 580-583.
  91. Lauxen I.S., Oliveira M.G., Rados P.V. et al.: Immunoprofiling of oral squamous cell carcinomas reveals high p63 and survivin expression. *Oral Dis.*, 2014;20, 76-80.
  92. Cao J., Lin J.P., Yang K. et al.: Expression of aberrant  $\beta$ -catenin p-63 in craniopharyngioma. *Br. J. Neurosurg.*, 2010;24(3), 249-256.
  93. Esheba G.E., Hassan A.A.: Comparative immunohistochemical expression of  $\beta$ -catenin, EGFR, ErbB2, and p63 in adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.*, 2015;27, 139-145.
  94. Tena-Suck M.L., Salinas-Lara C., Arce-Arellano R.I. et al.: Clinico-pathological and immunohistochemical characteristics associated to recurrence/regrowth of craniopharyngiomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2006;108, 661-669.
  95. Elmaci L., Kurtkaya-Yapicier O., Ekinci G. et al.: Metastatic papillary craniopharyngiomas: case study and study of tumor angiogenesis. *Neuro-oncol.*, 2002;4, 123-128.
  96. Vaquero J., Zurita M., De Oya S. et al.: Expression of vascular permeability factor in craniopharyngioma. *J. Neurosurg.*, 1999;91, 831-834.
  97. Vidal S., Kovacs K., Lloyd R.V. et al.: Angiogenesis in patients with craniopharyngiomas: correlation with treatment and outcome. *Cancer*, 2002;94, 738-745.
  98. Ulfarsson E., Karström A., Yin S.: Expression and growth dependency of the insulin-like growth factor I receptor in craniopharyngioma cells: a novel therapeutic approach. *Clin. Cancer Res.*, 2005;11(13), 4674-4680.
  99. Hoffman B.M., Hoelsken A., Fahlbusch R. et al.: Hormone receptor expression in craniopharyngiomas: a clinical correlation. *Neurosurgery*, 2010;67, 617-625.
  100. Li Q., You C., Liu L. et al.: Craniopharyngioma cell growth is promoted by growth hormone (GH) and is inhibited by tamoxifen: involvement of growth hormone receptor (GHR) and IGF-1 receptor (IGF-1R). *J. Clin. Neurosci.*, 2013;20, 153-157.
  101. Ogawa Y., Watanabe M., Tominaga T.: Spontaneous alteration from Rathke's Cleft Cyst to Craniopharyngioma-Possible Involvement of Transformation Between These Pathologies. *Endocrine Pathology*, 2015;25(4), 422-426.
  102. Honegger J., Buchfelder M., Fahlbusch R.: Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J. Neurosurg.*, 1999;99, 251-257.
  103. Jin L., Burguera B.G., Couce M.E. et al.: Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84(8), 2903-2911.
  104. Petito C.K., DeGirolami U., Earle K.M.: Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer*, 1976;37(4), 1944-1952.
  105. Harwood-Nash D.C.: Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr. Neurosurg.*, 1994;21, 2-10.
  106. Karavitaki N., Brufani C., Warner J.T. et al.: Craniopharyngiomas in children and adults: systemic analysis 121 cases with long-term follow-up. *Clin. Endocrinol.*, 2005;62(4), 397-409.
  107. Sener R.N.: Giant craniopharyngioma extending to the anterior cranial fossa and nasopharynx. *Am. J. Roentgenol.*, 1994;162, 441-442.
  108. Mori K., Handa H., Murata T. et al.: Craniopharyngiomas with unusual topography and associated with vascular pathology. *Acta Neuroch.*, 1980;53, 53-68.
  109. Graziani N., Donnet A., Bugha T.N. et al.: Ectopic basisphenoidal craniopharyngioma: case report and review of the literature. *Neurosurg.*, 1994;34(2), 346-349.
  110. Akimura T., Kameda H., Abiko S. et al.: Infraselar craniopharyngioma. *Neuroradiology*, 1989;31(2), 180-183.
  111. Cooper P.R., Ransohoff J.: Craniopharyngioma originating in the sphenoid bone. Case report. *J. Neurosurg.*, 1972;36, 102-106.
