

颅咽管瘤诊治中国专家共识(2024)

中华医学会神经外科分会小儿神经外科学组

通信作者:漆松涛,南方医科大学南方医院神经外科,广州 510515, Email: qisongtaosjwk@163.com

【摘要】 颅咽管瘤是良性病理、恶性临床表现的鞍区肿瘤。多数单位以部分切除+放疗、内照射治疗、化疗等作为颅咽管瘤治疗的常规策略,导致许多患者失去最佳治愈时机,复发后再次手术也更为困难。为此,中华医学会神经外科学分会小儿学组组织国内神经外科、儿科、小儿神经外科、遗传与内分泌科专家围绕以下主题达成共识:颅咽管瘤的病理学和分子遗传学分型、治愈肿瘤的基本原则、肿瘤的外科学分型、手术入路、围手术期和远期治疗方案,以期改善患者的生存质量及预后,进一步规范颅咽管瘤的诊治。

【关键词】 颅咽管瘤; 分子遗传学; 治疗; 分类; 专家共识; 围手术期处理; 内分泌治疗

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of craniopharyngioma (2024)

Pediatric Neurosurgery Group, Neurosurgery Branch of Chinese Medical Association

Corresponding author: Qi Songtao, Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Email: qisongtaosjwk@163.com

【Abstract】 Craniopharyngioma is a sellar tumor with benign pathology and malignant clinical manifestations. Partial resection plus radiotherapy, internal radiation therapy and chemotherapy are the conventional treatment strategies for craniopharyngioma in most hospitals, which cause many patients to lose the best time to cure and make reoperation more difficult after recurrence. Therefore, the Pediatric Group of Chinese Society of Neurosurgery, Chinese Medical Association organized domestic experts from Pediatrics, Pediatric Neurosurgery, Genetics and Endocrinology to reach a consensus on the following topics: pathological and molecular genetic classification of craniopharyngioma, basic principles of curing tumors, surgical classification of tumors, surgical approach, perioperative and long-term treatment plan. This is expected to improve the quality of life and prognosis of patients, and further standardize the diagnosis and treatment of craniopharyngioma.

【Key words】 Craniopharyngioma; Molecular genetics; Treatment; Classification; Expert consensus; Perioperative treatment; Endocrine therapy

流行病学研究发现颅咽管瘤起源于垂体胚胎发生过程中残存的扁平上皮细胞,是一种常见的先天性颅内良性肿瘤,大多位于蝶鞍之上,少数在鞍内。颅咽管瘤起病多在儿童及青少年,CT扫描可明确诊断。大多数单位治疗方法以部分切除+放疗、内照射治疗、化疗等作为颅咽管瘤治疗的常规

策略。这一常规策略已导致许多患者失去最佳治愈时机,同时复发后再次手术也更为困难。然而,目前尚缺乏专门针对颅咽管瘤诊治的专家建议或共识。在此背景下,由国内神经外科、儿科、小儿神经外科、遗传与内分泌科等相关学科专家成立专家组,参考国内外相关领域最新的指南、共识和临床

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231206-01302

收稿日期 2023-12-06 本文编辑 朱瑶

引用本文:中华医学会神经外科分会小儿神经外科学组. 颅咽管瘤诊治中国专家共识(2024)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(4): 251-261. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231206-01302.



研究,制订《颅咽管瘤诊治中国专家共识》,旨在帮助临床医生对这类患者采用更适合病情的诊治方案,增强对患者病情变化的认识,同时期望改善患者的生存质量及预后,进一步规范颅咽管瘤的诊治。

一、共识制订过程

该共识由漆松涛教授发起并组织撰写,首先确定执笔者与秘书组成员主要负责:(1)协调各项工作,记录共识制订过程;(2)起草时间计划书;(3)设计问卷调查,初步整理调研颅咽管瘤诊治相关临床问题;(4)完成共识相关文献和证据的全面系统检索与汇总;(5)撰写专家共识初稿并根据专家委员会建议修改专家共识。随后,确定共识编写专家委员会成员,涵盖神经外科、内分泌科、放疗科、影像科等多个学科,主要负责:(1)评估专家共识所涵盖问题的科学性及准确性;(2)组织进行多次专家讨论,形成推荐意见;(3)推广专家共识。

共识采用专家讨论法,并以“颅咽管瘤、分子遗传学、治疗、分型、专家共识、手术、围手术期治疗、内分泌治疗”等关键词作为检索词,在万方数据库、中国知网、Pubmed、Web of Science、EMBASE 等数据库中检索。检索 2000 年 1 月至 2023 年 3 月 2 年时间内发表的国内外颅咽管瘤诊断治疗文献。同时以 2016 版颅咽管瘤共识^[1]为参照,并经过 37 位专家多次讨论后制订。同时发放给全国不同等级医院相关专业医生,提出意见并综合整理修改,旨在为医生的临床诊疗提供指导和帮助。本共识以“问题,推荐意见”为框架对每一条推荐意见进行投票。对有争议的推荐意见多次讨论,循证共识,最终得出推荐意见。

二、颅咽管瘤的流行病学

颅咽管瘤 WHO 组织学分级为 I 级,是一种 Rathke 囊残存细胞起源的良性肿瘤^[2],占所有脑肿瘤的 1%~3%^[3-4],占儿童脑肿瘤的 5%~10%,占儿童鞍区肿瘤的 54%^[5-6]。年龄分布呈双峰型,5~14 岁儿童为第一个高峰,50~75 岁为第二个高峰^[3]。临床表现以垂体-下丘脑功能障碍、视力障碍和颅内压增高为主。不同单位的治疗策略各不相同,救治水平不一,死亡率、复发率和生存质量也差别较大^[7-9],整体预后较差。

三、颅咽管瘤的诊断

1. 临床表现:颅咽管瘤往往在相关症状出现后数年后才被确诊^[10],症状以颅内压升高和肿瘤占位引起的内分泌功能障碍和视力障碍为主,出现相关症状应进行进一步的神经影像学检查,以早期发现

颅咽管瘤。内分泌障碍发生率分别为:生长激素(75%)、[促性腺激素黄体生成素(LH)/卵泡生成素(FSH),40%]、促甲状腺激素(TSH,25%)和促肾上腺皮质激素(ACTH,25%)。在颅咽管瘤确诊时,40%~87%的患者至少存在 1 种内分泌障碍^[11-12];由甲状腺功能减退或生长激素缺乏引起的生长发育迟缓是儿童最常见的表现;性功能障碍是成人最常见的内分泌功能障碍表现,90%的男性存在勃起功能障碍,大多数女性会发生闭经。部分患者并发下丘脑功能障碍,主要表现为:肥胖、疲劳、精神行为异常、昼夜节律改变、渴感减退或消失、尿崩等^[11]。颅咽管瘤患者中有 17%~27%的患者术前存在中枢性尿崩^[13]。

