

· 综 述 ·

颅咽管瘤的诊治现状

魏宜功 综述 徐建国 审校

【关键词】 颅咽管瘤; 诊断; 治疗

【文章编号】 1009-153X(2020)12-0890-04

【文献标志码】 A

【中国图书资料分类号】 R 739.41

颅咽管瘤是良性病理、恶性临床结果的肿瘤,是 14 岁以下儿童鞍区最常见肿瘤^[1,2],是神经外科医生面临的最困惑的难题之一^[3]。随着皮质激素的有效利用、显微神经外科及立体定向放射外科的发展,颅咽管瘤的切除率及神经保护有了很大的改观。本文就颅咽管瘤诊治现状进行综述。

1 颅咽管瘤的临床表现

1.1 颅内压增高症状 头痛、呕吐、视乳头水肿、外展神经麻痹、精神状态改变等。还要儿童头围增大,头部叩击呈破罐声、头皮静脉怒张等。

1.2 视神经、视交叉受压症状 可表现为视力减退、视野缺和眼底变化等,如双侧下象限盲,提示压迫由上向下;鞍内型肿瘤由下向上压迫视交叉,产生视野缺损特点与垂体瘤相同。视力减退与肿瘤直接压迫视路和颅高压引起的视乳盘水肿导致视神经萎缩有关,视路血循环障碍而致突发失明。

1.3 内分泌功能障碍 肿瘤压迫垂体和/或下丘脑所致。垂体前叶 4 种激素的分泌减少,产生相应症状,如儿童生长激素减少导致身体发育障碍、身材矮小;促性腺激素减少致性器官发育障碍,女孩无月经、乳房不发育,男孩睾丸小、无阴毛;抗利尿激素减少出现尿崩症;泌乳素分泌异常导致闭经-泌乳综合征。

1.4 邻近症状 海绵窦综合征、蝶窦破坏致鼻出血、脑脊液鼻漏等;额叶精神症状、颞叶癫痫发作、脑干及小脑受压症状。

2 颅咽管瘤的病理与分型

2.1 病理 颅咽管瘤肉眼观多呈灰白、灰黄色,质柔

软,囊性居多,内可见不同颜色的囊液,囊壁可钙化呈蛋壳样,囊液呈机油样或金黄色液体,含有大量胆固醇结晶。研究发现囊液含人绒毛膜促性腺激素、胰岛素样生长因子-Ⅰ、胰岛素样生长因子-Ⅱ、胰岛素样生长因子粘蛋白、IL-1、IL-6、和肿瘤坏死因子- α ^[4]。瘤周常有胶质增生,星形胶质细胞可以和 Rosenthal 纤维形成结节状伸入周围脑组织或者包绕血管,周围脑组织胶质反应增生形成假包膜,为手术完整切除肿瘤提供相对的界面,但也会因牵拉造成丘脑损伤。

2.2 组织分型 一般分为牙釉质型、鳞形乳头型和混合型。牙釉质型多见于儿童,约占 94.6%^[5],最外层为柱状上皮细胞,中心呈栅栏状,内层为星状细胞;鳞形乳头型由分化良好的鳞形上皮细胞组成;混合型少见。也有学者提出第三型——梭形细胞型,属恶性^[1]。

2.3 部位分型

2.3.1 鞍上型肿瘤 肿瘤位于鞍膈以上,蝶鞍和垂体常不受损害。肿瘤向前上方生长挤压视交叉,与视交叉的关系可分为视交叉前型、视交叉后型,肿瘤向上侵犯第三脑室甚至突入其内,称为脑室型。

2.3.2 鞍内型肿瘤 肿瘤在鞍内生长使蝶鞍扩大,向上生长使鞍膈上抬甚至穿破鞍膈形成鞍上型肿瘤,向下生长可侵入蝶窦、筛窦内。鞍上肿瘤通过缩小的鞍膈与鞍下肿瘤相连形成“哑铃状”,影像学上称“束带征”。

2.3.3 大型肿瘤 体积大,呈多结节状,可同时侵犯视交叉、额叶底部、海绵窦、颞叶、第三脑室、基底节、大脑脚、脚间窝、导水管及脑干等处。

2.3.4 非典型部位肿瘤 可长在蝶窦、斜坡、咽后壁、颅后窝及松果体等部位。有学者根据肿瘤与鞍膈及脑室的关系分为鞍内、鞍内-鞍上、鞍膈上、脑室内、室旁、室内共 5 型。也有学者根据肿瘤与蝶鞍、视交叉及第三脑室底的关系分视交叉前、视交叉后、