  112. Jiang R.S., Wu C.Y., Jan Y.J. et al.: Primary ethmoid sinus craniopharyngioma: a case report. *J. Laryngol Otol* 1998;112(4), 403-405.
  113. Duff T.A., Levine R.: Intrachiasmatic craniopharyngioma. Case report. *J. Neurosurg.*, 1983;59(1), 176-178.
  114. Sohn C.H., Baik S.K., Kim S.P. et al.: Craniopharyngioma in the temporal lobe: a case report. *Korean J. Radiol.*, 2004;5(1), 72-74.
  115. Solarski A., Panke E.S., Panke T.W.: Craniopharyngioma in the pineal gland. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1978;102(9), 490-491.
  116. Bashir E.M., Lewis P.D., Edwards M.R.: Posterior fast craniopharyngioma. *Br. J. Neurosurg.*, 1996;10(6), 613-615.
  117. Altinors R., Senveli E., Erdogan A. et al.: Craniopharyngioma of the cerebellopontine angle. *J. Neurosurg.*, 1984;60, 842-844.
  118. Waga S., Morikawa A., Sakakura M.: Craniopharyngioma with midbrain involvement. *Arch. Neurol.*, 1979;36, 319-320.
  119. Davies M.J., King T.T., Metcalfe J.P.: Intraventricular craniopharyngioma: a long-term follow-up of six cases. *Br. J. Neurosurg.*, 1997;11(6), 533-541.
  120. Powers C.J., New K.C., McLendon R.E. et al.: Cerebellopontine angle craniopharyngioma: case report and literature review. *Pediatr. Neurosurg.*, 2007;43(2), 158-163.
  121. Hoffman H.J., De Silva M., Humphreys R.P. et al.: Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J. Neurosurg.*, 1992;76, 47-52.
  122. Yasargil M.G., Curcic M., Kis M. et al.: Total removal of craniopharyngiomas. *J. Neurosurg.*, 1990;73, 3-11.
  123. Puget S., Garnet M., Wray A. et al.: Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J. Neurosurg.*, 2007;106(suppl 1), 3-12.
  124. Muller H.L.: Diagnosis, treatment, and follow-up in craniopharyngioma. *Front. Endocrinol.*, 2011;2(70), 1-8.

125. Curran J.G., O'Connor E.: Imaging of craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21(8-9), 635-639.
126. Karavitaki N., Cudlip S., Adams Ch.B.T. et al.: Craniopharyngiomas. *Endocr. Rev.*, 2006;27(4), 371-397.
127. Sartoretti-Schefer S., Wichmann W., Aguzzi A. et al.: MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas. *Am. J. Neuroradiol.*, 1997;18, 77-87.
128. Muller H.L.: Childhood craniopharyngioma: current controversies on management in diagnostics, treatment and follow-up. *Expert. Rev. Neurother.*, 2010;10(4), 515-524.
129. Fitz P.M., Tartaglino L.M., Hollander M.D. et al.: Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiol. Clin. North Am.*, 1999;37(1), 101-121.
130. Donovan J.L., Nesbit G.M.: Distinction of masses involving the sella and suprasellar space: specificity of imaging features. *Am. J. Roentgenol.*, 1996;167(3), 597-603.
131. Weiner H., Wisoff J.H., Rosenberg M.E. et al.: Craniopharyngiomas: A Clinicopathological Analysis of Factors Predictive of Recurrence and Functional Outcome. *Neurosurg.*, 1994;35(6), 1001-1011.
132. Van Effenterre R., Boch A.L.: Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *J. Neurosurg.* 2002;97(1), 3-11.
133. Mortini P.: Craniopharyngiomas: a life-changing tumor. *Endocrine.*, 2016. doi:10.1007/s12020-016-1192-2.
134. Choi S.H., Kwon B.J., Na D.G. et al.: Pituitary adenoma, craniopharyngioma, and Rathke cleft cyst involving both intrasellar and suprasellar regions: differentiation using MRI. *Clin. Radiol.*, 2007;62(5), 453-462.
135. Hald J.K., Eldevik O.P., Brunberg J.A. et al.: Craniopharyngiomas-the utility of contrast medium enhancement for MR imaging at 1.5 T. *Acta Radiol.*, 1994;35, 520-525.
