

## 附件 3

# 儿童颅咽管瘤诊疗规范

(2021 年版)

## 一、概述

颅咽管瘤 (Craniopharyngioma, CP) 是由 Rathke 囊或颅咽管残存的胚胎上皮细胞化生而来, 是儿童常见的颅内肿瘤, 占儿童颅内肿瘤的 5.6%~15%, 占儿童鞍区肿瘤的 54%。虽然其细胞学上为良性病变, WHO I 级, 但其位置深在, 毗邻视神经、垂体、下丘脑及颈内动脉系统等重要结构, 全切除手术难度大, 且术后可造成患者终生神经内分泌功能障碍, 严重影响生活质量, 因此称其为“生物学恶性”肿瘤。儿童病例的发病高峰为 5~15 岁。

病理上颅咽管瘤分为造釉细胞型和鳞状乳头型, 儿童患者以前者为主。目前研究认为, 造釉细胞型颅咽管瘤主要是由残存于 Rathke 囊的上皮细胞 CTNNB1 基因外显子 3 发生突变, 导致其编码的  $\beta$ -catenin 不能被降解, 激活经典 WNT 通路导致肿瘤发生; 鳞状乳头型颅咽管瘤可能是由于残存于结节漏斗部的 Rathke 囊的上皮细胞发生鳞状化生导致, 近年来 BRAF 基因的 p.V600E 突变被发现广泛存在于鳞状乳头型颅咽管瘤中。

## 二、适用范围

本规范主要适用于经临床影像检查及病理结果证实为

颅咽管瘤的儿童患者。

### 三、诊断

#### （一）临床表现及体格检查

1. 高颅压症状：低龄患儿因自述困难，往往因肿瘤长期生长体积巨大或梗阻脑脊液循环引起脑积水而导致高颅压起病，表现为头痛、呕吐，查体可见视乳头水肿。

2. 内分泌功能障碍：表现为身材矮小、精神萎靡、面色晦暗、营养状态差，查体可发现心率偏慢，发育落后，男童可见外生殖器发育障碍（小阴茎）；部分患儿可因垂体后叶功能障碍而出现多饮多尿。体格检查时应详细记录患儿升高、体质量、精神及营养状态、外生殖器发育情况。

3. 视力受损：肿瘤压迫视觉通路可导致视野缺损、视力下降甚至完全失明，因此需进行眼科专业检查，低龄患儿若不能配合，可嘱家长粗测。

4. 其他：肥胖、行为变化、精神心理异常等，少有患儿因其他原因如头部外伤行头部影像检查而意外发现病变。

#### （二）辅助检查

临床考虑颅咽管瘤的诊断时除常规术前检查外，需完善下列内容。

##### 1. 实验室检查

（1）垂体前叶激素水平测定：皮质醇（F，上午 8：00 采血）、促肾上腺皮质激素（ACTH）、甲状腺功能[游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4）、促甲状腺

激素 (TSH) 等]、生长激素 (GH) 水平、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平、性激素 6 项[卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成激素 (LH)、睾酮 (T)、雌二醇 (E2)、孕激素 (P) 及泌乳素 (PRL)]、24 h 尿游离皮质醇；清晨皮质醇为 3 mg/L~18 mg/L 时需要进行 ACTH 激发实验。

(2) 多饮多尿症状明显患者：监测血离子水平 (钾钠氯)、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。对于确诊中枢性尿崩困难的患者，应行加压素试验，以明确是否存在中枢性尿崩症

(3) 查血 (必要时查脑脊液) 肿瘤标记物，如甲胎蛋白 (AFP)、人绒毛膜促性腺激素 (HCG)，以供鉴别诊断。

## 2. 影像学检查

(1) 腕关节 X 线正位片：测骨龄，进一步了解患儿生长发育情况。

(2) 头颅 CT：颅咽管瘤位于鞍区，可向各个方向生长，个体差异较大。影像学上呈类圆形或分叶状。肿瘤为囊性、实性、混合性。囊液在 CT 上多为低密度影。实性成分在 CT 上为不均匀、等或稍高密度。典型的颅咽管瘤在 CT 上表现为“蛋壳样”钙化。

