

下丘脑垂体与创面修复疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003330

鞍区占位性疾病与性激素替代治疗

陈 刘, 隆 敏

(陆军军医大学第一附属医院内分泌科, 重庆 400038)



【摘要】中枢性获得性性腺功能减退病因较多, 其中鞍区占位性疾病是重要原因。性腺激素替代治疗可以恢复性功能、改善代谢、提高生活质量和增强自信心。本文将鞍区占位性疾病分为雌激素受体阳性或者雌激素相关肿瘤、雌激素受体阴性或者不明确的肿瘤、非肿瘤性鞍区占位性疾病3类。就鞍区各种类型占位性疾病及其治疗干预对性腺功能的影响, 以及不同情况下性激素替代治疗的注意事项进行文献回顾, 以期为该类疾患患者治疗提供意见和帮助。同时, 也就目前一些问题提出思考, 召唤更多的临床观察和基础研究进一步完善鞍区占位性疾病患者的性激素替代治疗策略。

【关键词】鞍区占位; 性激素; 中枢获得性性腺功能减退

【中图分类号】R584.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-08-04

Sellar space-occupying diseases and sex hormone replacement therapy

Chen Liu, Long Min

(Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Army Medical University)

【Abstract】There are many causes of acquired central hypogonadism, among which sellar space-occupying diseases are important factors. Gonadal hormone replacement therapy can restore sexual function, improve metabolism and quality of life, and enhance self-confidence. In this study, sellar space-occupying diseases are classified into three categories; estrogen receptor-positive or estrogen-related tumors, estrogen receptor-negative or ambiguous tumors, and non-tumoral sellar space-occupying diseases. This article reviews each type of sellar space-occupying diseases, the influence of treatment interventions on gonadal function, and the precautions for sex hormone replacement therapy under different circumstances, in order to provide advice and help for the treatment of patients with such diseases. Meanwhile, this article also puts forward thoughts on several issues at present and calls for more clinical observation studies and basic researches to further improve sex hormone replacement therapy for patients with sellar space-occupying diseases.

【Key words】sellar space-occupying diseases; sex hormone; acquired central hypogonadism

性腺功能减退可因睾丸或卵巢原发疾病引起, 也可继发

作者介绍:陈 刘, Email:1205912900@qq.com,

研究方向:下丘脑-垂体疾病。

通信作者:隆 敏, 陆军军医大学第一附属医院内分泌科主任, 中美联合培养博士(美国亚利桑那大学), 内分泌代谢病学博士研究生导师, 博士后合作导师。研究方向:氧化应激与糖尿病并发症、代谢紊乱与生殖障碍。陆军科技英才、重庆市杰出青年科学基金获得者、重庆市学术技术带头人后备人选、重庆市中青年医学高端人才暨内分泌垂体性腺疾病工作室负责人、陆军军医大学红医科研名师。现任重庆市医学会糖尿病学分会副主任委员/内分泌学会垂体-性腺学组副组长/神经外科垂体瘤学组副组长/内科学专业委员会委员、重庆市医师协会内分泌代谢科医师分会常委/青春期医学分会委员、国家自然科学基金通讯评审专家、*Scientific reports* 等 SCI 杂志审稿人和客座编辑。主持国家及省部级课题等 12 项, 在 CNS 子刊、*Diabetes* 等杂志发表 SCI 论文 29 篇, 第一或通讯作者发表国内统计源论文 30 余篇, 重庆科技进步一等奖 1 项(2), 中国十大糖尿病研究最具影响力奖 2 项, 授权国家发明专利 1 项(1)。Email:longmin_casper@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81873648)。

优先出版:<https://link.cnci.net/urlid/50.1046.R.20230927.1732.026>
(2023-10-07)

于先天或者后天获得性下丘脑-垂体功能障碍^[1]。获得性低促性腺功能减退症(acquired hypogonadism, AHH)是因为下丘脑垂体等鞍区疾病(肿瘤和非肿瘤病变引起的占位、炎症等)、外伤、梗塞、自身免疫和治疗(如鞍区手术、放化疗)等因素导致垂体-性腺轴受损, 下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)和/或垂体促性腺激素即黄体生成素(luteinizing hormone, LH)/卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)分泌减少, 进而导致性腺功能减退^[2]。该类患者临幊上除了表现为失去生殖功能外, 还会出现一系列代谢异常如肥胖、骨质疏松、高脂血症、肌肉萎缩, 甚至丧失自信心、抑郁等精神心理问题^[3]。

针对无生育要求的男性, 性腺激素替代是恢复性功能、改善代谢异常、建立自信、提高生活质量和降低死亡风险的重要治疗方式, 因此在无使用禁忌情况下可以口服、注射或外用睾酮替代治疗^[4]。另一方面, 研究发现性腺功能减退症女性不进行替代治疗, 死亡率是普通人群的 2 倍, 适当性激素替代治疗的不增加妇女死亡率。因此, 绝经前的 AHH 女