视交叉下及脑室内四型。甚至,有学者根据肿瘤垂直方向生长高度分为 5 级:Ⅰ级肿瘤位于鞍内或鞍膈下;Ⅱ级肿瘤累及鞍上池,伴或不伴鞍内累及;Ⅲ级肿瘤累及第三脑室下半部;Ⅳ级肿瘤累及第三脑室上半部;Ⅴ级肿瘤累及透明隔或侧脑室;并用字母 A、P、S、L 表示肿瘤向前、后、下及外侧方向扩展。游潮和周良学^[6]将颅咽管瘤分为 5 大类型:Ⅰ型,隔下型,包括隔下柄前型(Ⅰa)和柄后型(Ⅰb);Ⅱ型,经垂体柄型;Ⅲ型,隔上柄前型,又分为视交叉前型(Ⅲa)和视交叉-垂体柄间型(Ⅲb);Ⅳ型,隔上柄后型,又分为后界不超过脚间池(Ⅳa型),后界超过脚间池达斜坡中部(Ⅳb型),后界累及枕大孔(Ⅳc型);Ⅴ型,柄侧型;Ⅵ型包括异位的、巨大畸形的或者跨多个颅窝的颅咽管瘤。漆松涛等^[7]将颅咽管瘤分为 Q、S、T 三型。

3 颅咽管瘤的辅助检查

- 3.1 CT 扫描 病变位于鞍区上方,囊实性的囊液为低密度影,囊液中胆固醇和蛋白呈等、高密度影;85%~90%的儿童颅咽管瘤可见钙化灶,囊壁周围钙化明显,形成“蛋壳样”。
- 3.2 MRI 扫描 由于瘤内囊液成分不同,MRI 信号多种多样。囊性部分平扫多呈长 T₁、长 T₂信号,短 T₁信号主要是囊内含角化蛋白、液态胆固醇或亚急性出血所致,长 T₂信号是由囊内胆固醇含量决定的^[8]。MRI 增强示肿瘤实质部分及囊壁强化,强化的实质部分常位于下方,囊腔位于上方,类似“热气球”样^[9],影像学上称为“椒盐征”^[10]。
- 3.3 血清激素检查 类似于垂体腺瘤,如血清生长激素、黄体生成素、卵泡刺激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、游离 T3/T4、皮质醇等均可出现不同程度低下,泌乳素轻、中度升高。

5 颅咽管瘤的治疗

- 5.1 手术治疗
- 5.1.1 一般原则 目前,手术是有效和首选的方法。手术切除肿瘤能达到解除对视神经及其他神经组织的压迫,解除颅内压增高。肿瘤周围可形成胶质反应带或蛛网膜分界,应争取全切除肿瘤,尤其是儿童,以防复发。对于将肿瘤大部分、部分切除或仅作囊肿穿刺抽液,再行放疗的做法目前已不主张。随着显微神经外科技术的发展,颅咽管瘤基本可达到全切除。
- 5.1.2 术前影像学评估 可了解肿瘤部位、生长方式