2. 影像学检查:(1)计算机断层扫描(CT):鳞状乳头型颅咽管瘤(PCP)通常为实性肿瘤,很少出现钙化。钙化和囊变是造釉细胞型颅咽管瘤(ACP)的特点,90%的 ACP 有钙化和囊变。囊液在 CT 上多为低密度影,实性成分在 CT 上表现为不均匀、等或稍高密度影。ACP 囊变的囊内充满含有胆固醇结晶的浑浊液体,而钙化则对于与其他鞍区肿瘤鉴别非常重要,且能用于发现术后残留^[14]。(2)磁共振成像(MRI):囊液部分 MRI:T₂加权成像(T₂WI)大多数为高信号,部分为低信号(有角蛋白或钙盐结晶),T₁加权成像(T₁WI)因其成分不同而表现为低信号(含铁血蛋白)或高信号(其他蛋白含量高)。实性成分 MRI:T₁WI 上信号强度与灰质相似;T₂WI 多为不均匀的高信号。实性部分及囊壁的 MRI 增强扫描可有明显或不均匀强化。

3. 鉴别诊断:需要与颅咽管瘤鉴别的主要是垂体大腺瘤、脑膜瘤、视神经胶质瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、淋巴瘤、转移瘤和动脉瘤^[14-15],也需与囊性病进行鉴别(如 Rathke 囊肿、蛛网膜囊肿和垂体中间部囊肿等)。需要进行鉴别诊断的还有浸润性疾病,如结节病和全身性组织细胞增生症^[16]。鉴别方面有以下要点:钙化是成釉质细胞型颅咽管瘤的重要特征,CT 有助于鉴别颅咽管瘤与非钙化性的鞍区病变。脑膜瘤有硬膜强化,而颅咽管瘤没有。鞍上生殖细胞瘤有临床性早熟表现,而颅咽管瘤性发育较晚。垂体瘤很少出现钙化,可引起蝶鞍扩大和骨质破坏。Rathke 囊肿:无实性成分,磁共振上无明显强化。蛛网膜囊肿在磁共振 FLAIR 像中,囊液信号强度类似脑脊液,弥散不受限。

推荐意见 1: 出现不明原因的视力障碍和内分泌功能障碍的患者,应行头颅 CT 和 MRI 检查,以便

早期发现颅咽管瘤。

四、病理、分子遗传学与分型

颅咽管瘤是常见的脑实质外起源的肿瘤^[17], 病理上分为 2 个亚型: ACP 和 PCP^[2, 18-19]。ACP 在儿童和成人中均可出现, 而 PCP 大多见于成人。不同组织学类型的肿瘤, 分子遗传学特点也不同。ACP 的特征是 Wnt 信号通路的激活, 与编码 β -catenin 的 CTNNB1 突变有关, 主要表现为 3 号外显子的点突变, 该突变会影响 β -catenin 蛋白的稳定性^[20], 进而导致 β -catenin 不能被有效降解, 在细胞内累积, 并过度激活 WNT/ β -catenin 通路^[20-22]。ACP 主要以指涡轮状细胞、栅栏样上皮细胞、星形网状细胞、湿性角化物以及散在的钙化为主要病理特征, 与神经组织毗邻处往往可见到胶质增生带, 部分与下丘脑毗邻处可见肿瘤呈指状生长进入下丘脑神经组织内^[23], 常被误认为是三脑室内肿瘤。ACP 存在肿瘤干细胞样细胞, 并且与肿瘤钙化、脂质形成等病理形成相关^[24]。PCP 与 BRAF-V600E 突变有关, 到目前为止, 还没有发现其他突变^[25], BRAF-V600E 在绝大多数肿瘤细胞中均有表达^[26]。ACP 以复层鳞状上皮形成乳头状为主要特征, 乳头结构中心可见血管, 钙化、湿性角化物罕见。两型颅咽管瘤间质中均可见到不同程度的炎症细胞浸润。

推荐意见 2: 建议对颅咽管瘤的病理进行亚型分类。

五、颅咽管瘤的治疗

1. 基本原则: 通过全切除肿瘤, 彻底治愈患者。肿瘤切除可以获得病理组织、减轻症状、缓解脑积水以及减轻对垂体、下丘脑、视神经和视交叉的压迫。颅咽管瘤毗邻关系复杂, 完全切除手术难度大、创伤大、并发症发生率高, 但是手术仍是颅咽管瘤最主要的治疗手段, 在充分保护垂体-下丘脑功能及视路结构的前提下积极追求全切除, 是保证患者长期生存的基础^[27-31]。根据颅咽管瘤外科学分型(QST 分型), T 型颅咽管瘤与下丘脑之间均有一层软膜或胶质增生带相隔, 不存在完全三脑室内型的颅咽管瘤, 几乎所有患者都可以通过全切除彻底治愈颅咽管瘤^[32-34]。初次手术全切除是治愈颅咽管瘤的最佳方案^[35], 颅咽管瘤可以通过手术治疗得到彻底的根治^[28, 30, 36-38]。次全切除或部分切除的手术方法可能使患者在短期内肥胖和尿崩症的发生率较低^[39-40]。颅咽管瘤对放疗不敏感, 放疗(普通放疗、三维适形分割放疗和立体定向放射外科和囊内 P32 内照射), 囊液引流并局部化疗(32P¹³¹I; 博

来霉素等)等可延缓肿瘤复发, 但是不能治愈肿瘤, 远期疗效不佳。次全切除+放疗的策略, 术后短期的无复发生存率与全切除治疗的患者差异无统计学意义, 虽然短期内能控制肿瘤进展, 但是远期预后较差, 复发率会随着随访时间延长而明显升高^[41]。对于复发的伴有 BRAF-V600E 突变患者, 可进行分子靶向治疗。对 ACP 患者的分子靶向治疗仍需更多的临床证据^[42]。因颅咽管瘤手术相对困难, 围手术期治疗复杂, 应该把颅咽管瘤患者集中在经验丰富的医疗中心进行治疗, 以确保治疗水平。颅咽管瘤的治疗应该在有丰富经验的中心进行外科治疗的基础上, 多学科共同参与。经验丰富的多学科团队合作(神经外科、放疗科、肿瘤科、内分泌科、眼科、影像中心和病理科)对于颅咽管瘤患者获得最佳治疗至关重要^[16]。

2. 分型与手术: 国内外学者根据影像学的解剖位置、与视交叉关系、对三脑室底推挤的程度等对颅咽管瘤进行分型。Eck、Wang、Steno 等^[43-45]使用的鞍下或鞍上型, 脑室内或脑室外型肿瘤分型; Jensterle 等^[46]使用的视交叉前或视交叉后型肿瘤分型; Kitano 和 Taneda^[47]使用的视交叉下型肿瘤分型; Kassam 等^[48]使用的漏斗部前、穿漏斗部和漏斗部后型肿瘤分型; Tang^[49]基于内镜观察下的中央型及周围型(下丘脑垂体柄型、鞍上垂体柄型和鞍内垂体柄型); 以及 Qi 等^[50-51]基于起源位置和周边膜性结构关系提出的 QST 分型有助于理解肿瘤的位置以及生长模式, 能为手术入路的选取提供帮助, 并且可以对手术难度和预后进行预判^[52]。

颅咽管瘤的手术入路主要分三类: 颅外入路(经蝶入路); 脑外入路(额下、翼点、前纵裂入路等); 脑实质入路(经侧脑室、经胼胝体等入路)。脑实质入路不符合颅外肿瘤应使用颅外入路的原则, 相对于其他入路而言, 会给神经系统带来更多的损伤。选择手术入路应该采取个体化原则, 手术入路的主要参考因素包括: 外科分型、生长方式、神经功能障碍情况和主刀医生的习惯和经验。根据肿瘤不同分型, 使用个体化手术治疗策略是实现最佳手术效果的必要条件^[53]。如 QST 分型中的 Q 型颅咽管瘤和 S 型颅咽管瘤, 可以选择脑外入路和颅外入路切除。T 型肿瘤建议选择脑外入路。其中, 前纵裂入路能更好地保护 T 型颅咽管瘤下丘脑后部核团的完整性^[54]。对于高度未超过中间块的肿瘤, 也可以选择经蝶入路。复发 T 型肿瘤和接受过放疗的肿瘤, 建议选择经颅入路。