性,如果未切除子宫,应该接受雌激素和孕激素替代疗法,以降低死亡风险,提高生活质量,维持骨密度;绝经后的AHH妇女不需要性激素的特别替代治疗。对于儿童患者,为延迟骨骼闭合,提高终身高,推荐男孩14~15岁开始,女孩12~13岁开始少量补充性激素^[5]。

鞍区占位性疾病可分为肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病,本文就鞍区占位性疾病本身或者治疗后出现AHH,进行性腺激素替代治疗进行回顾,为临床医生对此类患者的治疗提供参考。

1 雌激素受体阳性或者雌激素相关肿瘤

1.1 垂体瘤

垂体瘤分为有功能性和无功能性肿瘤,其中无功能腺瘤约占30%^[6-7],有功能腺瘤指分泌过量垂体激素的肿瘤。相较于垂体微腺瘤,直径≥10 mm的垂体大腺瘤(约占垂体瘤48%)更容易引起明显的占位效应包括垂体功能减退、头痛和视野缺损,其中性腺轴受损严重^[6]。肿瘤压迫引起下丘脑GnRH或者垂体LH/FSH分泌减少,泌乳素瘤或垂体柄受压引起的高泌乳素血症都可以导致AHH。除了肿瘤占位以外,垂体瘤手术并不能使术前的AHH得到明显缓解。有研究显示垂体瘤术后性腺功能减退患病率为8.5%^[8]。邵亚丽等对垂体瘤术后99例患者进行垂体功能评估,有65例(65.7%)性腺功能减退,性腺合并甲状腺功能减退13例(13.1%),且术后1年时的LH、FSH水平较术前和术后3个月低^[9]。值得注意的是,由于泌乳素瘤具有雌激素敏感性^[10]且可抑制垂体性腺轴,因此泌乳素瘤或者高泌乳素血症引起的AHH,使用溴隐亭等药物治疗高泌乳素血症,减轻其对LH、FSH的抑制,患者的性腺功能可能逆转,而不需要性激素替代治疗。此外,部分类型垂体瘤雌激素受体阳性表达,一些基础研究发现雌激素受体经由Slug-E-cadherin通路可能影响垂体瘤的侵袭,雌激素受体亚型也可能参与其中;孕激素可抑制肿瘤细胞增殖和泌乳素分泌;雄激素受体参与调节人原代垂体瘤细胞生长,雄激素似乎可抑制肿瘤生长^[11],这些证据使得医生在为垂体瘤患者进行性激素处方时多了一些顾虑。然而,临床研究观察并没有发现或报道使用性激素替代与垂体瘤复发的明确关联性。

1.2 脑膜瘤

脑膜瘤大部分是良性、预后好(WHO I 级),近20%为恶性容易复发,预后差(WHO II 级或 WHO III 级)^[12]。鞍结节脑膜瘤起源于鞍结节,最常见的是视交叉沟外部和视神经管的交界处,约占脑膜瘤的5%~10%。鞍结节脑膜瘤较大时可以压迫引起垂体功能减退,包括性腺功能减退。由于脑膜瘤表达雌激素受体,雌激素与受体结合促进脑膜瘤细胞体外增殖,基于雌激素的激素替代疗法(e-HRT)与肿瘤生长之间

可能存在关联。但是,最近的一项队列研究表明,使用e-HRT的女性脑膜瘤生长较慢^[13]。此外,研究发现58%~83%的脑膜瘤表达孕激素受体,月经周期的黄体期和妊娠期脑膜瘤生长更快,高剂量(>50 mg/d)使用醋酸环丙孕酮与脑膜瘤的生长和发展有关^[14],但使用常规剂量(10 mg/d)孕激素替代疗法或口服避孕药与脑膜瘤的生长和发展没有明确相关性^[15]。综上,由于脑膜瘤在雌孕激素作用下有潜在生长的风险,建议脑膜瘤患者处方性激素替代治疗应注意随访观察^[10]。

1.3 脑胶质瘤

脑胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤,为起源于脑神经胶质细胞的肿瘤^[16]。生长在下丘脑-视觉通路部位的视路胶质瘤可引起视力下降、视野缺损、腺垂体功能减退及电解质代谢紊乱等^[17]。另外,针对这类肿瘤的放化疗干预也可能导致垂体功能受损,故脑胶质瘤诊疗指南(2022版)也强调胶质瘤MDT需要内分泌科参与评估患者垂体功能。一项单中心研究显示在436例高级别胶质瘤患者(女性198例,男性238例)中,在放疗后随访的六个月内,一半的未绝经女性受试者在研究开始时出现过早绝经,35%出现高泌乳素血症;在50岁以下的男性受试者中,37%雄激素水平低下,而在50岁以上受试者中,55%雄激素水平低下^[18]。因此,需要特别关注胶质瘤患者的激素缺乏,并进行合理的激素替代治疗。根据英国一项针对50~79岁女性的大型数据库,仅使用雌激素的人群患胶质瘤风险显著高于联合使用雌孕激素的人群^[9,19],提示患胶质瘤的绝经后女性单纯雌激素替代治疗需谨慎。绝经前无子宫切除手术的胶质瘤女性患者,使用雌孕激素替代,需充分告知风险,获得知情同意后替代治疗,且需严密随访观察有无肿瘤复发风险。研究显示男性比女性患者恶性胶质瘤患病率更高、预后更差,目前这类患者的性激素替代治疗利弊尚待观察^[20]。