- 及肿瘤与鞍膈、视交叉、垂体柄、周围血管、第三脑室的关系,有利于手术入路的选择。蝶鞍呈球形扩大,垂体受压、鞍膈隆起,视交叉(或第三脑室底)向后上移位,提示肿瘤为鞍内型或肿瘤伴有向上生长。蝶鞍不大,肿瘤位于鞍膈与第三脑室底之间并使之上移,垂体柄偏向于一侧或者后移,提示肿瘤为鞍上型的视交叉下型。肿瘤由视交叉前间隙向前方突出,则为视交叉前型,表明该间隙宽大,利于手术暴露和操作。视交叉前置,多为视交叉后型(终板型),肿瘤常占据脚间窝,前方入路则显示不良。大脑前动脉复合体可提示视交叉的位置,对手术入路设计有参考价值。肿瘤是否为第三脑室外型、脑室内外型或脑室内型,临床上有时很难区别,但对术中操作有重要意义。
- 5.1.3 术前处理 有脑积水,需先行脑室-腹腔分流术或腰大池置管释放脑脊液以缓解颅内压增高,术中注意区分和保护蛛网膜及胶质增生带的层次及界面。对于囊实性者,先行囊液抽吸(避免囊液漏出导致术后无菌性脑膜炎)、囊壁塌陷后再行包膜切除,术中应保护视神经、视交叉、下丘脑、垂体柄等重要功能。
- 5.1.4 手术入路选择 须兼顾最大限度暴露肿瘤和最小损伤原则^[11,12]
- 5.1.4.1 额下-纵裂入路 可暴露视神经、视交叉、颈内动脉、大脑前动脉、垂体柄等,适用于视交叉后置型、鞍内向鞍上生长较大肿瘤,或鞍上视交叉前上生长的第三脑室外肿瘤,此入路尤其适用于儿童^[13]。
- 5.1.4.2 翼点入路 适用于大部分颅咽管瘤^[14],可从侧方观察切除肿瘤,暴露同侧颈内动脉、大脑前动脉、视神经及视束、视交叉、垂体柄、第三脑室底大脑脚间窝及上斜坡等处。
- 5.1.4.3 终板入路 通过额下入路、翼点入路、前纵裂入路到达视交叉并打开终板,暴露第三脑室外的肿瘤,适用于视交叉前置型、鞍上视交叉后第三脑室外或脑室内外生长的肿瘤。
- 5.1.4.4 经胼胝体入路或侧脑室入路 适用于肿瘤位于第三脑室。
- 5.1.4.5 经蝶入路(神经内镜) 适用于肿瘤位于鞍内或从鞍内向鞍上扩展。近年来,神经内镜经扩大鼻蝶入路切除颅咽管瘤已成为一种安全、有效的手术方式^[15]。
- 5.1.4.6 联合入路 有些巨大肿瘤需采取联合入路或分期手术。如额下-翼点入路^[9]对多数分级为Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ级颅咽管瘤是一种安全而理想的手术入路。

5.1.5 术后常见并发症

5.1.5.1 下丘脑损害 是最常见也是术后死亡和残疾的主要原因。①尿崩症,系垂体柄受损后抗利尿激素释放减少导致,常见术后 48~96 h,数天至两周可恢复,约 8% 的病人成为永久性尿崩^[16,17]。可使用短效垂体后叶素、卡马西平或去氨加压素(弥凝)。②体温失调,多为中枢性高热,应予以物理降温、退热剂、冰毯治疗等,少数体温不升呈危重状态,预后差。③急性消化道出血,常见呕血和黑便等,宜早期应用质子泵抑制剂保护胃黏膜,失血严重者需输血纠正,严重者需手术处理。④循环衰竭,急性肾上腺皮质衰竭的现象,呈休克状态,术前积极补充激素水平,术后使用大剂量皮质激素。⑤饮食过度及肥胖,术后病理性肥胖可高达 52%,常见于儿童,可能与下丘脑前部进食中枢损伤有关^[18,19]。路帅宾等^[20]认为术后糖皮质激素、甲状腺激素的缺乏及肥胖对病人长期生命质量产生不利影响,术中应注意对下丘脑结构的保护。

5.1.5.2 视力受损 为术中损伤视路及其供应血管所致。

5.1.5.3 无菌性脑膜炎 多为术中肿瘤内容物溢出所致。术中应尽可能避免和减少囊内容物对术野的污染,术中使用地塞米松生理盐水冲洗有一定帮助,术后可行腰椎穿刺术释放脑脊液,激素的应用对缓解发热亦有帮助。

5.1.5.4 癫痫 与血钠紊乱、肿瘤直径、术后血肿相关^[21]。

5.1.5.5 脑脊液漏 是经蝶入路手术和显露切除鞍结节后的并发症,因脑脊液漏继发颅内感染可高达 90%^[16],目前国内采用“脂肪片+阔筋膜+带蒂黏膜瓣”的多层修复效果理想^[9]。周跃飞等^[22]采用人工生物膜+原位骨瓣+带蒂鼻中隔黏膜瓣多层修补可有效减少脑脊液漏。术后需卧床休息,可预防性行腰大池置管脑脊液引流促进蝶窦伤口愈合,常规使用抗生素预防颅内感染。