颅咽管瘤切除术的关键是明确与辨识肿瘤与垂体、垂体柄及下丘脑组织之间的关系。术中应该尽量避免或减轻下丘脑后部的损伤,损伤下丘脑可导致严重的并发症,如下丘脑性肥胖和神经心理疾病。肿瘤与颅内正常结构之间存在蛛网膜、软脑膜以及胶质反应层作为手术界面。利用这些界面分离肿瘤不容易损伤正常神经组织及 Willis 环重要的细小分支血管。钙化位置需要经过仔细的锐性分离,多数情况下要在直视下锐性分离才能安全地全切除。避免下丘脑损伤是降低颅咽管瘤术后死亡率和致残率,提高全切除率的关键。QST 分型可明确肿瘤周边膜性结构的关系,有助于术中对三脑室底及下丘脑等重要结构进行保护^[17]。术中应尽量识别出并保留垂体柄,垂体柄的保留程度直接影响到术后内分泌紊乱的发生率和严重程度,术中垂体柄的辨认与保护可以作为下丘脑保护的标志性结构,应积极寻找和保护^[43-55]。部分肿瘤与垂体柄之间边界不清,为了避免肿瘤复发,应优先保证全切除肿瘤。

内镜扩大经蝶入路在视交叉-垂体柄间隙操作,对于 Q 型肿瘤,该入路可早期探查肿瘤起源,并对肿瘤直视下分离。肿瘤起源位置予锐性分离,非起源处,主要予钝性分离。术中应避免过度牵拉肿瘤而带来的下丘脑损伤,且吸引器建议选择直径 4 mm 以下,以减少吸引器带来的损伤。T 型和 S 型肿瘤可采取内镜扩大经蝶入路。但是对于多个分叶的 S 型肿瘤和高度超过中间块的肿瘤不建议选择内镜扩大经蝶入路。

推荐意见 3: 建议颅咽管瘤患者在经验丰富的医疗中心进行治疗。

推荐意见 4: 治疗方式首选全切除肿瘤的方式治疗颅咽管瘤。

推荐意见 5: 建议术前对颅咽管瘤进行外科学分型,根据肿瘤不同分型,使用个体化手术治疗策略。

推荐意见 6: 复发 T 型肿瘤和接受过放疗的肿瘤,建议选择经颅入路。

六、围手术期管理

1. 术前检查:颅咽管瘤生长方式复杂多变,当临床考虑颅咽管瘤的诊断时,除常规检查外,需要完善以下检查:(1)鞍区 MRI 平扫+增强 MRI,鞍区三维 CT 平扫^[56]。必要时行 CTA/MRA 或 DSA 检查,评价肿瘤与血管的关系。(2)垂体前叶激素水平测定:皮质醇(上午 8:00 采血),ACTH,游离三碘甲状腺原氨酸 3(FT3),游离三碘甲状腺原氨酸 4(FT4),

TSH,生长激素,胰岛素样生长因子 1(IGF-1),性激素 6 项:FSH、LH、雌二醇、孕酮、睾酮、泌乳素,24 h 尿游离皮质醇,清晨皮质醇为 3~18 mg/L 时需行 ACTH 激发试验。(3)多饮多尿症状明显的患者:监测血浆渗透压,24 h 尿量,24 h 尿游离皮质醇,尿比重、尿渗透压及尿电解质情况。对于难确诊中枢性尿崩患者,应行加压素试验,以明确是否存在中枢性尿崩症,并行血离子检验(钾、钠、氯)。(4)视力、视野检查:鞍区病变的占位压迫和手术所致的损伤,均可致视神经功能暂时或永久受损。术前应检查视力、视野情况,以利于术中对视力、视野的保护。

2. 围手术期水电解质紊乱的处理:颅咽管瘤术前和术后均可发生中枢性尿崩^[57]。中枢性尿崩症是因为手术或者肿瘤影响了一个或多个抗利尿激素(ADH)分泌的相关区域(视上核、室旁核、下丘脑渗透压感受器等)。颅咽管瘤术后发生尿崩的比例较高,同时满足以下两个条件即可诊断尿崩:(1)血浆渗透压 >300 mOsm/L,同时尿渗透压 <300 mOsm/L;或者尿渗透压/血浆渗透压 <1 ;(2)连续 2 h 尿量 $>4\sim 5$ ml \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹。术中下丘脑的严重损伤常导致三相性尿崩^[58]。首先为多尿期,始于 24 h 内,这一阶段因下丘脑损伤,ADH 释放减少,出现尿崩和高钠血症。随后为抗利尿阶段,在第 2~11 日均可出现,储存在垂体后叶的垂体后叶素缓慢释放,导致水潴留和低钠血症。最后,垂体后叶的 ADH 释放完后,再次出现尿崩^[57]。下丘脑损伤程度不严重的患者常发生一过性尿崩,在术后 7 d 内好转^[57]。术后的尿崩偶尔会与脑性盐耗综合征同时出现,从而出现顽固性低钠血症^[59]。应该在严密监测出入量和电解质的前提下,及时调整输入量以及输入液体的电解质比例,保持患者在手术后急性期内基本的水电解质平衡状态。轻、中度尿崩症,建议垂体后叶素肌注或口服去氨加压素治疗;重度尿崩症,建议使用去氨加压素或垂体后叶素持续微量泵注入,并监测中心静脉压。应给能控制尿量最小剂量的去氨加压素,可预防低钠血症的发生。应密切监测去氨加压素后水电解质的情况,低钠血症可对脑组织产生严重的损害^[60]。

部分渴感下降的患者可出现重度高钠血症^[61]。对于高钠血症,限制钠盐和含钠液体输入;动态监测血钠水平,如果血钠水平继续上升,可以胃管定期注入白开水,并注意糖皮质激素的补充,必要时血液滤过;开始限尿治疗后,应谨慎使用降血钠治疗,防止血钠水平迅速下降导致严重后果。同时应

监测血糖水平,若存在血糖升高,需静脉泵入胰岛素降糖。

对于严重低钠血症,第 1 小时 3%NaCl 150 ml 静脉输注 20 min,20 min 后复测血钠,目标 1 h 血钠上升 5 mmol/L。1 h 后症状无改善:继续输注 3%NaCl,使血钠上升 1 mmol·L⁻¹·h⁻¹。如 1 h 后症状改善:根据尿量和尿钠的排出情况,继续输注 3% NaCl。原则上第一个 24 h 内限制血钠上升在 10 mmol/L 范围内,随后每日血钠上升 <8 mmol/L,达到目标血钠 130~135 mmol/L。但对于急性重度低钠血症,应尽快达到目标血钠。过度快速纠正低钠血症可引起渗透性脱髓鞘综合征(ODS),建议补钠液浓度不超过 3%。