136. Warmuth-Metz M., Gnekow A., Müller H.L. et al.: Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. *Klin. Pediatr.*, 2004;216, 323-330.
137. Mortini P, Gagliardi F, Boari N. et al.: Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngioma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2013;88, 514-529.
138. Shi X-E., Wu B., Fan T. et al.: Craniopharyngioma: Surgical experience of 309 cases in China. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2008;110, 151-159.
139. Hammamoto Y., Niino K., Adachi M. et al.: MR and CT findings of craniopharyngioma during and after radiation therapy. *Neuroradiol.*, 2002;44, 118-122.
140. Kramer E.D., Vezina L.G., Packer R.J. et al.: Staging and surveillance of children with central nervous system neoplasms: recommendations of the Neurology and Tumor Imaging Committees of the Children's Cancer Group. *Pediatr. Neurosurg.*, 1994;20(4), 254-263.
141. Muller H.L.: Childhood craniopharyngiomas. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm. Res.*, 2008;69, 193-202.
142. Banna M.: Craniopharyngioma: based on 160 cases. *Br. J. Radiol.*, 1976;49, 206-223.
143. Sorva R., Heiskanen O., Perheetupa J.: Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Childs Nerv. Syst.*, 1998;4, 97-99.
144. Nielsen E.H., Jørgensen J.O., Bjerre P. et al.: Acute presentation of craniopharyngioma in children and adults in a Danish national cohort. *Pituitary*, 2013;16, 528-535.
145. Kahn M.: Can we safely target the WNT pathway? *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2014;13, 513-532.
146. Zuccaro G.: Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21, 679-690.
147. Tomita T., Bowman R.M.: Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21, 729-746.
148. Mortini P, Losa M., Pozzobon G. et al.: Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series. *J. Neurosurg.*, 2011;114, 1350-1359.
149. Hoffman A., Gebhardt U., Sterkenburg A.S. et al.: Diencephalic Syndrome in Childhood Craniopharyngioma-Results of German Multicenter Studies on 485 Long-term Survivors of Childhood Craniopharyngioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99(1), 3972-3977.
150. Hetelekidis S., Barnes P.D., Tao M.L. et al.: 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 1993;27(2), 189-195.
151. Elliott R., Hsieh K., Hochman T. et al.: Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J. Neurosurg. Pediatr.*, 2010;5, 30-48.
152. Ahmet A., Blaser S., Stephens D. et al.: Weight gain in craniopharyngioma: a model for hypothalamic obesity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006;19, 121-127.
153. De Vries, Lazar L., Phillip M.: Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2003;16(5), 703-710.
154. Honegger J., Renner C., Fahlbusch R. et al.: Progesterone receptor gene expression in craniopharyngioma and evidence for histological activity. *Neurosurg.*, 1997;41, 1359-1363.
155. Banna M., Hoare R.D., Stanley P.: Craniopharyngioma in children. *J. Pediatr.*, 1973;83(5), 781-785.
156. Sklar C.A.: Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr. Neurosurg.*, 1994;21(1), 18-20.
157. Merchant T.E., Kiehna E.N., Sanford R.A. et al.: Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002;53(3), 533-542.
158. Gonzales-Portillo G., Tomita T.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: An unusual presentation for childhood craniopharyngioma: Report of three cases. *Neurol. Surg.*, 1998;42(4), 917-922.
159. Kalapurakal J.A, Goldman S, Hsieh Y.C. et al.: Clinical Outcome in Children With Craniopharyngioma Treated With Primary Surgery and Radiotherapy Deferred Until Relapse. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003;40(4), 214-8.
160. Caldarelli M., Massimi L., Tamburrini G. et al.: Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Child. Nerv. Syst.*, 2005;21, 747-757.
161. Wit J.M., Schuitema-Dijkstra A., van Buul-Offers S. et al.: Excessive growth in child with craniopharyngioma and growth hormone deficiency. *Eur. J. Pediatr.*, 1988;147(6), 658-661.
162. Nishioka H., Ito H., Haraoka J. et al.: Repeated hemorrhage in ciliated craniopharyngioma-case report. *Neurol. Med. Chir.*, 2000;40(6), 324-328.
163. Woodward R.J., Sohaey R., Kennedy A. et al.: A comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation. *Radiographics*, 2005;25, 215-242.
