

## Metody leczenia czaszkiogardlaka oraz powikłania ze szczególnym uwzględnieniem otyłości

## Treatment methods of craniopharyngioma and its complications with a particular emphasis on obesity

<sup>1</sup>Elżbieta Moszczyńska, <sup>1,2</sup>Mieczysław Szalecki, <sup>1</sup>Katarzyna Pasternak-Pietrzak

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

### Słowa kluczowe

czaszkiogardlak, całkowita resekcja, częściowa resekcja, radioterapia, niedoczynność przysadki, zaburzenia neuropoznawcze, otyłość podwzgórzowa, chirurgia bariatryczna

### Key words

craniopharyngioma, total resection, subtotal resection, radiotherapy, hypopituitarism, neurocognitive dysfunction, hypothalamic obesity, bariatric surgery

### Streszczenie

Mimo że czaszkiogardlak jest guzem histopatologicznie łagodnym, jego lokalizacja w okolicy istotnych struktur mózgu powoduje, że leczenie jest trudne i obarczone powikłaniami. Nie ma standardu leczenia czaszkiogardlaka u dzieci. Toczy się dyskusja wokół korzyści i ryzyka całkowitej resekcji w stosunku do częściowej z następową radioterapią. Najczęściej stosowaną obecnie metodą radioterapii jest frakcjonowana radioterapia konformalna. Do innych metod radioterapii należą: stereotaktyczna radiochirurgia, terapia protonowa czy radioterapia wewnątrzkawitarna. Powikłania wynikające z obecności guza jak i z zastosowanego leczenia to: niedoczynność przysadki, moczówka prosta, dysfunkcje okulistyczne, neurologiczne oraz zaburzenia podwzgórzowe i neuropoznawcze. Otyłość występuje u 40–50% chorych po leczeniu czaszkiogardlaka i nie ma jej skutecznego leczenia farmakologicznego. W przypadku otyłości olbrzymiej z towarzyszącymi ciężkimi powikłaniami u pacjentów po zakończeniu wzrastania należy rozważyć wskazania do zabiegu bariatrycznego.

### Abstract

However craniopharyngioma is a histologically benign tumor, its localization around important brain structures makes the treatment process challenging with an increased risk of complications. There is no treatment standard for craniopharyngioma in children. Advantages and risk of total resection relative to the partial resection with subsequent radiotherapy are still discussed. Fractionated stereotactic radiotherapy is currently most used method of radiotherapy. The other methods are: stereotactic radiosurgery, proton radiotherapy, intracavitary radiation therapy. There are the following complications in patients after craniopharyngioma treatment: hypopituitarism, diabetes insipidus, visual disturbances, hypothalamic and neurocognitive dysfunctions. Obesity occurs in 40-50% of patients after craniopharyngioma treatment and there is no effective pharmacological therapy. In the case of morbid obesity with severe complications in patients after growth termination, indications to the bariatric surgery should be taken into consideration.

Endokrynol. Ped. 2017.16.3.60.221-234.

© Copyright by PTEIDD 2017

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.3.60.221-234.

© Copyright by PTEIDD 2017

## Metody leczenia czaszko gardlaka

A. Operacyjna. B. Radioterapia. C. Chemioterapia: wewnątrzczaszkowa, ogólna

### A. Leczenie operacyjne

Do metod operacyjnych stosowanych w leczeniu czaszko gardlaka należą:

- 1) całkowita resekcja guza,
- 2) niecałkowita resekcja guza: a. prawie totalna resekcja – pozostaje guz o powierzchni  $<1,5\text{cm}^2$ ; b. subtotalna resekcja – zmniejszenie guza  $\geq 90\%$  jego objętości, pozostała powierzchnia guza wynosi  $\geq 1,5\text{cm}^2$ ; c. częściowa resekcja – zmniejszenie objętości guza  $<90\%$  objętości [1],
- 3) aspiracja torbieli,
- 4) biopsja guza.

Główne cele terapeutyczne to • maksymalna resekcja guza bez uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego i skrzyżowania nerwów wzrokowych, tętnicy szyjnej i jej gałęzi • zminimalizowanie powikłań leczenia (dysfunkcje endokrynologiczne, zaburzenia okulistyczne i neurologiczne, zaburzenia łaknienia i pamięci) • poprawa jakości życia.

Rodzaje dostępów operacyjnych:

a) kraniotomia: czołowa jednostronna, dwuczołowa, czołowo-ciemieniowa, czołowo-skroniowa, podskroniowa.

b) przez zatokę klinową.

Wybór zależy od wielkości i lokalizacji guza oraz preferencji operatora. Dostęp transfenoidalny (przezklinowy) jest dostępem pierwszego wyboru w guzach śródsiódłowych [2], ale operacje przezklinowe są coraz szerzej stosowane również w guzach nadsiódłowych [3, 4].

W ciągu 48 godzin po operacji wykonuje się badanie MR/TK mózgu celem oceny doszczętności zabiegu. Za całkowitą resekcję uważa się stan, w którym nie stwierdza się pozostałości guza w pooperacyjnym badaniu MR/TK mózgu [5]. Obecność niewielkiego zwapnienia niewzmacniającego się po podaniu kontrastu w TK nadal uważa się za jego totalne usunięcie [6–8].

Do czynników negatywnie skorelowanych z rozległością resekcji Fahlbusch i wsp. zaliczają: wiek pacjenta poniżej 5 lat, średnicę guza powyżej 4 cm, jego położenie wewnątrz III komory, wodogłowie oraz zwapnienia stanowiące co najmniej 10% objętości guza [5].

Według Shi i wsp. jeśli średnica guza wynosi od 3 do 6 cm, to całkowita resekcja jest możliwa w 95,6%, natomiast gdy przekracza 6 cm, to szansa totalnej resekcji obniża się do 58,5% [9].

Mortini i wsp. wykazali istotną korelację zakresu resekcji guza z jego wielkością, nie stwierdzili korelacji z wiekiem, płcią, dostępem operacyjnym, typem histopatologicznym guza czy naciekaniami otaczających struktur nerwowych [10].

W przypadku guzów śródsiódłowych całkowita resekcja stanowi 100%, przy guzach prechiazmatycznych 80%, retrochiazmatycznych 78%, a w przypadku guzów olbrzymich 68% [8].

Opublikowano metaanalizy dotyczące porównania skuteczności i powikłań różnych metod leczenia czaszko gardlaka oraz czynników ryzyka nawrotów choroby [11–15]. Zacharia obejmuje swoją analizą 429 pacjentów (dane z bazy SEER z lat 2004–2008), Buchfelder 1260 pacjentów (13 artykułów), Mortini 2087 pacjentów (26 doniesień), Elliot 2955 chorych (35 artykułów), a Yang i Sughrue 422 pacjentów. Analizowano dane z lat 1979–2013. 84% pacjentów było operowanych z zastosowaniem kraniotomii, a tylko 25% z dostępu przez zatokę klinową. U 60% pacjentów wykonano totalną resekcję, a częściową u 40% [11–13, 15, 16]. Wznowę po totalnej resekcji obserwowano u 21,5% pacjentów. Progresja po częściowej resekcji wzrastała aż do 70% chorych, natomiast zastosowanie radioterapii zmniejszyło częstość progresji do 30% [11, 12, 14, 16]. Śmiertelność okołoperacyjna (do miesiąca po operacji) wynosiła 0–5,4% i była niższa dla zabiegów transfenoidalnych (2,6%) niż kraniotomii (3,1%) [16]. Odsetek 10-letniego całkowitego przeżycia był podobny u pacjentów po całkowitej jak i po częściowej resekcji guza z następową radioterapią i wynosił 83–95% [11, 12, 14–16]. Chorobowość i śmiertelność były wyższe dla guzów nawrotowych, odsetek 10-letniego całkowitego przeżycia określono na 29–70% [17].