3. 围手术期垂体内分泌激素替代治疗:颅咽管瘤患者常伴有多轴垂体内分泌功能障碍,是颅咽管瘤患者死亡率增加的原因之一^[62]。术后患者存在全垂体功能减退症,可表现为性腺功能减退、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全和(或)生长激素缺乏^[63]。垂体前叶功能障碍主要通过激素替代治疗来维持功能^[64]。颅咽管瘤围手术期应该重点关注糖皮质激素的应用,术前应该根据皮质醇检测结果决定是否进行替代治疗。手术当天可予持续静脉输注氢化可的松,剂量为 100~200 mg。术后第 1~3 天:术后监测尿量和电解质水平:如血钠偏高,在补液同时,可予小剂量(0.025~0.05 mg)去氨加压素对症治疗。术后第 3~5 天:根据患者的一般状态、食欲、血压、血钠,决定补充糖皮质激素剂量,一般为静脉输注氢化可的松 50~100 mg 2 次/d;继续监测电解质和尿量,开始规律服用去氨加压素(根据尿量及体重调整剂量)。如术后脑水肿,可使用 20~40 mg 甲泼尼龙或 100 mg 氢化可的松减轻水肿反应^[65]。术后第 5~7 天:逐渐减少糖皮质激素剂量到 20 mg 3 次/d(氢化可的松),或 5 mg 3 次/d(泼尼松),根据患者病情,开始甲状腺激素替代治疗。

推荐意见 7:术前应进行增强 MRI 扫描,经蝶入路应行鞍区三维 CT 平扫,与血管关系密切的肿瘤应行 CTA/MRA 或 DSA 检查。

推荐意见 8:围手术期应进行垂体前叶激素水平测定和视力、视野检查。

推荐意见 9:对于有垂体前叶功能障碍的患者,手术当天应静脉输注氢化可的松。

推荐意见 10:术后每小时监测一次尿量,每日监测一次血电解质水平,重度水电解质紊乱的患者应增加监测血电解质水平的频率。

七、颅咽管瘤的其他治疗

由于颅咽管瘤常常累及三脑室前部,周边下丘脑等结构功能重要,而部分肿瘤又与周边重要结构关系密切,为保护重要结构,导致部分肿瘤残存,这部分患者近期复发率高达 50%,远期复发难免。放射治疗(三维适形分割放疗、立体定向放疗和放射外科治疗)、囊内近距离放、化疗(P32/¹³¹I/博来霉素等)、干扰素治疗和分子靶向治疗等可作为延缓复发的治疗手段,但是这些姑息性治疗方法的远期疗效仍需进一步研究与评价。乳头型颅咽管瘤应进行 BRAF 基因突变检测,BRAF 抑制剂、有丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂治疗有一定效果^[66]。

放射治疗使用光子或质子进行治疗,是一种保守治疗的方式^[67]。质子放射治疗比光子治疗的患者并发症更少^[68],但是颅咽管瘤毗邻下丘脑和视神经,质子放射治疗的疗效和安全性有待进一步验证。放疗可延缓颅咽管瘤的复发,短期内控制肿瘤具有一定的疗效。对于多次复发、年龄较大或难以耐受手术的患者可进行放射治疗。放射治疗可能引起肿瘤周围的下丘脑、视交叉、腺垂体、垂体柄等相邻部位及额叶的损伤,治疗后患者可出现垂体功能低下表现以及记忆力减退等症状^[12,55,69],同时会加重肿瘤与周围组织结构粘连,给再次手术带来困难。儿童颅咽管瘤患者,尤其是 <6 岁的患者,要尽量避免接受放射治疗,以减少对智力和内分泌方面的影响。对于不愿接受手术治疗或不能耐受手术的成人患者,在充分告知患者及家属放疗不良反应的情况下,放疗可以作为一种延长生存期的治疗手段。

Ommaya 囊置入并同位素放疗是一种治疗囊性颅咽管瘤的方法,对于一些不愿意接受手术的儿童患者,可以通过置入 Ommaya 囊推迟手术治疗^[70]。接受 Ommaya 囊置入并不影响远期的预后,但可以有效推迟手术时间。要注意的是囊液会刺激周围组织形成肉芽,这样会导致引流管的各个洞口周围有很多组织包绕引流管生长,有的甚至长入引流管的引流口内,这样会加大手术切除的难度,需要特别注意^[71]。对于患囊性颅咽管瘤并拒绝开颅手术者,可置入 Ommaya 囊,并腔内使用 α-干扰素治疗^[72]。

推荐意见 11:多次复发、年龄较大或难以耐受手术的患者可进行放射治疗。

推荐意见 12:建议儿童颅咽管瘤患者,尤其是 <6 岁的患者,尽量避免接受放射治疗。

推荐意见 13: 不愿意接受手术的囊性颅咽管瘤的儿童患者, 可以通过置入 Ommaya 囊推迟手术治疗。

八、长期激素替代治疗

颅咽管瘤存在内分泌障碍是普遍现象, 而儿童患者的生长发育问题更加复杂, 应该重视术后的长期激素替代治疗及随访。

1. 中枢性尿崩症: 对于轻度尿崩症患者, 无需药物处理; 对于中重度尿崩症患者, 在补充体液丢失的同时应给予抗利尿激素治疗, 控制尿量在 200 ml/h 左右。长期过量不恰当地使用 ADH 药物会导致稀释性低钠血症, 应注意定期复查血电解质。术后 1 个月内, 每周检查血电解质水平。术后 1~6 个月每个月查电解质和肌酐水平(必要时加强监测频率)。根据血浆渗透压和血钠浓度以调整合适的剂量和给药间隔时间。部分低钠血症可通过补充糖皮质激素进行治疗: 可经验性使用氢化可的松(50~100 mg/8 h, 静脉给药), 逐渐调整剂量到 15~25 mg/d^[73]。

2. 糖皮质激素的补充: 对于肾上腺皮质激素分泌不足的患者首选氢化可的松进行替代治疗(15~25 mg, 每天 2~3 次), 对于伴随脑水肿的患者可使用甲泼尼龙^[74]。儿童氢化可的松的用药剂量为 6~10 mg·m⁻²·d⁻¹, 分 2~3 次服药。应该使用最小剂量的糖皮质激素模拟皮质醇生理分泌节律进行用药, 50%~60% 剂量在白天给药, 使患者皮质醇水平达到正常值^[75]。剂量调整的主要依据是临床经验及调整后患者是否出现新发症状还是症状缓解, 糖皮质激素剂量过高会导致肾上腺危象的发生^[74]。

3. 甲状腺激素补充: 建议甲状腺激素缺乏的患者空腹口服左旋甲状腺素(L-T4)治疗, 从低剂量(25 μg)开始, 每 1~2 周增加 25 μg/d, 直到完全替代剂量, 儿童应根据其体重进行剂量的调整^[76]。应先排除或治疗中枢性肾上腺低能症后再使用 L-T4, 以免出现肾上腺危象。如果在未评估肾上腺功能时开展了 L-T4 治疗, 可预防性使用类固醇激素(氢化可的松或醋酸可的松)。治疗过程中每 1~2 个月调整一次剂量, 使 FT4 逐渐升高到正常范围的中值水平。不应根据 TSH 水平调整药量^[77-78]。

4. 生长激素补充: 术后 1 年, 无复发迹象, 可考虑生长激素替代治疗。生理剂量的生长激素不会促进肿瘤复发^[79]。对儿童和成人, 补充生长激素都具有重要的意义。儿童生长发育期间, 应尽早进行持续的生长激素补充。生长激素长期替代治疗过