164. Isaacs H. I.: Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr. Neurol.*, 2002;27, 333-342.
165. Ainstein L.H., Boldery E., Naffziger H.: A case report and survey of brain tumors during neonatal period. *J. Neurosurg.*, 1951;8, 31-319.
166. Solitare GB, Krigman MR. Congenital intracranial neoplasm. A case report and review of the literature. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.*, 1964;23, 280-292.
167. Wakai S., Arai T., Nagai M.: Congenital brain tumors. *Neurol. Surg.*, 1984;21, 597-609.

168. Jellingier K., Sunder-Plassman M.: Connatal intracranial tumors. *Neuro-paediatric.*, 1973:4, 46-63.
169. Cassart M., Bosson N., Garel C. et al.: Fetal intracranial tumors: a review of 27 cases. *Eur. Radiol.*, 2008:18, 2060-2066.
170. Raisanen J.M., Davis R.L.: Congenital brain tumors. *Pathology*, 1993:2, 103-116.
171. Respondek-Liberska M.: Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u płodów. *Aktualn. Neurol.*, 2009:9(3), 164-168.
172. Moore S.W., Satge D., Sasco A.J. et al.: The epidemiology of neonatal tumors. *Pediatr. Surg. Int.*, 2003:19, 509-519.
173. Buetow P.C., Smirniotopoulos J.G., Done S.: Congenital brain tumors: a review of 45 cases. *Am. J. Roentgenol.*, 1990:155, 587-593.
174. Bognar L.: Brain tumors during the first year of life. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1997:824, 148-155.
175. Cavalheiro S., Moron A.F., Hisaba W. et al.: Fetal brain tumors. *Childs Nerv. Syst.*, 2003:19, 529-536.
176. Parkers S.E., Muir K.R., Southern L. et al.: Neonatal tumors: a 30-years population-based study. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1994:22, 309-317.
177. Iyer CG. Case report of an adamantinoma present at birth. *J. Neurosurg.*, 1952:9(2), 221-228.
178. Hurst R., McIlhenny J., Park T. et al.: Neonatal craniopharyngioma: CT and ultrasonographic features. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1988:12, 858-861.
179. Arai T., Ohno K., Takada Y. et al.: Neonatal craniopharyngioma and inference of tumor inception time: of the literature. *Surg. Neurol.*, 2003:60, 254-259.
180. Kultursay N., Gelal F., Mutluer S. et al.: Antenatally diagnosed neonatal craniopharyngioma. *J. Perinatol.*, 1995:15(5), 426-428.
181. Scagliotti V., Avagliano L., Gualtieri A. et al.: Histopathology and molecular characterisation of intrauterine-diagnosed congenital craniopharyngioma. *Pituitary*, 2016:19(1), 50-56.
182. Azar-Kia B., Krishnan U.R., Schechter M.M.: Neonatal craniopharyngioma. Case report. *J. Neurosurg.*, 1975:42(1), 91-93.
183. Bailey W., FriedenberG G.R., James H.E. et al.: Prenatal diagnosis of a craniopharyngioma using ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat. Diagn.*, 1990:10, 623-629.
184. Chentli F., Belhimer F., Kessaci F. et al.: Congenital craniopharyngioma: a case report and literature review. *J. Pediatr. Endocr. Metab.*, 2012:25(11-12), 1181-1183.
185. Cheddadi D., Triki S., Gallet S. et al.: Neonatal rhinopharyngeal obstruction due to craniopharyngioma. *Arch. Pediatr.*, 1996:3, 348-351.
186. Do Prado Aguiar U., Araujo J.L., Veiga J.C. et al.: Congenital giant craniopharyngioma. *Childs Nerv. System.*, 2013:29, 153-157.
187. Fischer H.P., Pascu F.: Congenital craniopharyngioma. Reflections on the histopathogenesis and coincidence with abnormalities. *Pathologie*, 1988:9, 172-176.
188. Freeman T., Abati A., Topsis J. et al.: Neonatal craniopharyngioma. *N.Y. State J. Med.*, 1988:88, 81-83.
189. Garcia-Quintanilla F., Hernandez-Herrera R.J., Ochoa-Torres M. et al.: Pituitary tumor detected prenatally. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 2011:79(4), 225-229.