5.1.5.6 垂体功能低下 对于术前存在垂体功能减退者,恢复较困难,术后应按内分泌水平予激素替代治疗。术后内分泌异常和尿崩较术前更明显^[5]。

5.1.5.7 行为和情感异常 有研究显示高达 68% 的儿童术后会出现包括性格改变、注意力不集中、焦虑和社会问题甚至还存在记忆和认知障碍等^[23]。

5.1.5.8 其他罕见并发症 如并发尾状核、壳核、皮质下脱髓鞘改变^[24]。

5.2 放射治疗 对于术后肿瘤有残余者,可辅以放射

治疗。最新研究表明伽玛刀和立体定向放疗能对肿瘤精确定位并有效放疗^[25-28]。射线可杀死有分泌能力和形成囊肿的细胞,减少肿瘤的血供、抑制肿瘤生长,延长肿瘤复发时间,延长生存期。常用颅外放疗有⁶⁰钴、直线加速器等,目前推荐儿童每 6 周 50 Gy/32 次,成人每 7 周 55 Gy/35 次,以减少或避免并发症。立体定向放疗边缘剂量以 12~15 Gy 为宜,适应于直径<2 cm 的实体肿瘤,要求视神经、视交叉与视束的受照射剂量应<10 Gy,垂体柄和下丘脑耐受剂量分别为 8 Gy 和 7 Gy,肿瘤边缘远离视器 3~5 mm 以上^[29]。也可将放射性核素³²P 和⁹⁸Y 通过立体定向穿刺技术置入贮液囊后囊内注入放射治疗肿瘤^[30,31]。

5.3 化学疗法 目前,尚无特殊有效的化学药物。有学者采用博来霉素注入肿瘤囊腔后使肿瘤细胞退化^[32],也有学者通过开颅或者内镜技术瘤腔内置储液囊并应用 α -干扰素治疗;但这两种方法对于囊性颅咽管瘤效果较好,而对于实质性肿瘤疗效差。研究发现多种基因在颅咽管瘤出现异常表达,与肿瘤侵袭性级病人预后有关,提示针对性应用抑制剂可能有助于抑制肿瘤生长^[33-36]。

【参考文献】

- [1] Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, *et al.* Craniopharyngiomas [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27: 371-397.
- [2] Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, *et al.* Endoscopic endonasal surgery for craniopharyngiomas: surgical outcome in 64 patients [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119 (5): 1194-1207.
- [3] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015. 739-746.
- [4] Kato K, Nakatani Y, Kanno H, *et al.* Possible linkage between specific histological structures and aberrant reactivation of the Wnt pathway in adamantinomatous craniopharyngioma [J]. *J Pathol*, 2004, 203(3): 814-821.
- [5] 周良学, 徐建国, 游 潮, 等. 儿童颅咽管瘤的显微手术治疗[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18(11): 654-656.
- [6] 游 潮, 周良学. 重视鞍区肿瘤的临床和基础研究[J]. 西部医学, 2009, 21(11): 1835-1837.
- [7] 漆松涛, 潘 军, 包 贇, 等. 颅咽管瘤的 QST 分型特点和手术治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(11): 1088-1093.
- [8] Liu C, Zhou H, Hong XN. CT and MRI in diagnosis of cystic lesions of sellar region [J]. *Chin J Med Imaging Technol*,