程中, 应定期复查鞍区 MRI。

对于骨骺未闭合的儿童, 生理剂量(0.1 U/kg)或更小剂量的生长激素, 有助于身高增加, 改善机体物质代谢, 减少腹部脂肪。治疗期间, 应监测身高增长幅度、甲状腺激素、血糖、IGF-1 水平和骨龄。在替代治疗的过程中, 甲状腺激素的剂量需要增加, 使 IGF-1 的水平升高到相应生物年龄(最好是骨龄)阶段的正常值范围内。

成人生长激素缺乏症的替代治疗应遵循个体化原则, 而不是根据体重决定剂量。建议从小剂量人重组生长激素开始(0.2 mg/d, 睡前用), 逐渐增加剂量, 当恢复正常 IGF-1 值或出现疑似不良反应症状或临床症状改善(如体脂分布、运动能力、神经心理表现、骨密度恢复, 心血管事件危险因素减少)时停止增加剂量。<30 岁的患者起始剂量要相应提高, 而 >60 岁的患者起始剂量应控制在 <0.2~0.4 mg/d。此外, 对于性腺轴正常或口服雌激素或绝经后接受雌激素治疗的女性, 生长激素替代剂量应适当提高。替代治疗目标为维持血浆 IGF-1 水平在相应年龄正常范围内中上水平, 剂量调整期每 1~2 个月复查, 以后每 6 个月复查一次^[80]。

长效生长激素可以显著提高成人患者依从性, 建议从低剂量 0.75~1 mg/周(相当于 4.5~6 IU/周)开始治疗, 以后以月为间隔逐步增加剂量, 以达到患者个体化治疗剂量。以血清 IGF-1 作为剂量调整的指标。剂量随年龄的增加而减少, 维持剂量的个体差异大, 建议不超过 4 mg/周(相当于 24 IU/周)。

5. 性激素的补充: 无生育需求的性激素缺乏的成年患者, 也应给予长期性激素替代治疗, 以维持第二性征, 增加骨密度。为推迟儿童患者骨骺闭合而获得更好的终身高, 应该在女孩 12~13 岁、男孩 14~15 岁开始少量性激素补充。

需根据性别和有无生育要求来调整促 LH 和促 FSH 的替代治疗方案。无生育需求的性腺功能减退男性患者需要接受睾酮替代治疗。予庚酸睾酮治疗, 100 mg 肌肉注射, 每周 1 次, 根据血清睾酮水平调整剂量, 使数值保持在正常范围的中间水平。使用睾酮会抑制 LH 的分泌, 进而抑制睾丸内睾酮产生, 影响精子发生。有生育需求的男性予人绒毛膜促性腺激素(hCG)联合尿促性素(HMG)治疗, hCG 皮下或肌肉注射给药, 2 000 U/次, 一周注射 2~3 次, HMG 肌肉注射 75~150 U/次, 每日 1 次, 能刺激睾丸产生睾酮^[81]。对于颅咽管瘤术后性腺功能减退的无生育需求的女性患者, 应使用雌二醇-孕激

素进行替代治疗。月经后 1~25 d 口服雌激素 (0.45 mg/d) 或经皮雌二醇 (50 $\mu\text{g}/\text{d}$), 16~25 d 联合黄体酮治疗 (200 mg/d)^[82]。对于有生育需求的女性患者, 应使用促性腺激素 (75 U, 每天 1 次) 或脉冲式促性腺激素释放激素诱导排卵。青春期的女性患者, 应使用 17- β 雌二醇透皮给药, 0.08~0.12 μg (雌二醇 $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。青春期的男性患者, 可用睾酮 (50 mg 肌肉注射, 1 个月 1 次) 或促性腺激素释放激素脉冲式治疗。

6. 下丘脑功能障碍: 下丘脑功能障碍是术后常见的并发症, 发生率为 35%~80%, 是导致患者生活质量下降的主要原因之一^[83-84]。T 型颅咽管瘤术后更容易出现下丘脑功能障碍, 术中下丘脑损伤也会增加术后下丘脑肥胖的风险^[85-86]。避免不可逆的下丘脑损伤是颅咽管瘤治疗的关键^[54], 边界辨认清晰的完整的整块的全切除的方法可减少下丘脑损伤。下丘脑功能障碍主要表现为: 下丘脑肥胖、体温调节障碍、睡眠障碍、尿崩症、神经心理症状、昼夜节律紊乱等。颅咽管瘤患者下丘脑肥胖的程度与术中下丘脑损伤的程度明显相关^[87]。手术损伤下丘脑前部核团会导致催产素水平会降低^[88]进而导致肥胖。粘连和钙化严重的 T 型颅咽管瘤术后下丘脑功能障碍发生率更高, 术中应该更加注重保护下丘脑组织, 避免损伤包括乳头体在内的下丘脑后部的核团^[89]。生活方式和饮食干预可用于治疗饱食中枢功能紊乱和能量调节紊乱的下丘脑肥胖患者^[90]。应该尽量保留下丘脑后部核团的完整性, 以减少下丘脑肥胖的发生, 并通过药物和生活方式干预治疗下丘脑肥胖。对于生活方式和饮食控制治疗后仍然肥胖的患者, 可使用催产素、右旋安非他命、胰高糖素样肽-1 受体激动剂、哌醋甲酯等药物治疗^[86, 88, 91-92]。下丘脑损伤患者的心理和情绪方面问题、过度饮食症状和认知功能下降可通过催产素和石杉碱甲注射液进行治疗, 不含甘露醇的石杉碱甲注射液可以通过对中枢神经炎症因子 (肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等) 的抑制作用, 及线粒体保护、降低氧化应激、神经营养等多重神经损伤保护机制, 改善下丘脑损伤所致认知功能下降^[93-94]。对颅咽管瘤并发的神经心理问题, 应当进行治疗性神经心理干预。

推荐意见 14: 对有中枢性尿崩症或者垂体前叶功能障碍的患者进行激素替代治疗。

推荐意见 15: 对下丘脑肥胖患者进行生活方式和饮食干预, 对重度下丘脑肥胖或下丘脑损伤相

关认知功能障碍患者进行相应的药物治疗。

九、复发与随访

颅咽管瘤全切除后仍有一定的复发比例, 次全切除、部分切除即使辅助放化疗后远期复发不可避免。初次手术使用全切除肿瘤可减少复发率, 延长复发间隔时间。肿瘤复发后, 容易导致内分泌功能障碍、视力下降甚至失明。颅咽管瘤患者要及时复查, 以避免或减少肿瘤复发导致的各种神经功能障碍。肿瘤一旦复发, 应该再次手术, 争取全切除肿瘤, 治愈患者。复发肿瘤手术治疗的并发症发生率和死亡率高于初次手术^[95]。对于鞍内起源的 Q 型肿瘤, 对蝶鞍内盲区肿瘤的不完全切除, S 型肿瘤和 T 型肿瘤, 为保护垂体柄和下丘脑结构, 导致肿瘤残存, 是容易肿瘤复发的原因。复发颅咽管瘤的生长方式与原发肿瘤的生长方式密切相关^[96]。复发颅咽管瘤可建议再次手术。建议选择有利于全切除肿瘤和更好地暴露肿瘤的入路。可选择不同的入路, 避免处理前一次手术造成的粘连而浪费过多的时间和精力。多次复发又难以全切除的患者可选择放射治疗。远隔部位的复发偶有报道, 是手术中通过脑脊液播散导致, 应行手术治疗^[97]。