190. Gass H.: Large calcified craniopharyngioma and bilateral subdural hematoma present at birth. *J. Neurosurg.*, 1956:13, 514-519.
191. Gongidi P., Mulla W., Mitchell M.L.: A case of fetal craniopharyngioma. *Del. Med. J.*, 2012:84(2), 61.
192. Helmke K., Hausdorf G., Moehrs D. et al.: CCT and sonographic findings in congenital craniopharyngioma. *Neuroradiol.*, 1984:26, 523-526.
193. Janisch W., Flegel H.G.: Craniopharyngioma bei einem Feten. *Zentralbl All Pathol. Anat.*, 1989:135, 65-69.
194. Joó J.G., Rigó J. Jr., Sapi Z. et al.: Foetal craniopharyngioma diagnosed by prenatal ultrasonography and confirmed by histopathological examination. *Prenat. Diagn.*, 2009:29, 160-163.
195. Jurkiewicz E., Bekiesińska-Figatowska M., Duczkowski M. et al.: Antenatal diagnosis of the congenital craniopharyngioma. *Pol. J. Radiol.*, 2010:75(1), 98-102.
196. Kolen E.R., Horvai A., Perry V. et al.: Congenital craniopharyngioma: a role for imaging in the prenatal diagnosis and treatment of an uncommon tumor. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2003:18, 270-274.
197. Kostadinov S., Hanley C.L., Lertsburapa T. et al.: Fetal craniopharyngioma: management, postmortem diagnosis, and literature review of an intracranial tumor detected in utero. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2014:17(5), 409-412.
198. Lacrampe M.J., Jeanty P.: Craniopharyngioma. *The Fetus.*, 1991:1, 7429-7511.
199. Lonjon M., Dran G., Casagrande F. et al.: Prenatal diagnosis of a craniopharyngioma: a new case with radical surgery and review. *Childs Nerv. Syst.*, 2005:21, 177-180.
200. Majd M., Farkas J., Lo Presti J.M.: A large calcified craniopharyngioma in the newborn. *Radiology*, 1971:99, 399-4000.
201. Ortega-Aznar A., Romero-Vidal F.J., de la Torre J. et al.: Neonatal tumors of the CNS: a report of 9 cases and review. *Clin. Neuropathol.*, 2001:20(5), 181-189.
202. Sobin L.H.: Multiple congenital neoplasm. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1963:76, 602-608.
203. Snyder J.R., Lustig-Gillman I., Milio L. et al.: Antenatal diagnosis of an intracranial neoplasm (craniopharyngioma). *J. Clin. Ultrasound.*, 1986:14, 304-306.
204. Sosa-Olivarria A., Diaz-Guerrero L., Reigoza A. et al.: Fetal craniopharyngioma: early prenatal diagnosis. *J. Ultrasound. Med.*, 2001:20(7), 803-806a.
205. Tabaddor K., Shulman K., Dal Canto M.C.: Neonatal craniopharyngioma. *NY State J. Med.*, 1988:88(2), 81-83.
206. Ueyama K., Karatsuji T., Lee J.Y. et al.: Congenital giant craniopharyngioma. *Acta Pathol.*, 1985:35, 1273-1277.
207. Wellons J.C., Tubbs R.S.: Staged surgical treatment of a giant neonatal craniopharyngioma – case illustration. *J. Neurosurg.*, 2006:105, 76.
208. Weber F., Mori Y.: Congenital craniopharyngioma. *Helv. Paediatr. Acta.*, 1976:31, 261-270.
209. Yamada H., Haratake J., Narasaki T. et al.: Embryonal craniopharyngioma. Case report of the morphogenesis of a craniopharyngioma. *Cancer.*, 1995:75(12);2971-2977.
210. Weitzman S., Grant R.: Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Semin. Perinatol.*, 1997:21(1), 102-111.
211. Sakai K., Tanaka Y., Hongo K. et al.: Treatment of craniopharyngiomas in children [in Japanese]. *No. Shinkei. Geka.*, 2004:32(4), 345-353.
212. Akachi K., Takahashi H., Ishijima B. et al.: Malignant changes in a craniopharyngioma [in Japanese]. *No. Shinkei. Geka.*, 1987:15(8), 843-848.