Brakuje konsensusu dotyczącego leczenia chorych z czaszko gardlakiem. Rozległość zabiegu jest ściśle związana z pooperacyjnym stopniem uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego i skrzyżowania nerwów wzrokowych otaczających naczyń krwionośnych [18, 19]. Radioterapia wiąże się z negatywnym wpływem na rozwój intelektualny oraz ryzykiem wystąpienia zespołu moya-moya czy wtórnych nowotworów [19–22], ponadto nie stosuje się jej u dzieci poniżej 3 lat [23, 24], a według innych 4 lat [8] czy 5 lat [25].

Przez wiele lat uznawano totalną resekcję guza za metodę leczenia z wyboru. Doniesienia z ostatniej dekady (w oparciu o badania retrospektywne, nierandomizowane, obejmujące zarówno populację dziecięcą, jak i dorosłych) sugerują,

że częściowa resekcja guza z następową radioterapią powoduje podobną miejscową kontrolę guza z mniejszym odsetkiem zaburzeń endokrynologicznych, podwzgórzowych, a więc lepszą jakością życia w stosunku do całkowitej resekcji [13].

Clark i wsp. w metaanalizie pacjentów pediatricznych wykazali wprawdzie podobny 1- i 5-letni okres całkowitego przeżycia, jednak pacjenci po całkowitej resekcji guza, w porównaniu z grupą leczoną częściową resekcją i radioterapią, częściej rozwijali pooperacyjną moczówkę prostą i objawy neurologiczne [26].

Podobne wyniki uzyskali Iannalfi i wsp., analizując 43 doniesienia z lat 1990–2012, obejmujące 1716 pacjentów leczonych z powodu czaszko-gardłaka. 10-letni odsetek całkowitego przeżycia był w granicach 77–100%, ale odległe następstwa choroby występowały rzadziej przy leczeniu skojarzonym operacyjnym i radioterapią w stosunku do całkowitej resekcji guza [27]. Schoenfeld oraz Puget i Thomson również obserwowali mniej powikłań po zastosowaniu terapii skojarzonej

przy podobnym całkowitym przeżyciu chorych [28–30].

Mimo przytoczonych doniesień nadal wśród neurochirurgów istnieją dwa różne poglądy dotyczące leczenia. Jedni preferują metodę radykalnego leczenia z powodu mniejszej ilości nawrotów [5, 7, 8, 12, 17, 18, 31–33]. Inni, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko chorobowości związanej z całkowitą resekcją, skłaniają się do mniej radykalnych zabiegów, tj. częściowych resekcji z radioterapią zastosowaną bezpośrednio po operacji lub dopiero w momencie progresji guza [13, 14, 23, 34–38].

Pojawia się pogląd preferujący indywidualne podejście do metody leczenia, uwzględniające czynniki ryzyka, tj. wiek pacjenta, wielkość guza, jego położenie w stosunku do ważnych struktur, stan kliniczny (hormonalny, okulistyczny i neurologiczny) [11]. Bardzo istotne są umiejętności operatora i doświadczenie ośrodka leczącego, od którego zależy powodzenie operacji jak i wystąpienie powikłań [19, 34].

**Tabela I.** Powikłania radioterapii  
*Table I.* Side effects of radiation therapy

Powikłania radioterapii	
Ostre (w czasie leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uczucie zmęczenia</li> <li>• bóle głowy</li> <li>• nudności, wymioty</li> <li>• zaburzenia smaku</li> <li>• łysienie</li> <li>• zapalenie skóry [36]</li> </ul>
Wczesne (kilka tygodni po zakończonym leczeniu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powiększenie się części torbielowatej guza, które może prowadzić do kompresji skrzyżowania nerwów wzrokowych i wodogłowia [36]</li> </ul>
Późne (miesiące/lata po zakończonym leczeniu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedoczynność przysadki, u 30–50% pacjentów występuje po 5–10 latach [55]</li> <li>• uszkodzenie skrzyżowania nerwów wzrokowych</li> <li>• neuropatia nerwu wzrokowego u 0–2,5% pacjentów leczonych dawką 50 Gy [36, 39], ryzyko zwiększa się przy dawce &gt;55 Gy [40]</li> <li>• uszkodzenie płata skroniowego i hipokampa, prowadzące do dysfunkcji neuropoznawczych</li> <li>• waskulopatie – zespół moya-moya u 3,5% dzieci leczonych z powodu czaszko-gardłaka, ryzyko wzrasta &lt;5r.ż. [51]</li> <li>• wtórne nowotworzenie – głównie mięsaki, oponiaki i glejaki; ryzyko wtórnego nowotworzenia wynosi 0,3%–0,4% dla obserwacji 5-letniej, 0,9% dla 10-letniej i 2,4% dla 20-letniej [27, 36, 39, 56, 57]; dotychczas opisano tylko 5 przypadków [20, 30, 40, 55, 58]</li> </ul>

W toku jest randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe badanie *KRANIOPHARYNGEOM 2007 – Multicenter Prospective Study of Children and Adolescents with Craniopharyngioma*, które ma na celu ustalenie standardu postępowania terapeutycznego u dzieci z czaszkogardlakiem.

### **B. Radioterapia**

Radioterapia jest integralną częścią leczenia czaszkogardlaka u dzieci i u dorosłych. Zastosowana po częściowej resekcji powoduje kontrolę guza u ok. 80% pacjentów, porównywalną do kontroli po całkowitej resekcji [39]. Radioterapia jest stosowana po subtotalnej resekcji guza, przy jego nawrotach czy wguzach nieoperacyjnych. W analizie 274 publikacji obejmujących 8058 pacjentów z czaszkogardlakiem wykazano, że totalna resekcja guza silnie koreluje z większym ryzykiem endokrynopatii w stosunku do subtotalnej resekcji z radioterapią [14].

Obecnie stosowane są następujące metody radioterapii :

- frakcjonowana radioterapia konformalna,
- frakcjonowana stereotaktyczna radioterapia konformalna (FSRT –fractionatedstereotacticradiotherapy),
- radiochirurgia stereotaktyczna – GammaKnife (GKS – GammaKnifesurgery), CyberKnife (CKS –CyberKnifesurgery),
- terapia protonowa (PR – proton radiotherapy),
- radioterapia endokawitarna –  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$  i  $^{198}\text{Au}$ .

Otwarte pozostają pytania dotyczące momentu zastosowania radioterapii u dzieci po zabiegu operacyjnym: bezpośrednio po częściowej resekcji czy też w momencie progresji guza? Jak wykazują badania, ok. 20% guzów nawet po częściowej resekcji nie ulega progresji. Czy należy zatem u wszystkich stosować radioterapię, mając świadomość niekorzystnych objawów ubocznych? Zdania są podzielone. Stripp i wsp. zalecają stosowanie radioterapii bezpośrednio po częściowej resekcji guza, ponieważ progresja guza występuje najczęściej do roku po operacji, natomiast u dzieci <3roku życia radioterapię należy zastosować dopiero w momencie progresji [23].

Odmienny pogląd prezentują Caldarelli i wsp., którzy uważają, że radioterapię po częściowej resekcji guza należy stosować dopiero w momencie progresji. Zalecają wcześniejsze zastosowanie radioterapii, gdy po operacji pozostała duża część guza i w przypadku planowanego leczenia hormonem wzrostu. Autorzy nie stosują radioterapii

u dzieci poniżej 4r.ż. [8]. Regine i wsp. stwierdzili 20-letni odsetek całkowitego przeżycia u 78% chorych, jeśli stosowano radioterapię bezpośrednio po operacji i u 25%, jeśli w momencie progresji [40]. Lin i wsp. również są zwolennikami stosowania radioterapii bezpośrednio po częściowej resekcji, miejscową kontrolę uzyskano po 10 latach u 100% pacjentów napromienianych bezpośrednio po operacji i tylko u 32%, gdy radioterapia była stosowana w momencie progresji guza [59]. Również Habrand i wsp. obserwowali lepsze efekty po zastosowaniu radioterapii bezpośrednio po niedoszczętej operacji [20]. Natomiast Pemberton, Greenfield i Combs, Jose nie wykazali różnic w skuteczności radioterapii, oceniając lokalną kontrolę guza i czas całkowitego przeżycia u pacjentów naświetlanych bezpośrednio po operacji czy w momencie progresji guza [41, 57, 60, 61]. Chargari i wsp. zalecają podjęcie decyzji o radioterapii w oparciu o analizę czynników ryzyka progresji guza, za które uważają średnicę guza powyżej 4 cm, guz z przeważającą komponentą torbielową oraz wysoki indeks proliferacyjny Ki67 [62].