肿瘤切除数十年后仍可复发, 需要长期随访, 及时发现肿瘤复发, 并对水电解质及内分泌状态进行及时的纠正和治疗。颅咽管瘤患者的脑血管疾病、2 型糖尿病、心肌梗死和严重感染是远期死亡的主要因素^[62]。应在术后 14 d、30 d、3 个月、6 个月、1 年进行内分泌、电解质、肝肾功能及鞍区 MRI 检查 (必要时增加随访频率), 并且记录体质指数及生活质量评估结果。建议参考 Duff 等^[69] 或 De Vile 等^[98] 的生活质量评估量表, 对神经系统功能、视力视野、垂体功能、下丘脑功能、精神心理及儿童受教育能力和成人工作能力等方面进行评估。1 年以后, 每年随访至少 1 次, 除以上所有内容, 还应包括骨龄 (儿童) 或骨密度 (成人) 检查。应注意患者的饮食摄入及体重情况, 进行必要的相应控制, 避免因下丘脑功能障碍出现过度饮食, 导致过度肥胖, 出现相关并发症。

推荐意见 16: 建议定期复查头颅增强 MRI, 早期发现肿瘤复发。

推荐意见 17: 建议手术治疗复发颅咽管瘤, 选择与初次手术不同的入路, 更有利于全切除肿瘤和更好地暴露肿瘤。

推荐意见 18: 建议监测患者的饮食及体重, 对过度饮食进行控制, 避免因下丘脑功能障碍出现过

度饮食。

十、小结

颅咽管瘤的诊治仍然是临床医生进行临床实践时的一大难题。颅咽管瘤的诊治过程中早期、及时有效地发现并采取正确的治疗手段对于提高患者的救治成功率有着显著影响。颅咽管瘤的复发是该疾病另一大难题,目前最有效预防方法是初次手术获得全切除,术后定期复查,以期在患者复发早期及时发现并采取正确有效的治疗方法。本共识仅为专家学术性共识,在实施前应根据患者的具体病情而定,不能作为法律依据。随着医学、技术及临床实践的不断发展,未来还将出现更多有关咽管瘤诊治的证据支持,本共识内容也将与时俱进做出相应的更新。

本共识执笔者名单:漆松涛(南方医科大学南方医院神经外科);包贇(南方医科大学南方医院神经外科);伍学焱(北京协和医院内分泌科);潘军(南方医科大学南方医院神经外科);刘忆(南方医科大学南方医院神经外科);彭俊祥(南方医科大学南方医院神经外科)

本共识制订专家组成员名单(按姓氏汉语拼音排序):包贇(南方医科大学南方医院神经外科);曹瑛(南方医科大学南方医院内分泌科);陈佳奇(南方医科大学南方医院儿科);陈祎招(广州医科大学附属第一医院神经外科);樊俊(南方医科大学南方医院神经外科);宫杰(山东大学齐鲁医院小儿神经外科);洪涛(南昌大学医学院第一附属医院神经外科);江荣才(天津医科大学总医院神经外科);姜晓兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科);蒋文武(南方医科大学第五附属医院神经外科);柯以铨(南方医科大学珠江医院神经外科);李美华(南昌大学医学院第一附属医院神经外科);梁朝峰(中山大学附属第三医院神经外科);梁立阳(中山大学孙逸仙纪念医院儿科);林志雄(首都医科大学三博脑科医院神经外科);刘丽(广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科);刘忆(南方医科大学南方医院神经外科);刘勇(徐州医科大学附属医院神经外科);马杰(上海新华医院小儿神经外科);毛志钢(中山大学附属第一医院神经外科);聂晶(南方医科大学南方医院神经外科);潘军(南方医科大学南方医院神经外科);彭俊祥(南方医科大学南方医院神经外科);漆松涛(南方医科大学南方医院神经外科);邱炳辉(南方医科大学南方医院神经外科);沈志鹏(浙江大学医学院附属儿童医院神经外科);舒凯(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科);苏志鹏(温州医科大学附属第一医院神经外科);王丹(南方医科大学南方医院内分泌科);伍学焱(北京协和医院内分泌科);辛涛(山东第一医科大学第一附属医院神经外科);徐建国(华西医院神经外科);张家墅(解放军总医院第一医学中心神经外科);张卫锋(佛山市第二医院);张亚卓(北京天坛医

院神经外科);赵洪洋(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科);周立志(南方医科大学统计教研室)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组,《颅咽管瘤治疗专家共识(2016)》编写委员会. 颅咽管瘤治疗专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(17):1283-1289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.17.002.
- [2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [3] Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma[J]. J Neurosurg, 1998, 89(4):547-551. DOI: 10.3171/jns.1998.89.4.0547.
- [4] Jane JA Jr, Laws ER. Craniopharyngioma[J]. Pituitary, 2006, 9(4): 323-326. DOI: 10.1007/s11102-006-0413-8.
- [5] Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment[J]. Curr Opin Pediatr, 2007, 19(4): 471-479. DOI: 10.1097/MOP. 0b013e3282495a22.
- [6] Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours[J]. Int J Epidemiol, 1994, 23(3): 458-464. DOI: 10.1093/ije/23.3.458.
- [7] Prieto R, Pascual JM, Subhi-Issa I, et al. Predictive factors for craniopharyngioma recurrence: a systematic review and illustrative case report of a rapid recurrence[J]. World Neurosurg, 2013, 79(5-6):733-749. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.07.033.
- [8] Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, et al. Craniopharyngiomas[J]. Endocr Rev, 2006, 27(4): 371-397. DOI: 10.1210/er.2006-0002.
- [9] Özyurt J, Müller HL, Thiel CM. A systematic review of cognitive performance in patients with childhood craniopharyngioma[J]. J Neurooncol, 2015, 125(1): 9-21. DOI: 10.1007/s11060-015-1885-z.
- [10] Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(6): 853-862. DOI: 10.1530/EJE-15-0709.
- [11] Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up[J]. Horm Res, 2008, 69(4), 193-202. DOI: 10.1159/000113019.
- [12] Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, et al. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children [J]. J Neurosurg, 1992, 76(1): 47-52. DOI: 10.3171/jns.1992.76.1.0047.
- [13] Elliott RE, Jane JA Jr, Wisoff JH. Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches[J]. Neurosurgery, 2011, 69(3):630-643. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31821a872d.
- [14] Warmuth-Metz M, Gnekow AK, Müller H, et al. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children[J]. Klin Padiatr, 2004, 216(6):323-330. DOI: 10.1055/s-2004-832358.
- [15] Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, et al. Xanthogranuloma, Rathke's cyst, and childhood craniopharyngioma: results