- 2017, 33(11): 1636-1639.
- [9] 徐建国, 游 潮, 周良学, 等. 额下-翼点入路显微切除颅咽管瘤[J]. 西部医学, 2009, 21(11): 1866-1869.
- [10] 刘年元, 韩福刚, 张玉忠, 等. 鞍区实性颅咽管瘤的 MRI 诊断[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(8): 1322-1324.
- [11] Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, *et al.* Craniopharyngioma: a pathologic, clinical, and surgical review [J]. Head Neck, 2012, 34(7): 1036-1044.
- [12] Gerganov V, Metwali H, Samii A, *et al.* Microsurgical resection of extensive craniopharyngiomas using a frontolateral approach: operative technique and outcome [J]. J Neurosurg, 2014, 120(2): 559-570.
- [13] 王国良, 李天栋, 高 寒, 等. 儿童颅咽管瘤的显微手术治疗体会[J]. 广东医学, 2015, 36(9): 2625-2628.
- [14] 纪培志, 谢满意, 王秀存. 翼点入路切除颅咽管瘤的显微手术治疗 25 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(21): 95-96.
- [15] 孟肖利, 万经海. 神经内镜下经扩大鼻蝶入路手术切除颅咽管瘤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(5): 262-265.
- [16] Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, *et al.* Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery [J]. World Neurosurg, 2010, 74(2/3): 320-330.
- [17] Kim EH, Ahn JY, Kim SH. Technique and outcome of endoscopy-assisted microscopic extended transsphenoidal surgery for suprasellar craniopharyngiomas [J]. J Neurosurg, 2011, 114(5): 1338-1349.
- [18] 周忠清, 石祥恩, 吴 斌, 等. 颅咽管瘤复发次数与术后生活质量的关系[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(8): 347-348.
- [19] 莫泽伟, 陈道雄. 颅咽管瘤术后并发下丘脑性肥胖、2 型糖尿病 1 例[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(27): 127-128.
- [20] 路帅宾, 于在涛, 石祥恩, 等. 初发颅咽管瘤患者术后长期生命质量的影响因素[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(9): 910-914.
- [21] 王常贞, 李 卓, 王瑞英, 等. 颅咽管瘤切除术后并发癫痫的危险因素分析[J]. 中国医学前沿杂志, 2018, 11(10): 98-101.
- [22] 周跃飞, 刘卫平, 高海锋, 等. 原位骨瓣在经鼻内镜颅咽管瘤手术颅底重建中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(5): 459-463.
- [23] Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment [J]. Curr Opin Pediatr, 2007, 19(4): 471-479.
- [24] 简志宏, 张红波, 熊晓星, 等. 颅咽管瘤术后并发尾状核、壳核、皮质下脱髓鞘 1 例报告并文献复习[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(6): 982-984.
- [25] Kobayashi T, Tsugawa T, Hatano M, *et al.* Gamma knife radiosurgery of craniopharyngioma: results of 30 cases treated at Nagoya Radiosurgery Center [J]. Nagoya J Med Sci, 2015, 77(3): 447-454.
- [26] Preece D, Allan A, Becerra R. A case study of the neuropsychological outcomes following microsurgery, conventional radiotherapy and stereotactic radiotherapy for an adult, recurrent craniopharyngioma [J]. Brain Inj, 2016, 30(1): 104-111.
- [27] Graffeo CS, Perry A, Link MJ, *et al.* Pediatric craniopharyngiomas: a primer for the skull base surgeon [J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2018, 79(1): 65-80.
- [28] Takano S, Akutsu H, Mizumoto M, *et al.* Neuroendoscopy followed by radiotherapy in cystic craniopharyngiomas--a long-term follow-up [J]. World Neurosurg, 2015, 84(5): 1305-1315.
- [29] 孙鹏举, 徐德生, 郑立高, 等. 颅咽管瘤的伽玛刀放射外科治疗[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2012, 17(5): 207-209.
- [30] Zhao R, Deng JL, Liang XY, *et al.* Treatment of cystic craniopharyngioma with phosphorus-32 intracavitary irradiation [J]. Childs Nerv Syst, 2010, 26: 669-674.
- [31] 常洪波, 张剑宁. ³²P 胶体治疗颅咽管瘤研究现状[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2014, 27(2): 121-124.
- [32] Mettolese C, Stan H, Hermier M, *et al.* Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas [J]. Childs Nerv Syst, 2012, 17(12): 724-730.
- [33] Wu K, Liao M, Liu B, *et al.* ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients [J]. Med Oncol, 2011, 28(2): 475-480.
- [34] 曹 健, 林述凯. 颅咽管瘤中 E-cadherin 表达与侵袭性相关性[J]. 中国现代医生, 2014, 52(2): 154-155.
- [35] 刘健刚, 周良学, 徐建国, 等. 整合素 $\alpha\beta 3$ 在颅咽管瘤中的表达及其与预后的关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2011, 10(4): 330-333.
- [36] 周良学, 徐建国, 魏于全, 等. 基质金属蛋白酶 9 在颅咽管瘤中的表达及意义[J]. 西部医学, 2010, 22(10): 1782-1784.