Minniti rekomenduje radioterapię u dzieci bezpośrednio po częściowej resekcji guza, u dorosłych zaleca radioterapię bezpośrednio po częściowej operacji lub w momencie progresji guza [63].

### **C. Chemioterapia**

#### *Bleomycyna*

Chemioterapia wewnątrzkałwitarna z użyciem bleomycyny jest jedną ze skutecznych metod leczenia czaszkogardlaka. Jest to prosta procedura, po której pozostaje zachowana czynność przysadki, a w przypadku nawrotu może być zastosowana inna forma terapii [64]. Jest rekomendowana do leczenia czaszkogardlaka z przewagą części torbielowatej w pierwotnym i nawrotowym guzie u dzieci jak i dorosłych [65]. Szczególnie jest zalecana w guzach torbielowatych u małych dzieci, u których radioterapia nie jest wskazana, a agresywne leczenie wiąże się z niepożądanymi konsekwencjami endokrynologicznymi, zaburzeniami podwzgórzowymi, oraz u pacjentów z nawrotowym czaszkogardlakiem jako leczenie uzupełniające [65]. Według Cavalheiro i wsp. jest również rekomendowana przy olbrzymich cystach z erozją podstawy czaszki, co w przypadku operacji grozi płynotokiem [66].

Takeuchi i wsp. wykazali, że bleomycyna powoduje degenerację komórek guza i obniżenie sekrecji płynu [67]. Bleomycynę po raz pierwszy

w miejscowym leczeniu czaszko gardłaka zastosowali w 1973 r. Nakazawa i wsp. [68], a jej skuteczność potwierdzili inni badacze [65, 69–73].

Bleomycyna jest podawana przez kateter do wnętrza guza w dawce 1–5 mg do łącznej dawki od 15 do 80 mg, zwykle 40 mg, okres między iniekcjami wynosi 2–7 dni, a podanie leku musi być poprzedzone testem przecieku [64].

Cho i wsp. w 2012 r., analizując 21 anglojęzycznych doniesień z lat 1985–2012, podsumowali efekty stosowania bleomycyny u 218 pacjentów. U 91,7% chorych obserwowano redukcję objętości torbieli, u 37,2% całkowitą odpowiedź [71].

Leczenie jest obciążone objawami niepożądanymi. Do łżejszych powikłań występujących u 10–70% pacjentów należą: gorączka, bóle głowy, nudności i wymioty [64, 65, 74]. Ciężkie objawy niepożądane, tj. drgawki, uszkodzenie podwzgórz, niedoczynność przysadki, ślepotą, niedowład połowiczy, porażenie n. III, obrzęk mózgu, zawały niedokrwienne mózgu wywołane włóknieniem naczyń mózgowych, występują u 6–14,8% pacjentów. Opisano również pojedyncze przypadki zgonów [65, 72, 75–77]. Toksyczne zmiany mózgu są rezultatem przecieku leku z torbieli do tkanki mózgowej [71, 72, 78, 79]. Test wykluczający przeciek do tkanki mózgowej przed zastosowaniem terapii nie jest gwarancją, że nie dojdzie do uszkodzenia mózgu [74].

#### *Interferon $\alpha$ -2a i $\alpha$ -2b*

Jedną z form terapii uzupełniającej w leczeniu nawrotowego czaszko gardłaka jest stosowanie interferonu  $\alpha$  (INF $\alpha$ -2a i 2b) zarówno miejscowe (bezpośrednio do guza), jak i ogólne w postaci iniekcji podskórnych [80]. Skuteczność leczenia jest oceniana na 29–67% [72, 81]. Skuteczność endokawitarnego leczenia interferonem  $\alpha$  i bleomycyną jest podobna, ale przeciek INF $\alpha$  wokół kateteru powoduje dużo mniejsze uszkodzenie prawidłowej tkanki mózgowej [80].

Po raz pierwszy INF $\alpha$  został zastosowany w leczeniu ogólnym czaszko gardłaka przez Jakacki, a miejscowym przez Cavalheiro [82–84]. Warunkiem miejscowego zastosowania INF $\alpha$  jest guz torbielowato-lity, ale z częścią torbielowatą stanowiącą co najmniej 60% guza, ponieważ nie obserwuje się wyraźnego działania leku na część litą.

Może być stosowany jako terapia pierwotna, ale najczęściej jako leczenie uzupełniające po operacji czy radioterapii w momencie wznowy guza. Lek podawany jest przez kateter łączący jamę torbieli i zbiornik Rickhama (lub Ommaya). Iniekcje

w dawce 3 000 000 IU do wnętrza torbieli stosuje się 3 razy tygodniowo przez 4 tygodnie do łącznej dawki leku 36 000 000 IU. Można zastosować od 1 do 9 takich kuracji [80].

Powikłania terapii, tj. gorączka, uczucie zmęczenia, utrata łaknienia, spadek masy ciała, depresja, niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, hipertransaminazemia, obserwowano u 1/3 pacjentów, sporadycznie występują poważne powikłania: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wylew w obrębie dna oka, niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, atrofia mózgu, utrata wzroku [82–86].

Cavalheiro i wsp. w 2010 r. opisali wyniki miejscowej terapii INF $\alpha$  u 60 dzieci [84], u 47 (78%) pacjentów objętość guza zmniejszyła się o  $\geq 50\%$ , ale u 13 chorych obserwowano progresję guza wymagającą chirurgicznej interwencji.

Dodatkowo wykazano, że u pacjentów po endokawitarnym leczeniu INF guz mniej ściśle przylega do sąsiadujących struktur mózgu i jest łatwiejszy do usunięcia [87].

W 2000 r. Jakacki i wsp. przedstawili rezultaty leczenia systemowego INF $\alpha$  pacjentów z czaszko gardłakiem. Lek stosowano w dawce 8 000 000 U/m<sup>2</sup> s.c. codziennie przez 16 tygodni, następnie 8 000 000 U/m<sup>2</sup> 3 razy w tygodniu przez kolejne 32 tygodnie. Zmniejszenie wielkości guza o 45% wykazano u 3 z 12 leczonych, w tym u jednego obserwowano całkowity zanik guza [82].

#### *Interferon pegylogowany $\alpha$ -2b*

Opisano również obiecujące efekty systemowego zastosowania interferonu pegylogowanego  $\alpha$ -2b w dawce 3  $\mu$ g/kg/tydzień s.c. u pięciorga dzieci ze wznową torbielowatego czaszko gardłaka [88].

### **Powikłania czaszko gardłaka ze szczególnym uwzględnieniem patogenezy i leczenia otyłości podwzgórzowej**

U chorych po leczeniu czaszko gardłaka występują powikłania w postaci niedoczynności przysadki, dysfunkcji okulistycznych i neurologicznych oraz zaburzeń podwzgórzowych, w tym otyłości, zaburzeń zachowania i pamięci, co negatywnie wpływa na ich jakość życia [17].

#### ***Niedoczynność przysadki***

Niedoczynność przysadki jest częstym objawem czaszko gardłaka u dzieci, w momencie diagnozy 40–87% pacjentów prezentuje niedobór

co najmniej jednego hormonu przysadkowego, a u 17–27% występuje moczówka prosta [16, 18, 89, 90]. Częstość pooperacyjnej niedoczynności przysadki dotyczy 80–100% dzieci [8, 13, 16, 18, 91–93]. Pooperacyjna moczówka prosta występuje u 80–100% pacjentów [8, 92], a częstość trwałej pooperacyjnej moczówki wynosi 40–93% [8, 18, 91–95]. Niedobór LH/FSH, ACTH oraz TSH po leczeniu z powodu czaszkiogardlaka obserwuje się u odpowiednio 93,5, 92, 86% chorych [96]. Niedobór GH jest najczęstszym niedoborem hormonalnym, bo stwierdzanym u 25–75% dzieci w momencie diagnozy czaszkiogardlaka [89, 94]. Niedobór hormonu wzrostu po leczeniu dotyczy już 70–92% dzieci, pacjenci dobrze odpowiadają na terapię rhGH [97–99]. Diagnostyka w kierunku SNP powinna być oparta na testach stymulacyjnych, ponieważ jak wykazał Weinzimer, u dzieci po leczeniu czaszkiogardlaka poziom IGF1 i IGF-BP-3 jest prawidłowy u odpowiednio 7 i 31% [100].