- of prospective multinational studies of children and adolescents with rare sellar malformations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 3935-3943. DOI: 10.1210/jc.2012-2069.
- [16] Garnett MR, Puget S, Grill J, et al. Craniopharyngioma[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 18. DOI: 10.1186/1750-1172-2-18.
- [17] Qi S, Liu Y, Wang C, et al. Membrane structures between craniopharyngioma and the third ventricle floor based on the QST classification and its significance: a pathological study[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020, 79(9):966-974. DOI: 10.1093/jnen/nlaa087.
- [18] Larkin SJ, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas[J]. *Pituitary*, 2013, 16(1):9-17. DOI: 10.1007/s11102-012-0418-4.
- [19] 程立冬,朱洪涛,陈志业,等. 脑室内海绵状血管畸形的临床特点及手术疗效[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(8): 784-788. DOI: 10.3760/cmaj.cn112050-20210513-00237.
- [20] Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 161-165. DOI: 10.1038/ng.2868.
- [21] Buslei R, Nolde M, Hofmann B, et al. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region[J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(6): 589-597. DOI: 10.1007/s00401-005-1004-x.
- [22] Sekine S, Shibata T, Kokubu A, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(6):1997-2001. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64477-x.
- [23] Burghaus S, Hölsken A, Buchfelder M, et al. A tumor-specific cellular environment at the brain invasion border of adamantinomatous craniopharyngiomas[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(3): 287-300. DOI: 10.1007/s00428-009-0873-0.
- [24] Wang CH, Qi ST, Fan J, et al. Identification of tumor stem-like cells in adamantinomatous craniopharyngioma and determination of these cells' pathological significance [J]. *J Neurosurg*, 2019: 1-11. DOI: 10.3171/2019.5.JNS19565.
- [25] Goschzik T, Gessi M, Dreschmann V, et al. Genomic alterations of adamantinomatous and papillary craniopharyngioma[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(2):126-134. DOI: 10.1093/jnen/nlw116.
- [26] Hölsken A, Sill M, Merkle J, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:20. DOI: 10.1186/s40478-016-0287-6.
- [27] Dhellemmes P, Vinchon M. Radical resection for craniopharyngiomas in children: surgical technique and clinical results[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19 Suppl 1 : 329-335.
- [28] Zuccaro G. Radical resection of craniopharyngioma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(8-9):679-690. DOI: 10.1007/s00381-005-1201-x.
- [29] Kim SK, Wang KC, Shin SH, et al. Radical excision of pediatric craniopharyngioma: recurrence pattern and prognostic factors[J]. *Childs Nerv Syst*, 2001, 17(9): 531-536; discussion 537. DOI: 10.1007/s003810100458.
- [30] Tomita T, McLone DG. Radical resections of childhood craniopharyngiomas[J]. *Pediatr Neurosurg*, 1993, 19(1): 6-14. DOI: 10.1159/000120693.
- [31] 陈晓琛,钟雯琴,赖兰,等. 神经内镜经鼻咽管瘤手术中垂体柄保留对术后垂体功能影响的分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(10): 995-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20220106-00012.
- [32] Lee EJ, Cho YH, Hong SH, et al. Is the Complete resection of craniopharyngiomas in adults feasible considering both the oncologic and functional outcomes? [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 58(5): 432-441. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.5.432.
- [33] Kunihiro N, Goto T, Ishibashi K, et al. Surgical outcomes of the minimum anterior and posterior combined transpetrosal approach for resection of retrochiasmatic craniopharyngiomas with complicated conditions[J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(1): 1-11. DOI: 10.3171/2013.10.JNS13673.
- [34] 杨驰,王建标,杨思明,等. 经额纹切口眶上锁孔入路切除前颅底及鞍区肿瘤的临床分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(5): 449-453. DOI: 10.3760/cmaj.cn112050-20200607-00334.
- [35] Yamada S, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, et al. Therapeutic outcomes of transphenoidal surgery in pediatric patients with craniopharyngiomas: a single-center study[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 21(6): 549-562. DOI: 10.3171/2017.10.PEDS17254.
- [36] Morisako H, Goto T, Goto H, et al. Aggressive surgery based on an anatomical subclassification of craniopharyngiomas[J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 41(6), E10. DOI: 10.3171/2016.9.FOCUS16211.
- [37] Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, et al. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(1):30-48. DOI: 10.3171/2009.7.PEDS09215.
- [38] Zhang YQ, Ma ZY, Wu ZB, et al. Radical resection of 202 pediatric craniopharyngiomas with special reference to the surgical approaches and hypothalamic protection[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2008, 44(6): 435-443. DOI: 10.1159/000172965.
- [39] Cohen M, Bartels U, Branson H, et al. Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975-2011[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(6): 767-774. DOI: 10.1093/neuonc/not026.
- [40] Elowe-Gruau E, Bertrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6):2376-2382. DOI: 10.1210/jc.2012-3928.
- [41] Iwata H, Tatewaki K, Inoue M, et al. Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for craniopharyngioma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(3):571-577. DOI: 10.1007/s11060-011-0693-3.
- [42] Pettorini BL, Frassanito P, Caldarelli M, et al. Molecular pathogenesis of craniopharyngioma: switching from a surgical approach to a biological one[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(4):E1. DOI: 10.3171/2010.1.FOCUS09300.
- [43] Eck K, Rauch C, Kerling F, et al. Long-term effects of zonisamide in adult patients with intellectual disability[J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 144(3):275-282. DOI: 10.1111/ane.13443.
- [44] Wang KC, Hong SH, Kim SK, et al. Origin of craniopharyngiomas: implication on the growth pattern