(3) 头颅 MRI：因其成分不同，在 MRI 上信号存在差异。囊性病变 T2WI 大多数为高信号，部分为低信号 (有角蛋白或钙盐结晶)，T1WI 因其成分不同而表现为低信号 (含正铁血红蛋白) 或高信号 (其他蛋白含量高)；增强后实性部分

可呈现不同程度强化。

(4) 其他影像检查：如 CTA、MRA、数字减影血管造影 (DSA) 等，评价肿瘤与血管的关系。

## 四、鉴别诊断

### (一) 生殖细胞肿瘤

畸胎瘤、混合性生殖细胞肿瘤等于 CT 上亦可见钙化，成熟性畸胎瘤其血 AFP、HCG 等肿瘤标记物为阴性，但其内常有脂肪等组织呈混杂密度可供鉴别；混合性生殖细胞瘤因其成分比例不同相应标记物不同程度增高，可与颅咽管瘤相鉴别。

### (二) 视路胶质瘤

临床上可表现为视力损伤，但 CT 上多为低密度病变，无明确钙化；MR 上 T1WI 为等或高信号，T2WI 为高信号，增强后多均匀强化；可与颅咽管瘤相鉴别。

## 五、治疗

### (一) 高颅压的治疗

对于高颅压症状明显、精神差的患儿，需严密监测生命体征，积极给予甘露醇脱水治疗，维持水电解质及出入量平衡，若有高颅压脑疝征象，宜及时采取脑室或囊肿穿刺减压，挽救生命。如能尽早手术切除病变，且患儿一般状态较好，不提倡肿瘤切除前行脑室腹腔分流术，尽可能减少终身带管及术后继发感染几率，减轻患者痛苦、减轻家庭经济负担。肿瘤切除术后脑积水不缓解、持续高颅压患者，被迫选择脑

室腹腔分流术。

## (二) 手术治疗

即使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，手术仍是颅咽管瘤最主要的治疗手段，在充分保护垂体一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。

### 1. 显微外科手术

随着神经影像技术的不断完善，颅咽管瘤的术前评估亦取得巨大进步。然而多数肿瘤定位及分界不清，或患者术前已存在内分泌及视功能障碍者，是否应追求肿瘤全切亦或部分切除后辅助放疗尚无统一意见。基于此，国内外学者根据肿瘤解剖位置、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，以解释肿瘤的位置、推测其生长模式，为手术入路的选取提供帮助。颅外入路（经蝶、扩大经蝶等）、经颅入路（经翼点、扩大翼点等）、经颅经脑入路（经终板、胼胝体、侧脑室等）均被用于肿瘤切除。

颅咽管瘤手术的关键是肿瘤与下丘脑—垂体柄及下丘脑组织之间关系的明确与辨识。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界面。在这些界面分离肿瘤不容易损伤正常神经组织及 Willis 环的细小分支血管。肿瘤的钙化需要经过仔细的锐性分离，多数情况下只要在直视下锐性分离就能安全地全切除。尽量识别和保留垂体柄，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。根据术前影像学表现判断垂体柄的位置，术中根据垂体柄与不同类型肿瘤的关系，尽可能多地或完整地保留垂体柄，可减少和减轻术后尿崩症。

## 2. 经鼻内镜手术

近年，随着技术的进步以及微创理念的广泛深入，经鼻内镜手术逐渐被推广。鞍内型颅咽管瘤为经鼻内镜手术（endoscopic endonasal surgery, EES）的最佳适应证，鞍内型突破鞍隔向鞍上生长的颅咽管瘤，可采用扩大经鼻蝶入路（expanded endonasal approach, EEA）。内镜经鼻手术具有如下优势：①镜像清晰，角度广，无死角，便于垂体-垂体柄暴露和保护，利于肿瘤全切；②神经血管结构牵拉小，术后视功能障碍、下丘脑缺血性损伤等发生率低；③镜下直视肿瘤及毗邻重要结构，便于及时调整手术策略。