U niektórych dzieci (w doniesieniu DeVileu 43,8% pacjentów), mimo ewidentnego niedoboru hormonu wzrostu, nie obserwuje się zwolnienia szybkości wzrastania i osiągają one prawidłowy wzrost docelowy [101]. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca jasny, upatruje się tu rolę podwyższonego stężenia insuliny, prolaktyny, leptyny i innych czynników stymulujących wzrastanie [102].

### **Powikłania okulistyczne**

Zaburzenia widzenia są częstym objawem czaszkiogardlaka, osłabienie ostrości wzroku i ograniczenie pola widzenia występują w momencie rozpoznania u ok. 62–84% pacjentów [89, 103]. Czynniki ryzyka pogorszenia funkcji wzroku po leczeniu są: położenie guza w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz przedoperacyjne uszkodzenie wzroku [8, 104], dzienna dawka radioterapii powyżej 2 Gy [105], a nie wiek czy typ histopatologiczny guza [106].

Całkowita poprawa widzenia po zabiegu operacyjnym dotyczy zdaniem różnych autorów od 18,5 do 94% pacjentów, pogorszenie jest opisywane rzadziej – od 2,5 do 33% chorych [8, 89]. Poprawa ostrości wzroku występuje częściej po zabiegu transfenoidalnym stosowanym głównie w leczeniu guzów śródsiódłowych [95].

### **Powikłania neurologiczne**

Do powikłań neurologicznych należą: niedowład połowiczny, padaczka, porażenie nerwów

czaszkowych [16, 93, 107]. Większość tych zaburzeń ma charakter przejściowy, trwałe powikłania neurologiczne dotyczą 8%, a w przypadku dużych guzów 36% pacjentów [8, 16].

### **Zaburzenia podwzgórzowe**

Objawy dysfunkcji podwzgórza, takie jak: otyłość, patologiczne zachowanie oraz zaburzenia rytmów snu i czuwania, termoregulacji, pragnienia, rytmu serca i/lub ciśnienia tętniczego krwi, występują w momencie diagnozy u 35% chorych [16]. Częstość tych zaburzeń rośnie po radykalnym leczeniu operacyjnym nawet do 65–80% pacjentów [16, 92]. Przedoperacyjna diagnostyka radiologiczna uszkodzenia podwzgórza jest trudna, ale położenie guza w obrębie III komory czy obecność wodogłowia może przemawiać za jego uszkodzeniem [8].

### **Otyłość – patogeneza i leczenie**

Otyłość podwzgórzowa występuje w momencie rozpoznania u 12–30% chorych, a po leczeniu czaszkiogardlaka u 50–80% pacjentów [10, 108]. Częściej stwierdzana jest w przypadku rozległego przedoperacyjnego uszkodzenia podwzgórza [91]. Według Sorvy i wsp. dotyczy ona 57% pacjentów po 3 miesiącach, 62% po roku, a 58% po 5 latach po leczeniu [108].

Przyrosty masy ciała u pacjentów z jej niedoborem przy rozpoznaniu są podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową masą ciała, a niska masa ciała przed leczeniem nie zapobiega otyłości w trakcie dalszej obserwacji chorych [109].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że uszkodzenie jądra przykomorowego, jądra grzbietowo-przyśrodkowego podwzgórza oraz jąder półleżących prowadzi do hiperfagii i otyłości, natomiast uszkodzenie bocznego podwzgórza do jadłowstrętu [110, 111]. Neurony jądra łukowego wydzielają peptydy oreksygeniczne, tj. białko agouti, NPY oraz peptyd anoreksygeniczny POMC (prekursor  $\alpha$ -MSH).  $\alpha$ -MSH wiąże się z receptorem MC-4R i redukuje apetyt i ilość przyjmowanego pokarmu [112, 113].

Do czynników patogenetycznych otyłości podwzgórzowej należą (ryc. 1): hiperfagia i zaburzenie ośrodka sytości, zaburzenia układu autonomicznego (obniżony tonus układu współczulnego oraz podwyższony przywspółczulnego), obniżona aktywność fizyczna, niedobory hormonów: GH, TSH, LH, FSH, hiperinsulinemia, hiperleptynemia, zaburzenie stymulacji receptora melanokortyny 4, obniżone stężenie melatoniny.



**Ryc. 1.** Czynniki patogenne otyłości podwzgórzowej u pacjentów z czaszkogardlakiem  
**Fig. 1.** Pathogenic factors of hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma

Wszystkie te zaburzenia prowadzą do zwiększonej podaży energii, zmniejszonego jej wydatkowania oraz zwiększonego magazynowania tkanki tłuszczowej [114].

Do czynników ryzyka otyłości u pacjentów po leczeniu czaszkogardlaka należą [91, 115]: dysfunkcja podwzgórza przed leczeniem, lokalizacja guza w obrębie podwzgórza, średnica guza powyżej 3,5 cm, pooperacyjne uszkodzenie podwzgórza, radioterapia okolicy podwzgórza z zastosowaniem dawki powyżej 51 Gy.

Otyłość jest czynnikiem ryzyka: cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, stłuszczenia wątroby, zespołu obturacyjnego bezdechu nocnego, chorób nowotworowych, zaburzeń układu mięśniowo-kostnego, depresji i problemów społecznych, obniżenia jakości życia.

Otyłość zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności.

#### *Hiperfagia*

Hiperfagia prawdopodobnie jest spowodowana uszkodzeniem jądra łukowatego, które jest głównym miejscem działania hormonów i peptydów obwodowych mających wpływ na łaknienie. Uszkodzone podwzgórze nie jest w stanie odpowiedzieć prawidłowo na insulinę i leptynę, które są kluczowymi regulatorami homeostazy energii, oraz na peptydy wydzielane w przewodzie pokarmowym, tj. grelinę [116]. Oprócz jądra łukowatego rolę w hiperfagii odgrywają inne struktury mózgu powiązane z podwzgórzem, tj. przedczołowa i oczodołowo-czołowa kora mózgu [117].

Jednak hiperfagia nie jest konieczna do wystąpienia otyłości podwzgórzowej. Harz i wsp. wykazali, że ilość dzienna kalorii, przyjmowana przez badanych pacjentów zarówno z wewnątrzsiodłowym, jak i nadsiodłowym czaszkogardlakiem, nie była wyższa niż u pacjentów dobranych wiekowo z prawidłowym BMI [118].

W przypadku uszkodzenia bocznego podwzgórza może dochodzić do ubytku masy ciała w wyniku dyzinhibicji neuronów wydzielających peptydy oreksygenne [119].

#### *Zaburzenie funkcji układu autonomicznego*

Zaburzenia układu autonomicznego wynikają z uszkodzenia jądra przyśrodkowo-brzusznego. U pacjentów z otyłością podwzgórzową stwierdza się obniżony tonus układu sympatycznego, co prowadzi do obniżonej podstawowej i spoczynkowej przemiany materii [120–122]. Ponadto dochodzi do zniesienia hamowania nerwu błędnego, co powoduje zwiększenie aktywności komórek  $\beta$  trzustki i stymulację wydzielania insuliny. W mechanizmie hiperinsulinemii, poza odhamowaniem nerwu błędnego, bierze udział zaburzenie układu POMC-MC4R i utrata centralnego sygnału insuliny [123]. W odróżnieniu od dzieci z otyłością prostą hiperinsulinemia w otyłości podwzgórzowej wynika ze stymulacji sekrecji, a nie insulinooporności. W otyłości podwzgórzowej występuje hiperinsulinemia bez insulinooporności [111]. Dzieci z otyłością podwzgórzową wykazują wyższą odpowiedź insuliny w OGTT [124], a insulina na czczo jest często prawidłowa [125].