- [J]. Childs Nerv Syst, 2005, 21(8-9): 628-634. DOI: 10.1007/s00381-005-1203-8.
- [45] Steno J, Bizik I, Malacek M, et al. Microsurgical treatment of tumors and vascular lesions in the brain stem[J]. Bratisl Lek Listy, 2000, 101(5):310-312.
- [46] Jensterle M, Jazbinsek S, Bosnjak R, et al. Advances in the management of craniopharyngioma in children and adults [J]. Radiol Oncol, 2019, 53(4): 388-396. DOI: 10.2478/raon-2019-0036.
- [47] Kitano M, Taneda M. Extended transsphenoidal surgery for suprasellar craniopharyngiomas: infrachiasmatic radical resection combined with or without a suprachiasmatic trans-lamina terminalis approach[J]. Surg Neurol, 2009, 71(3): 290-298. DOI: 10.1016/j.surneu.2007.11.014.
- [48] Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, et al. Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum[J]. J Neurosurg, 2008, 108(4):715-728. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/4/0715.
- [49] Tang B, Xie SH, Xiao LM, et al. A novel endoscopic classification for craniopharyngioma based on its origin [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10215. DOI: 10.1038/s41598-018-28282-4.
- [50] Qi S, Lu Y, Pan J, et al. Anatomic relations of the arachnoidea around the pituitary stalk: relevance for surgical removal of craniopharyngiomas[J]. Acta Neurochir (Wien), 2011, 153(4):785-796. DOI: 10.1007/s00701-010-0940-y.
- [51] Qi S, Pan J, Lu Y, et al. The impact of the site of origin and rate of tumour growth on clinical outcome in children with craniopharyngiomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(1):103-110. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04172.x.
- [52] Hu W, Qiu B, Mei F, et al. Clinical impact of craniopharyngioma classification based on location origin: a multicenter retrospective study[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(14):1164. DOI: 10.21037/atm-21-2924.
- [53] Fan J, Liu Y, Pan J, et al. Endoscopic endonasal versus transcranial surgery for primary resection of craniopharyngiomas based on a new QST classification system: a comparative series of 315 patients[J]. J Neurosurg, 2021, 135(5):1298-1309. DOI: 10.3171/2020.7.JNS20257.
- [54] Bogusz A, Boekhoff S, Warmuth-Metz M, et al. Posterior hypothalamus-sparing surgery improves outcome after childhood craniopharyngioma[J]. Endocr Connect, 2019, 8(5):481-492. DOI: 10.1530/EC-19-0074.
- [55] Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, et al. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients[J]. J Neurosurg, 1999, 90(2): 237-250. DOI: 10.3171/jns.1999.90.2.0237.
- [56] 范伟煜, 蔡博宇, 查旭东, 等. 颅咽管瘤 1 例并文献复习 [J/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2023: E00084.
- [57] Hoorn EJ, Zietse R. Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited[J]. NDT Plus, 2010, 3(1):42-44. DOI: 10.1093/ndtplus/sfp117.
- [58] Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, et al. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19 Suppl 1 : 413-421.
- [59] Laredo S, Yuen K, Sonnenberg B, et al. Coexistence of central diabetes insipidus and salt wasting: the difficulties in diagnosis, changes in natriuremia, and treatment[J]. J Am Soc Nephro, 1996, 7(12): 2527-2532. DOI: 10.1681/ASN.V7122527.
- [60] Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1):55-65. DOI: 10.1056/NEJMra1404489.
- [61] Crowley RK, Sherlock M, Agha A, et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(4): 475-482. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02754.x.
- [62] Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, et al. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2):467-474. DOI: 10.1210/jc.2014-3525.
- [63] Lo AC, Howard AF, Nichol A, et al. Long-term outcomes and complications in patients with craniopharyngioma: the british columbia cancer agency experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(5): 1011-1018. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.019.
- [64] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 3888-3921. DOI: 10.1210/jc.2016-2118.
- [65] Niranjan A, Kano H, Mathieu D, et al. Radiosurgery for craniopharyngioma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(1):64-71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1693.
- [66] Juratli TA, Jones PS, Wang N, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations[J]. Cancer, 2019, 125(17): 2910-2914. DOI: 10.1002/cncr.32197.
- [67] Merchant TE, Hua CH, Sabin ND, et al. Necrosis, vasculopathy, and neurological complications after proton therapy for childhood craniopharyngioma: results from a prospective trial and a photon cohort comparison [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96: S120-S121.
- [68] Merchant T, Indelicato D, Hua C, et al. Comparison of academic achievement scores after proton and photon therapy in children and young adults with craniopharyngioma[M]. WILEY, 2017:S15.
- [69] Duff J, Meyer FB, Ilstrup DM, et al. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas[J]. Neurosurgery, 2000, 46(2):291-305. DOI: 10.1097/00006123-200002000-00007.
- [70] Moussa AH, Kerasha AA, Mahmoud ME. Surprising outcome of ommaya reservoir in treating cystic craniopharyngioma: a retrospective study[J]. Br J Neurosurg, 2013, 27(3):370-373. DOI: 10.3109/02688697.2012.741732.
- [71] Bao Y, Qiu B, Qi S, et al. Influence of previous treatments on repeat surgery for recurrent craniopharyngiomas in children[J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(3): 485-491. DOI: 10.1007/s00381-015-3003-0.
- [72] Zhang S, Fang Y, Cai BW, et al. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 7(7): CD008890. DOI: 10.1002/14651858.CD008890.pub4.
- [73] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations[J]. Am J Med, 2013, 126(10 Suppl 1):

- S1-S42. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
- [74] Øksnes M, Ross R, Løvås K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(1):3-15. DOI: 10.1016/j.beem.2014.09.009.
- [75] Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): 473-481. DOI: 10.1210/jc.2011-1926.
- [76] Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3068-3078. DOI: 10.1210/jc.2012-1616.
- [77] Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(3):924-929. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5553.
- [78] Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, et al. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2002, 12(9): 823-827. DOI: 10.1089/105072502760339406.
- [79] Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64(5): 556-560. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02508.x.
- [80] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5): 1621-1634. DOI: 10.1210/jc.2005-2227.
- [81] Saal W, Glowania HJ, Hengst W, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics after subcutaneous and intramuscular injection of human chorionic gonadotropin [J]. *Fertil Steril*, 1991, 56(2):225-229.
- [82] Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial[J]. *JAMA*, 1995, 273(3):199-208.
- [83] Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, et al. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(7): 1029-1038. DOI: 10.1093/neuonc/nov044.
- [84] Müller HL. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: childhood-onset craniopharyngioma: state of the art of care in 2018[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(4): R159-R174. DOI: 10.1530/EJE-18-1021.
- [85] Fjalldal S, Follin C, Gabery S, et al. Detailed assessment of hypothalamic damage in craniopharyngioma patients with obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(3): 533-544. DOI: 10.1038/s41366-018-0185-z.
- [86] Elfers CT, Roth CL. Effects of methylphenidate on weight gain and food intake in hypothalamic obesity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 78. DOI: 10.3389/fendo.2011.00078.
- [87] Holmer H, Ekman B, Björk J, et al. Hypothalamic involvement predicts cardiovascular risk in adults with childhood onset craniopharyngioma on long-term GH therapy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(5):671-679. DOI: 10.1530/EJE-09-0449.
- [88] Daubenbüchel AM, Hoffmann A, Eveslage M, et al. Oxytocin in survivors of childhood-onset craniopharyngioma[J]. *Endocrine*, 2016, 54(2): 524-531. DOI: 10.1007/s12020-016-1084-5.
- [89] Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1981-1991. DOI: 10.1210/jc.2011-0174.
- [90] Meijneke RW, Schouten-van Meeteren AY, de Boer NY, et al. Hypothalamic obesity after treatment for craniopharyngioma: the importance of the home environment[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(1-2):59-63. DOI: 10.1515/jpem-2014-0338.
- [91] Coutant R, Maurey H, Rouleau S, et al. Defect in epinephrine production in children with craniopharyngioma: functional or organic origin? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(12): 5969-5975. DOI: 10.1210/jc.2003-030552.
- [92] Zoicas F, Droste M, Mayr B, et al. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(5): 699-706. DOI: 10.1530/EJE-12-0997.
- [93] Yang X, Wei HM, Hu GY, et al. Combining antioxidant astaxanthin and cholinesterase inhibitor huperzine A boosts neuroprotection[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1043-1050. DOI: 10.3892/mmr.2020.10920.
- [94] Cai Y, Huang P, Xie Y. Effects of huperzine A on hippocampal inflammatory response and neurotrophic factors in aged rats after anesthesia[J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 34(12):e201901205. DOI: 10.1590/s0102-865020190120000005.
- [95] Honegger J, Tatagiba M. Craniopharyngioma surgery[J]. *Pituitary*, 2008, 11(4): 361-373. DOI: 10.1007/s11102-008-0137-z.
- [96] Bao Y, Pan J, Qi ST, et al. Origin of craniopharyngiomas: implications for growth pattern, clinical characteristics, and outcomes of tumor recurrence[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(1):24-32. DOI: 10.3171/2015.6.JNS141883.
- [97] Lermen O, Frank S, Hassler W. Postoperative spinal recurrence of craniopharyngioma[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(2): 309-311. DOI: 10.1007/s00701-009-0537-5.
- [98] De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, et al. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? [J]. *J Neurosurg*, 1996, 85(1): 73-81. DOI: 10.3171/jns.1996.85.1.0073.