现有多数研究表明手术切除程度与生存率存在显著相关性，倡导初次患者进行根除切除，避免反复手术，降低手术风险；术后残留病灶推荐辅助放疗。瘤体巨大、鼻腔狭窄等患者，不能盲目追求微创而致使手术失败、瘤体残留。手术医生应该根据不同分型的颅咽管瘤，在不同手术方式的优势与代价之间进行权衡，选择最佳预后的入路。

### （三）围手术期水电解质紊乱的治疗

颅咽管瘤术后发生尿崩症比例较高，儿童尿崩症诊断标准为：尿量或饮水量  $>3\ 000\ \text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。典型过程分为

3 个阶段：术后症期（术后 1~3 d），低血钠期（术后 3~9 d），长期尿崩症期（术后 7~9 d 之后）。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。可口服或静脉应用去氨加压素控制尿崩症，从小剂量起始，0.025~0.05 mg/次，q8h 或 q12h，根据学电解质及尿量酌情调整去氨加压素的剂量，至维持尿量及血电解质正常为宜。

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；注意如果开始限尿治疗，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，加重患者高渗状态，可以泵入胰岛素降糖。对于严重低钠血症，如血钠低于 120 mmol/L，可予 3% NaCl 6 mL/（kg·次），预期提高 5 mmol/L（5 mEq/L）血钠浓度。原则上第 1 个 24 h 内限制血钠上升 <10 mmol/L，随后每日血钠上升 <8 mmol/L，达到目标血钠 130~135 mmol/L。

#### （四）围手术期内分泌替代治疗

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，具体实施方法为：（清晨 8~9 时采血）血皮质醇 < 30 μg/L（3 μg/dL）提示肾上腺皮质功能减退（adrenal insufficiency，

AI),  $>150 \mu\text{g/L}$  ( $15 \mu\text{g/dL}$ ) 可排除 AI;  $30\sim 150 \mu\text{g/L}$  ( $3 \mu\text{g/dL}\sim 15 \mu\text{g/dL}$ ), 需做激发试验协助诊断。在 30 或 60 min 时峰值血皮质醇水平  $<180 \mu\text{g/L}$  ( $18 \mu\text{g/dL}$ ,  $500 \text{nmol/L}$ ) 时提示 AI。手术当天至术后 3 d, 考虑应激状态, 可予氢化可的松, 每日剂量为  $50 \text{mg/m}^2$ , 分两次静脉输注, 监测尿量和电解质水平。术后第 3~5 d, 根据患者的一般状态、食欲、血压、血钠, 静脉输注或口服氢化可的松减量至每日  $25 \text{mg/m}^2$ 。此后, 每 5~7 d 逐渐减少剂量至维持剂量  $5\sim 10 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。手术当天或术后第 1 d, 可给予甲状腺激素  $12.5\sim 25 \mu\text{g/d}$ , 3 d 后根据复查甲状腺功能调整替代补充用量, 此后, 至少每周复查 1 次以调整用药。

#### (五) 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, 部分肿瘤与周边重要结构关系密切, 为保护重要结构, 可能导致部分肿瘤残存, 这部分患者近期复发率高达 50%, 远期复发难免。因此, 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( $^{32}\text{P}/^{131}\text{I}$  以及博来霉素等)、干扰素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。

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、不能根治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，故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，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，在充分告知家长不良反应的前提下，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 囊来推迟接受手术治疗。接受 Ommaya 囊植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，加大了手术切除的难度，术者需要特别注意这种情况。

## 六、长期激素替代治疗及随访

颅咽管瘤存在内分泌障碍是普遍现象，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。

### （一）中枢性尿崩症

可依照上述内容应用静脉或口服去氨加压素。但长期过量不恰当使用 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 个月每个月检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。

## (二) 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，剂量为  $5\sim 10\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，分  $2\sim 3$  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， $50\%\sim 60\%$  剂量在白天给药，使患者皮质醇水平达到正常值。剂量调整主要依据临床经验及调整后患者是否出现新发或症状缓解，不合理的提升糖皮质激素剂量也容易导致肾上腺危象的发生。