### *Zmniejszony wydatek energetyczny i zaburzenia termoregulacji*

Przedwzrokowa, przednia część podwzgórza jest odpowiedzialna za kontrolę termoregulacji [126]. Natomiast jądro przyśrodkowo-brzusznego bierze udział w regulacji przemiany materii, zwiększając ją poprzez aktywację układu sympatycznego [127]. Zmniejszony wydatek energetyczny u pacjentów z otyłością podwzgórzową, poza zmniejszeniem podstawowej i spoczynkowej przemiany materii, wynika ze zmniejszonej aktywności fizycznej. Wiąże się to z zaburzeniami neurologicznymi oraz widzenia, obserwowanymi u tych pacjentów.

Badania poziomu aktywności fizycznej za pomocą akcelerometru, wykonane przez Harza i wsp., potwierdzają w sposób obiektywny redukcję aktywności fizycznej u pacjentów po leczeniu czaszkiogardlaka [118].

### *Rola hormonów przysadkowych (GH, TSH, gonadotropiny) i peptydów*

Niedostateczne leczenie substytucyjne w zakresie hormonu wzrostu (GH), hormonów tarczycy czy hormonów płciowych u pacjentów po leczeniu czaszkiogardlaka sprzyja wystąpieniu otyłości. Insulina, leptyna, grelina oraz peptyd YY łączą się ze swoimi receptorami w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza. Uszkodzenie tego jądra uniemożliwia prawidłową komunikację między obwodem a OUN w zakresie magazynowania energii, prowadzi do hiperinsulinemii i otyłości. W otyłości podwzgórzowej stwierdza się podwyższony poziom leptyny i oporność na nią. Stężenie greliny przed posiłkiem jest obniżone w stosunku do pacjentów z otyłością prostą [120].

### *Rola 11 $\beta$ -HSD1 (hiperkortyzolemia na poziomie tkankowym)*

11 $\beta$ -HSD1 to enzym powodujący konwersję kortyzonu do kortyzolu, aktywny w wątrobie i tkance tłuszczowej. Aktywność enzymu jest wyższa u pacjentów z otyłością podwzgórzową i koreluje ze stosunkiem tkanki wisceralnej do podskórnej [128].

### *Rola melatoniny*

Wykazano, że u pacjentów z czaszkiogardlakiem wzrost senności w dzień jest związany z obniżonym nocnym poziomem melatoniny, a jej poziom koreluje ze stopniem otyłości [129].

### *Leczenie otyłości podwzgórzowej*

Podstawową formą leczenia pacjentów z otyłością podwzgórzową, podobnie jak w innych postaciach otyłości, jest zmiana stylu życia, a więc dieta niskokaloryczna oraz zwiększona aktywność fizyczna.

Do leków farmakologicznych należą: sympatykomimetyki, analogi somatostatyny, metformina, diazoksyd, melatonina, analogi GLP1 (*glucagon-like peptide1*).

Z powodu uszkodzonej aktywności układu współczulnego u otyłych pacjentów z czaszkiogardlakiem jedną z form leczenia farmakologicznego są sympatykomimetyki.

W badaniach z zastosowaniem dekstroamfetaminy [130], sibutraminy (wycofana z rynku w 2010 r. z powodu zwiększonego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych) [131, 132], fenterminy [133, 134], kofeiny z efedryną [135] uzyskano różny efekt terapeutyczny.

Do innych leków stosowanych w otyłości podwzgórzowej u pacjentów po leczeniu czaszkiogardlaka należą analogi somatostatyny (oktreotyd w dawce 15 $\mu$ g/kg), obserwowano po ich użyciu stabilizację masy ciała i BMI oraz znaczącą redukcję insuliny w OGTT [115].

Hamilton i wsp. zastosowali u 7 pacjentów z otyłością podwzgórzową diazoksyd (2mg/kg, max. 200 mg/dobę) oraz metforminę (2000 mg/dobę), uzyskując zmniejszenie przyrostu masy ciała [136].

Zastosowanie melatoniny u 10 pacjentów z otyłością podwzgórzową zmniejszyło ich senność w ciągu dnia i poprawiło aktywność fizyczną, jednak nie wpłynęło na redukcję BMI [137].

Orlistat, inhibitor trzustkowej i żółdkowo-jelitowej lipazy, zmniejsza wchłanianie ok. 30% tłuszczu i, mimo że nie ma badań z jego zastosowaniem w otyłości podwzgórzowej, można takie leczenie rozważać.

Agoniści GLP1 to leki stosowane w terapii cukrzycy typu 2, które zwiększają zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamują wydzielanie glukagonu oraz spowalniają opróżnianie żołądka i redukują wchłanianie pokarmu. Poza działaniem hipoglikemizującym obniżają poziom trójglicerydów oraz powodują redukcję masy ciała [139], co opisywano u dorosłych pacjentów z otyłością podwzgórzową po leczeniu czaszkiogardlaka [139–141].

U pacjentów z czaszkiogardlakiem istotne jest odpowiednie leczenie substytucyjne, ponieważ niedobory hormonów tarczycy, GH, LH i FSH,



a także nadmiar glikokortykoidów przyczyniają się do narastania przyrostów masy ciała.

Istotna jest substytucja w zakresie GH, który działa lipolitycznie, poprawia skład masy ciała oraz jakość życia, co wiąże się z większą aktywnością fizyczną [142].

Ważnym elementem leczenia substytucyjnego jest również właściwa dawka hydrokortyzonu. Obecnie uważa się, że wynosi ona we wtórnej niedoczynności nadnerczy 6–10 mg/m<sup>2</sup> [143]. Zwiększona aktywność dehydrogenazy 11β-hydroksysteroidowej 1 u pacjentów z otyłością podwzgórzową (enzym katalizujący przemianę nieaktywnego kortyzonu w kortyzol) tłumaczy, dlaczego pacjenci dobrze funkcjonują na stosunkowo niskiej dawce hydrokortyzonu [128].

Mimo prób stosowania różnych leków brak w dalszym ciągu skutecznej terapii farmakologicznej. Wymienione leki powodują częściej zmniejszenie przyrostu masy ciała, a nie jego redukcję, więc redukcja masy ciała przy użyciu leczenia farmakologicznego jest trudna do osiągnięcia [115].

W ostatnich latach coraz częściej pojawiają się opisy przypadków operacyjnego leczenia pacjentów z otyłością podwzgórzową po leczeniu czaszkogardlaka. Wskazaniami do leczenia bariatrycznego u dzieci według Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (*The Endocrine Society*) są: BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> lub > 40 kg/m<sup>2</sup> i ciężkie powikłania otyłości, osiągnięcie przez dziecko 4 lub 5 stadium dojrzewania wg Tannera i wzrostu końcowego oraz dobra współpraca z zespołem metaboliczno-psychologicznym [144]. Według Międzynarodowej Pediatrycznej Grupy Chirurgów (IPEG, *International Pediatric Endosurgery Group*) zabieg bariatryczny u nastolatków można rozważać już przy BMI > 35 i bardzo ciężkich powikłaniach, co odpowiada BMI > 99 ct dla wieku [145].

W 2013 r. ukazała się metaanaliza dotycząca skuteczności zabiegów bariatrycznych u pacjentów po leczeniu czaszkogardlaka, którą objęto 21 pacjentów, w tym 8 w wieku poniżej 18 lat (12 u dzieci 17 lat). Największą redukcję ciała w ciągu 12 miesięcy uzyskano w wyniku zabiegu RYGB (śr. 33,7 kg), następnie z SG (śr. 25,9 kg), a najmniejszą po zabiegu LAGB (śr. 7,5 kg) [146].