213. Ishida M., Hotta M., Tsukamura A. et al.: Malignant transformation in craniopharyngioma after radiation therapy: a case report and review of the literature. *Clin. Neuropathol.*, 2010:29(1), 2-8.
214. Suzuki F., Konuma I., Matsumoto M. et al.: Craniopharyngioma with malignant transformation: a report of two cases [in Japanese]. *Gan No Rinsho*, 1989:35(6), 723-728.
215. Akhtar S., Golash A., Gunawardena W. et al.: Carcinomatous change in a craniopharyngioma: a case report. Presented at: Society for Endocrinol-

- ogy BES 2010; 2010; Manchester, UK. Endocrine Abstracts 31:P257.
216. Aquilina K., Merchant T.E., Rodriguez-Galindo C. et al.: Malignant transformation of irradiated craniopharyngioma in children: report of 2 cases. *J. Neurosurg. Pediatr.*, 2010;5(2), 155.
  217. Kristopaitis T., Thomas C., Petruzelli G.J. et al.: Malignant craniopharyngioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000;124(9), 1356-1360.
  218. Salyer D., Carter D.: Squamous carcinoma arising in the pituitary gland. *Cancer*, 1973;31(3), 713-718.
  219. Nelson G.A., Bastian F.O., Schlitt M. et al.: Malignant transformation in craniopharyngioma. *Neurosurg.*, 1988;22(2), 427-429.
  220. Wang W., Chen X.D., Bai H.M. et al.: Malignant transformation of craniopharyngioma with detailed follow up. *Neuropathol.*, 2015;35, 50-55.
  221. Plowman P.N., Besser G.M., Shipley J. et al.: Dramatic response of malignant craniopharyngioma to cisplatin-based chemotherapy: should craniopharyngioma be considered as a suprasellar "germ cell" tumor? *Br. J. Neurosurg.*, 2004;18(5), 500-505.
  222. Rodriguez F.J., Scheithauer B.W., Tsunoda S. et al.: The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007;31(7), 1020-1028.
  223. Jaggon J.R., Abrikian S.M., Gibson T.N. et al.: Malignant craniopharyngioma: a case report and comprehensive review. *Internet. J. Pathol.*, 2011;11(1).
  224. Virik K., Turner J., Garrick R. et al.: Malignant transformation of craniopharyngioma. *J. Clin. Neurosci.*, 1999;6(6), 527-530.
  225. Ujifuku K., Matsuo T., Takeshita T. et al.: Malignant transformation of craniopharyngioma associated with moyamoya syndrome. *Neurol. Med. Chir.*, 2010;50(7), 599-603.
  226. Yue Y., Da J.P.: Malignant transformation of craniopharyngioma: a case report [Article in Chinese]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*, 2006;35(7), 439.
  227. Vetrano I.G., Spagnoli D., Carrabba G.: Malignant Behavior of a Craniopharyngioma: A Case Report and Open Questions. *Neurosurg.*, 2014;4, 263-266.
  228. Boongird A., Laothamatas J., Larbcharoensub N. et al.: Malignant craniopharyngioma; case report and review of the literature. *Neuropathol.*, 2009;29(5), 591-596.
  229. Gao S., Shi X., Wang Y. et al.: Malignant transformation of craniopharyngioma: case report and review of the literature. *J. Neurooncol.*, 2011;103(3), 719-725.
  230. Lauriola L., Doglietto F., Novello M. et al.: De novo malignant craniopharyngioma: case report and literature review. *J. Neurooncol.*, 2011;103(2), 381-386.
  231. Liu J.K., Sevak I.A., Carmel P.W. et al.: Microscopic versus endoscopic approaches for craniopharyngiomas: choosing the optimal surgical corridor for maximizing extent of resection and complication avoidance using a personalized, tailored approach. *Neurosurg. Focus.*, 2016;41(6), E5.
  232. Signorelli F., D'Alessandris Q.G., Maira G. et al.: Letter: malignant craniopharyngioma and radiotherapy: the missing link. *Neurosurg.*, 2015;76(3), E358-9.
  233. Sofela A.A., Hettige S., Curran O. et al.: Malignant transformation in craniopharyngioma. *Neurosurgery*, 2014;75, 306-314.