## (三) 甲状腺激素补充

建议对甲状腺激素缺乏的患者使用左旋甲状腺素 (L-T4) 治疗。应先排除中枢性肾上腺低能症后再使用，以免出现肾上腺危象。甲状腺素补充建议从低剂量  $12.5\ \mu\text{g}$  开始，根据甲功结果酌情调整用量，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。

## (四) 生长激素补充

如术后 2 年以上无复发迹象，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，但过程中应定期 ( $3\sim 6$  个月) 复查鞍区 MRI。对于骨骼未闭合的儿童，生理剂量  $0.07\ \text{IU}/(\text{kg}\cdot\text{d})\sim 0.1\ \text{IU}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  的生长激素，有助于身高增加，同时改善机体物质代谢，减少腹部脂肪，治疗效果良好。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，注意监测颅内高压、股骨头骨骺滑脱、脊柱侧凸等副反应。在替代治疗的过程中，甲状腺激素的剂量往往需要增加。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为宜。

#### （五）性激素的补充

为推迟患儿骨骺闭合而获得更好的最终身高，应该在女童12~13岁，男童14~15岁开始补充少量性激素。男童在除外禁忌证（红细胞增多症、严重睡眠呼吸暂停、前列腺癌）后，应根据年龄、症状和可能的合并症调整睾酮剂量，使血浆睾酮水平尽量接近正常值。我国常应用十一酸睾酮口服制剂，从40 mg/d剂量开始诱导发育，以后逐渐加量至120 mg/d。睾酮替代治疗期间，应通过检测男性胡须生长，肌肉质量及力量，血红蛋白，红细胞计数及血细胞比容，血脂，前列腺特异性抗原PSA水平及前列腺体积，骨量来评估疗效。乳腺癌与前列腺癌患者，血细胞比容>50%，未经治疗的严重的呼吸睡眠暂停综合征，严重的下尿道梗阻以及严重的心功能衰竭是睾酮替代治疗的禁忌证。除睾酮替代以外，利用GnRH输注泵进行皮下脉冲式给药模拟生理分泌，或人绒毛膜促性腺激素（HCG）及FSH联合应用，对于促进睾丸发育及生精均有较好的效果。

女性可用雌孕激素序贯替代治疗，保持女性体态和月经来潮，最常用的替代疗法为口服雌二醇（2 mg/d）。对于子宫结构完整的患者，还需要在每月初的10~12 d内加用甲孕

酮10 mg/d，避免子宫内膜过度增生增加子宫癌变风险。雌激素可降低皮质醇结合球蛋白数量，因此同时口服雌激素的女性患者应适当提高糖皮质激素剂量。雌孕激素序贯替代治疗可以增加子宫体积，维持周期性撤退性出血，但是不能诱导排卵。维持生育功能需要促性腺激素释放激素（Gonadotropin-releasing hormone, GnRH）治疗。

### （五）随访

随访能及时发现肿瘤复发，对水电解质及内分泌状态进行及时的纠正和治疗。应在术后 14、30 d，3、6 个月及 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。可参考患者生活质量评估量表，对神经系统功能、视力视野、垂体功能、下丘脑功能、精神心理、儿童受教育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（青春期后）检查。鉴于颅咽管瘤大部分在 5 年内复发，建议对所有患者随访至少 5 年。同时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。

## 七、复发的处理

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复发仍不可避免。肿瘤复发后，容易导致内分泌功能障碍、视力下降甚至失明。所以颅咽管瘤

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。复发颅咽管瘤可以在不加重内分泌障碍的基础上再次手术，建议再次全切除术治疗。建议选择有利于全切除肿瘤的入路进行手术，以更好地暴露肿瘤，并且避免在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。

# 儿童颅咽管瘤诊疗规范（2021年版）

## 编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：倪 鑫

成员：王 刚 田永吉 巩纯秀 孙骇浪 李 昊

吴 迪 陈 乾 官 杰 彭小娇 葛 明

冀园琪