Do innych metod chirurgicznych stosowanych w leczeniu otyłości podwzgórzowej należą:

- elektrostymulacja żołądka przez implantację systemu Tantalusa, stosowana u chorych z BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup>, po jej zastosowaniu obserwowano redukcję masy ciała, w odróżnieniu od metod bariatrycznych procedura odwracalna i bezpieczna [147],
- implantacja systemu blokującego nerw błędny w okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego [148],
- zabieg endoskopowej implantacji balonu żołądkowego na okres 6 miesięcy – metoda wstępna przed operacją bariatryczną [149],
- głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) – metoda stosowana u pacjentów otyłych z ciężkimi powikłaniami otyłości, u których nieskuteczne były inne metody terapii, w tym zabiegi bariatryczne, procedura stosowana u pacjentów z nadmiernym łaknieniem, stymulacja dotyczy bocznego podwzgórzka, gdzie znajduje się ośrodek łaknienia (metoda nadal w fazie badań klinicznych) [150, 151].

---

## Rokowanie

Średnia długość życia pacjentów z czaszkogardlakiem jest krótsza, a śmiertelność jest zwiększona 3–6-krotnie w stosunku do populacji [152]. Powodem zwiększonej śmiertelności są powikłania zabiegu operacyjnego, jak i choroby układu sercowo-naczyniowego. Chorzy z czaszkogardlakiem wykazują 3–19 razy zwiększone ryzyko śmierci z powodu incydentów sercowo-naczyniowych w stosunku do populacji [152, 153]. Kobiety są szczególnie narażone na śmierć z powodu incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu do płci męskiej, SMR (standaryzowany współczynnik umieralności) wynosi odpowiednio od 11,4 do 4,79. 5-letni odsetek całkowitego przeżycia wynosi 83–96%, 10-letni 65–100% i 20-letni ok. 62% [20, 89, 115, 154, 155].

1. Lee E.J., Cho Y.H., Hong S.H. et al.: Is the Complete Resection of Craniopharyngiomas in Adults Feasible Considering Both the Oncologic and Functional Outcomes? *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 2015;58(5), 432-441.
2. Yamada S., Fukuhara N., Oyama K. et al.: Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg.*, 2010;74(2-3), 320-330.
3. Jane J.A. Jr., Prevedello D.M., Alden T. D. et al.: The transsphenoidal resection of pediatric craniopharyngiomas: a case series. *J. Neurosurg. Pediatr.*, 2010;5,49-60.
4. Dehdashti A.R., Ganna A., Witterick I. et al.: Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations. *Neurosurg.*, 2009;64(4), 677-689.
5. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W. et al.: Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J. Neurosurg.*, 1999;90, 237-250.
6. Tomita T., McLone D.G.: Radical resections of childhood craniopharyngiomas. *Pediatr. Neurosurg.*, 1993;19, 6-14.
7. Yasargil M.G., Curcic M., Kis M. et al.: Total removal of craniopharyngiomas. *J. Neurosurg.*, 1990;73, 3-11.
8. 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, *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21, 747-757.
9. Shi X-E., Wu B., Fan T. et al.: Craniopharyngioma: Surgical experience of 309 cases in China. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2008;110, 151-159.
10. 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.
11. Buchfelder M., Schlaffer S.M., Lin F. et al.: Surgery for craniopharyngioma. *Pituitary*, 2013;16(1), 18-25.
12. 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.
13. Yang I., Sughrue M.E., Rutkowski M.J. et al.: Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg. Focus.*, 2010;28(4), E5.
14. Sughrue M.E., Yang I., Kane A.J. et al.: Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J. Neurooncol.*, 2011;101, 463-476.
15. 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.
16. Elliott R., Hsieh K., Hochman T. et al.: Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J. Neurosurg. Pediatrics.*, 2010;5, 30-48.
17. 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.
18. Hoffman H.J., De Silva M., Humphreys R.P. et al.: Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J. Neurosurg.*, 1992;76, 47-52.
19. Sanford R.A.: Craniopharyngioma: Results of Survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr. Neurosurg.*, 1994;21(suppl1), 39-43.
20. Habrand J.L., Ganry O., Couanet D. et al.: The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: A 25-year experience and review of the literature. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999;44, 255-263.
21. Fischer E.G., Welch K., Shillito J., et al.: Craniopharyngiomas in children. Long term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J. Neurosurg.*, 1990;73, 534-540.
22. Liwnicz B.H., Berger T.S., Liwnicz R.G. et al.: Radiation-associated gliomas: a report of four cases and analysis of postradiation tumors of the central nervous system. *Neurosurg.*, 1985;17(3), 436-445.
23. Stripp D.C.H., Maity A., Janss A.J. et al.: Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2004;58(3);714-720.
24. Weitzman S., Grant R.: Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Semin. Perinatol.*, 1997;21(1), 102-111.
25. Müller-Scholden J., Lehrnbecher T., Müller H.L. et al.: Radical Surgery in a Neonate with Craniopharyngioma. *Pediatr. Neurosurg.*, 2000;33, 265-269.
26. Clark A.J., Cage T.A., Aranda D. et al.: A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst.*, 2013;29, 231-238.
27. Iannalfi A., Fragkandrea I., Brock J. et al.: Radiotherapy in Craniopharyngiomas. *J. Clin. Oncol.*, 2013;25, 654-667.
28. Thompson D., Phipps K., Hayward R.: Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21, 660-668.
29. 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.
30. Schoenfeld A., Pekmezci M., Barnes M.J. et al.: The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J. Neurooncol.*, 2012;108, 133-139.
31. Hoffman B.M., Hollig A., Strauss Ch. et al.: Results after treatment of craniopharyngiomas: further experiences with 73 patients since 1997. *J. Neurosurg.*, 2012;116, 373-384.
32. Ali Z.S., Bailey R.L., Daniels L.B. et al.: Comparative effectiveness of treatment options for pediatric craniopharyngiomas. *J. Neurosurg. Pediatr.*, 2014;13, 178-188.
33. Zuccaro G.: Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst.*: 2005;21, 679-690.
34. Muller H.L.: Childhood craniopharyngioma: treatment strategies and outcomes. *Expert Rev. Neurother.*, 2014;14(2), 187-197.
35. Kobayashi T., Tanaka T., Kida Y.: Stereotactic gamma radiosurgery of craniopharyngiomas. *Pediatr. Neurosurg.*, 1994;21(Suppl.1), 69-74.
36. Rajan B., Ashley S., Gorman C. et al.: Craniopharyngioma-long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother. Oncol.*, 1993;26, 1-10.
37. Schubert T., Trippel M., Tacke U. et al.: Neurosurgical treatment strategies in childhood craniopharyngiomas: is less more? *Childs Nerv. Syst.*, 2009;25, 1419-1427.
38. Clark A.J., Cage T.A., Aranda D. et al.: Treatment-related morbidity and the management of pediatric craniopharyngioma: a systematic review. *J. Neurosurg. Pediatr.*, 2012;10(4), 293-301.
39. Minniti G., Saran F., Traish D. et al.: Fractionated stereotactic conformal

- radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother. Oncol.*, 2007;82(1), 90-95.
40. Regine W.F., Mohiuddin M., Kramer S.: Long-term results of pediatric and adult craniopharyngioma treated with combined surgery and radiation. *Radiother. Oncol.*, 1993;27, 13-21.
  41. Combs S.E., Thilmann C., Huber P.E.: Achievement of long-term local control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer.*, 2007;109(11), 2308-2314.
  42. Lee C.C., Yang H.C., Chen C.J. et al.: Gamma Knife surgery for craniopharyngioma: report on a 20-year experience. *J. Neurosurg.*, 2014;121(Suppl 2), 167-178.
  43. Reinfuss M., Byrski E., Walasek T. et al.: Postępowanie w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *J. Oncol.*, 2011;3, 211-223.
  44. Iwata H., Tawewaki K., Inoue M. et al.: Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for craniopharyngioma. *J. Neurooncol.*, 2012;106, 571-577.
  45. Bradley J.A., Indelicato D.J.: Craniopharyngioma and Proton Therapy. *Int. J. Particle. Ther.*, 2014;1(2), 386-398.
  46. Beltran Ch., Roca M., Merchant Th.: On the benefits and risks of proton therapy in pediatric craniopharyngioma. *Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys.*, 2012;82(2), 281-287.
  47. Bishop A.J., Mahajan A., Okcu M.F. et al.: Proton therapy for the treatment of childhood craniopharyngiomas: cyst dynamics and initial outcomes. *American Radium Society 95th Annual Meeting.*, 2013:P054.
  48. Conroy R., Gomes L., Owen C. et al.: Clinical equipoise: protons and the child with craniopharyngioma. *J. Med. ImagingRadiat. Oncol.*, 2015;59(3), 379-385.
  49. Uh J., Hua C., Lam M. et al.: Assessment of structural integrity of normal brain tissues in craniopharyngioma patients after proton therapy. *ISMRM 21st Annual Meeting Exhibition.* 2013;3639.
  50. Smee R.I., Williams J.R., Kwok B. et al.: Modern radiotherapy approaches in the management of craniopharyngiomas. *J. Clin. Neurosci.*, 2011;18(5), 613-617.
  51. Ullrich N.J., Robertson R., Kinnamon M.S. et al.: Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumours in children. *Neurology*, 2007;68, 932-938.
  52. Chang A.L., Fitzek M.M., Kruter L.E. et al.: Outcomes of pediatric craniopharyngioma treated with proton radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009;75, S513.
  53. Caceres A.: Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma. *ChildsNerv. Syst.*, 2005;21, 705-718.
  54. Julow J., Backlund E.O., Lányi F. et al.: Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas. *Neurosurg.*, 2007;61, 288-295.
  55. 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.
  56. Duff J., Meyer F.B., Ilstrup D.M. et al.: Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurg.*, 2000;46(2), 291-305.
  57. Pemberton L.S., Dougal M., Magee B. et al.: Experience of external beam radiotherapy given adjuvantly or at relapse following surgery for craniopharyngioma. *Radiother. Oncol.*, 2005;77, 99-104.
  58. Liu A.K., Bagrosky B., Fenton L.Z. et al.: Vascular abnormalities in pediatric craniopharyngioma patients treated with radiation therapy. *Pediatr. Blood Cancer*, 2009;52, 227-230.
  59. Lin L.L., Naqa I.E., Leonard J.R. et al.: Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy. *J. Neurosurg. Pediatrics*, 2008;1, 126-130.
  60. Greenfield B.J., Okcu M.F., Baxter P.A. et al.: Long-term disease control and toxicity outcomes following surgery and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric craniopharyngioma. *Radiother.Oncol.*, 2015;114, 224-229.
  61. Jose C.C., Rajan B., Ashley S. et al.: Radiotherapy for the treatment of recurrent craniopharyngioma. *Clin. Oncol.*, 1992;4, 287-289.
  62. Chargari C., Bauduceau O., Bauduceau B. et al.: Craniopharyngiomas: role of radiotherapy. *Bull. Cancer*, 2007;94(11), 987-994.
  63. Minniti G., Esposito V., Amichetti M. et al.: The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg. Rev.*, 2009;32, 125-132.
  64. Kim S.D., Park J.Y., Park J., et al.: Radiological findings following postsurgical intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2007;109, 236-241.
  65. Broggi G., Giorgi C., Franzini A. et al.: Therapeutic role of intracavitary bleomycin administration in cystic craniopharyngioma. In: *Craniopharyngioma. Surgical treatment.* Red. Broggi G., Springer, Milan, 1995:113-119.
  66. Cavalheiro S., Sparapani F.V., Franco J.O. et al.: Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Case report. J. Neurosurg.*, 1996; 84(1), 124-126.
  67. Takeuchi K.: Effect of bleomycin on brain tumors, in Carter S.K., Ichikawa T., Mathe G., et al.: *Fundamental and Clinical Studies of Bleomycin.* Gann Monograph on Cancer Research No. 19. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1976:117-132.
  68. Nakazawa S., Ohwaki K., Shimura T. et al.: A new treatment of malignant brain tumor-1: local injection of bleomycin. *No. Shinkei. Geka.*, 1981;9, 1487-1493.
  69. Takahashi H., Nakazawa S., Shimura T.: Evaluation of postoperative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. *J. Neurosurg.*, 1985;62, 120-127.
  70. Takahashi H., Yamaguchi F., Teramoto A.: Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children. *ChildsNerv. Syst.*, 2005;21, 701-704.
  71. Cho S., Kim S.K., Wang K.C. et al.: Vasculopathy after intracystic bleomycin administration for a recurrent cystic craniopharyngioma. *J. Neurosurg. Pediatrics*, 2012;9, 394-399.
  72. Mottolise C., Stan H., Hermier M. et al.: Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas. *ChildsNervous System*, 2001;17, 724-730.
  73. Kim S.K., Wang K.Ch., Shin S.H. et al.: Radical excision of pediatric craniopharyngioma: recurrence pattern and prognostic factors. *Child'sNerv. Syst.* 2001;17, 531-536.
  74. Lafay-Cousin L., Bartels U., Raybaud C. et al.: Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic craniopharyngioma. *Report of threecases. J. Neurosurg.*, 2007;107, 318-323.
  75. Linnert M., Gehl J.: Bleomycin treatment of brain tumors: an evaluation. *AnticancerDrugs*, 2009;20, 157-164.
  76. Park D.H., Park J.Y., Kim J.H. et al.: Outcome of postoperative intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma. *J. Korean Med. Sci.*, 2002;17, 254-259.
  77. Savas A., Erdem A., Tun K.: Fatal toxic effect of bleomycin on brain tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma: case report. *Neurosurg.*, 2000;46(1), 213-217.
  78. Savas A., Arasil E., Batay F. et al.: Intracavitary chemotherapy of polycystic

- craniopharyngioma with bleomycin. *Acta Neurochir.*, 1999;141, 547-548.
79. Haisa T., Ueki K., Yoshida S.: Toxic effects of bleomycin on the hypothalamus following its administration into a cystic craniopharyngioma. *Br. J. Neurosurg.*, 1994;8, 747-750.
  80. Bailey S., Parkes J.: Intracystic interferon therapy in childhood craniopharyngioma: who, when and how? *Clin. Endocrinol.*, 2015;82, 29-34.
  81. Muller H.L.: Childhood craniopharyngioma-current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010;6, 609-618.
  82. Jakacki R.I., Cohen B.H., Jamison Ch. et al.: Phase II evaluation of interferon- $\alpha$ -2a for progressive recurrent craniopharyngiomas. *J. Neurosurg.*, 2000;92, 255-260.
  83. Cavalheiro S., Dastoli P.A., Silva N.S. et al.: Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21, 719-724.
  84. Cavalheiro S., Di Rocco C., Valenzuela S. et al.: Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon- $\alpha$ : a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg. Focus*, 2010;28(4), E12.
  85. Tiedemann L.M., Manley P., Smith E.R. et al.: Visual Field Loss in a Case of Recurrent Cystic Craniopharyngioma During Concomitant Treatment With Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2016;38(1), e26-28.
  86. Chan J.W.: Bilateral non-arteritic ischemic optic neuropathy associated with pegylated interferon for chronic hepatitis C. *Eye.*, 2007;21;877-878.
  87. Steinbok P., Hukin J.: Intracystic treatment for craniopharyngioma. *Neurosurg. Focus*, 2010;28(4), E13.
  88. Yeung J.T., Pollock I.F., Panlgrahy A. et al.: Pegylated interferon- $\alpha$ -2b for children with recurrent craniopharyngioma. *J. Neurosurg. Pediatrics*, 2012;10, 498-503.
  89. Muller H.L.: Childhood Craniopharyngioma. *Horm. Res.*, 2008;69, 193-202.
  90. Muller H.L., Gebhardt U., Teske C. et al.: Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-years follow-up. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011;165, 17-24.
  91. 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.
  92. Poretti A., Grotzer M.A., Ribi K. et al.: Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev. Med. Child. Neuro.*, 2004;46, 220-229.
  93. 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.
  94. 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.
  95. Elliott R.E., Jane J.A. Jr., Wisoff J.H.: Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. *Neurosurg.*, 2011;69(3), 630-643.
  96. Crowley R.K., Hamnvik O.P., O'Sullivan E.P. et al.: Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clin. Endocrinol.*, 2010;73, 561-622.
  97. Muller H.L., Emser A., Faldum A. et al.: Longitudinal Study on Growth and Body MASS Index before and after Diagnosis of Childhood Craniopharyngioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89, 3298-3305.
  98. Halac I., Zimmerman.: Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21, 640-648.
  99. Geffner M., Lundberg M., Koltowska-Haggstrom M. et al.: Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy; analysis of KIGS (Phizer International Growth Database). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89, 5435-5440.
  100. Weinzimer S.A., Homan S.A., Ferry R.J. et al.: Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin. Endocrinol.*, 1999;51(3), 339-345.
  101. DeVile C.J., Grant B.G., Hayward R.D. et al.: Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch. Dis. Child.*, 1996;75, 108-114.
  102. Lazar L., Dan S., Phillip M.: Growth without growth hormone: growth pattern and final height of five patients with idiopathic combined pituitary hormone deficiency. *Clin. Endocrinol.*, 2003;59, 82-88.
  103. Karavitaki N., Cudlip S., Adams Ch.B.T. et al.: Craniopharyngiomas. *Endocrin. Rev.*, 2006;27(4), 371-397.
  104. Steňo J., Bizik I., Steňo A. et al.: Craniopharyngiomas in children: how radical should the surgeon be? *Childs-Nerv. Syst.*, 2011;27(1), 41-54.
  105. Harris J.R., Levene M.B.: Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology*, 1976;120(1), 167-171.
  106. Weiner H.L., Wisoff J.H., Rosenberg M.E. et al.: Craniopharyngioma: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurg.*, 1994;35(6), 1001-1011.
  107. Crom D.B., Smith D., Xiong Z. et al.: Health status in long-term survivors of pediatric craniopharyngiomas. *J. Neurosci. Nurs.*, 2010;42(6), 323-328.
  108. Sorva R.: Children with Craniopharyngioma. *Acta Paediatr. Scand.*, 1988;77, 587-592.
  109. 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.
  110. Bray G.A.: Commentary on classics of obesity. 4. Hypothalamic obesity. *Obes. Res.*, 1993;1, 325-328.
  111. Anand B.K., Brobeck J.R.: Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*, 1951;24, 123-140.
  112. Kim J.H., Choi J.H.: Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.*, 2013;18(4), 161-167.
  113. Castro MG, Morrison E.: Post-translational processing of proopiomelanocortin in the pituitary and in the brain. *Crit Rev Neurobiol.*, 1997;11, 35-57.
  114. Pinkney J., Wilding J., Williams G.: Hypothalamic obesity in humans: what do we know and what can be done? *Obes. Rev.*, 2002;3(1), 27-34.
  115. Lustig R.H., Post S.R., Srivannaboon K. et al.: Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 611-616.
  116. Roth C.L., Gebhardt U., Müller H.L.: Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity (Silver Spring)*, 2011;19(1), 36-42.
  117. Bruce A.S., Holsen L.M., Chambers R.J.: Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *Int. J. Obes.*, 2010;34(10), 1494-1500.
  118. Harz K.J., Müller H.L., Waldeck E.: Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88(11), 5227-5231.

119. Blundell J. E.: Appetite disturbance and the problems of overweight. *Drugs*, 1990;39(Suppl. 3), 1-1910.
120. Roth C.L., Hunneman D.H., Gebhardt U. et al.: Reduced sympathetic metabolites in urine of obese patients with craniopharyngioma. *Pediatr. Res.*, 2007;61, 496-501.
121. Cohen M., Bartels U., Branson H. et al.: Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975-2011. *Neuro. Oncol.*, 2013;15, 767-774.
122. Coutant R., Maurey H., Rouleau S. et al.: Defect in epinephrine production in children with craniopharyngioma: functional or organic origin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 5969-5975.
123. Parton L.E., Ye C.P., Coppari R. et al.: Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. *Nature*, 2007;449, 228-232.
124. Guran T., Turan S., Bereket A. et al.: The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. *Eur. J. Pediatr.*, 2009;168, 1043-1048.
125. Shaikh M.G., Grundy R.G., Kirk J.M.: Hyperleptinaemia rather than fasting hyperinsulinaemia is associated with obesity following hypothalamic damage in children. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008;159, 791-797.
126. Boulant J.A.: Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin. Infect. Dis.*, 2000;31(Suppl 5), S157-161.
127. Ruffin M., Nicolaidis S.: Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Res.*, 1999;846, 23-29.
128. Tiosano D., Eisentein I., Militianu D. et al.: 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in hypothalamic obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88(1), 379-384.
129. Müller H.L., Handwerker G., Wollny B. et al.: Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87(8), 3993-3996.
130. Ismail D., O'Connell M.A., Zacharin M.R.: Dexamphetamine use for management of obesity and hypersomnolence following hypothalamic injury. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006;19, 129-134.
131. Danielsson P., Janson A., Norgren S. et al.: Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 4101-4106.
132. James W.P., Caterson I.D., Coutinho W. et al.: Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N. Engl. J. Med.*, 2010;363(10), 905-917.
133. Gadde K.M., Allison D.B., Ryan D.H.: Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*, 2011;377(9774), 1341-1352.
134. Weintraub M.: Long-term weight control study: conclusions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994;51, 642-646.
135. Greenway F.L., Ryan D.H., Bray G.A. et al.: Pharmaceutical Cost Savings of Treating Obesity with Weight Loss Medications. *Obesity*, 1999;7(6), 523-531.
136. Hamilton J.K., Conwell L.S., Syme C. et al.: Hypothalamic Obesity following Craniopharyngioma Surgery: Results of a Pilot Trial of Combined Diazoxide and Metformin Therapy. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2011;2011(1), 417949.
137. Müller H.L., Handwerker G., Gebhardt U. et al.: Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control.*, 2006;17(4), 583-589.
138. Tong J., D'Alessio D.: Give the Receptor a Brake: Slowing Gastric Emptying by GLP-1. *Diabetes*, 2014;63(2), 407-409.
139. Apovian C.M., Bergenstal R.M., Cudihy R.M. et al.: Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Med.*, 2010;123(5), 468.e9-17.
140. Astrup A., Rössner S., Van Gaal L. et al.: Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2009;374(9701), 1606-1616.
141. Zoccas F., Droste M., Mayr B. et al.: GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013;168, 699-706.
142. Hoffman A.R., Kuntze J.E., Baptista J.: 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;89(5), 2048-2056.
143. Husebye E.S., Allolio B., Arit W. et al.: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J. Intern. Med.*, 2014;275(2), 104-115.
144. August G.P., Caprio S., Fennoy I. et al.: Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93(12), 4576-4599.
145. IPEG Guidelines for Surgical Treatment of Extremely Obese Adolescents. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, 2009;19(1), 14-16.
146. Bretault M., Boillot A., Muzard L. et al.: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma, a systematic review and individual-level data meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98, 2239-2246.
147. Zonca P., Hoppe C., Cambal M. et al.: Gastric stimulation in treatment in type 2 diabetes mellitus. *Bratisl. Lek. Listy.*, 2014;115(1), 34-37.
148. Camillieri M., Dokuli J., Herrera M.: Intra-abdominal vagal blocking (VBLOC therapy): clinical results with next implantable medical device Surgery, 2008;143(6), 723-731.
149. Dąbrowiecki S., Szczyński W., Popławski C.: Intra-gastric Ballon (BIB system) in the treatment of obesity and preparation of patients for surgery-own experience and literature review. *Pol. Przegl. Chir.*, 2011;83(4), 181-187.
150. Donald M. Whiting, M.D., Nestor D. et al.: Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J. Neurosurg.*, 2013;119(1), 56-63.
151. Allen L.H., Sussman E.S., Zhang M.: Deep Brain Stimulation for Obesity. *Cureus.*, 2015;7(3), e259.
152. Bulow B., Attewell R., Hagmar L. et al.: Postoperative Prognosis in Craniopharyngioma with Respect to Cardiovascular Mortality, Survival, and Tumor Recurrence. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 1998;83(11), 3897-3904.
153. Pereira A.M., Schmid E.M., Schutte P. et al.: High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin. Endocrinol.*, 2005;62, 197-204.
154. Tomita T., Bowman R.M.: Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv. Syst.*, 2005;21(8-9), 729-746.
155. Regine W. F., Kramer S.: Pediatric craniopharyngiomas: long term results of combined treatment with surgery and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992;24, 611-617.