1.4 生殖细胞肿瘤

中枢神经系统生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCTs)起源于原始生殖细胞,包括生殖细胞瘤、内胚窦癌、胚胎癌、畸胎瘤(成熟畸胎瘤和未成熟畸胎瘤)、绒毛膜上皮癌、混合性生殖细胞瘤,且除外睾丸、纵隔及妇科生殖系统原发生殖细胞肿瘤脑转移,多见于15岁以下儿童^[21-23]。生殖细胞肿瘤会引起性早熟和性腺功能减退,经过手术、放疗和化疗后出现生长发育停滞、性征不发育或者性腺萎缩。来源于梅奥诊所的研究显示35例生殖细胞肿瘤患者中有31例生殖细胞瘤,有4例非生殖细胞瘤性生殖细胞瘤,检验结果证实的睾酮降低比例93%,LH/FSH缺乏率42%,59%的雄激素缺乏患者进行雄激素替代治疗,且未报道雄激素替代后肿瘤复发的情况,也未提及雌激素替代治疗^[24]。宫剑等报道过一例15岁女性生殖细胞瘤患者因性征不发育,替代雌激素后,肿瘤复发并发颅内播散转移,再次化疗后肿瘤消失,停用雌激素替代后随访未见复发。该文认为90%以上生殖细胞瘤胎盘碱

性磷酸酶阳性,这类肿瘤与雌激素密切相关,进行雌激素替代可能诱使肿瘤复发,建议鞍区生殖细胞瘤引起的性腺发育停滞慎用雌激素替代^[25]。另外,理论上,血清或脑脊液 HCG 阳性的生殖细胞肿瘤,可能含有绒癌成份,妇科生殖系统绒毛膜癌为雌激素依赖性肿瘤。故此,我们是否可以尝试检测生殖细胞肿瘤患者胎盘碱性磷酸酶和 HCG 水平从而指导谨慎决策是否进行雌激素(含雌激素药物)替代治疗,这值得后续观察。

1.5 转移瘤

脑转移仍然是系统性恶性肿瘤的一种破坏性并发症,约占所有癌症患者的 20%^[26]。脑转移瘤的治疗包括手术、放疗和全身治疗(化疗、免疫疗法和靶向药物),上述 3 种治疗方法均可能影响垂体功能,导致性腺功能减退^[27]。脑转移瘤雌激素+黄体酮替代疗法的相对禁忌证:平滑肌肉瘤、某些类型的卵巢肿瘤、脑肿瘤、晚期转移性恶性黑色素瘤、肺癌、胃癌、膀胱癌;雌激素+黄体酮替代疗法的禁忌证:乳腺癌、子宫内膜间质肉瘤、脑膜瘤、胶质瘤、雌激素受体阳性的胃癌和膀胱癌^[10]。所以脑转移瘤需明确原发肿瘤后,再决定是否使用雌孕激素替代治疗。

总之,雌激素受体阳性或者雌激素相关肿瘤根据不同的肿瘤类型决定是否性腺激素替代治疗。泌乳素瘤可以先治疗高泌乳素血症,动态随访性激素水平,其余类型垂体瘤不是性激素替代的禁忌;脑膜瘤和脑胶质瘤使用雌孕激素替代治疗需密切观察,尤其是绝经后脑胶质瘤患者使用单纯雌激素替代治疗需要谨慎;生殖细胞肿瘤患者雌激素替代仍有争议,而脑转移瘤患者性激素替代需根据原发肿瘤的具体情况而定。

2 雌激素受体阴性或者雌激素关系不明确的肿瘤

2.1 颅咽管瘤

颅咽管瘤好发于 5~15 岁年龄段,是一种良性上皮性肿瘤,主要位于鞍区/鞍旁区,沿颅咽管路径发生,多数源自 Rathke 囊或颅咽管残存的胚胎上皮细胞^[28]。无论是颅咽管瘤本身或者手术都可以引起下丘脑-垂体内分泌功能紊乱,其中性腺功能减退比例为 38%~82%^[5,29]。Müller HL 等^[28]报道 80%~95% 的颅咽管瘤可能出现促性腺激素缺乏。值得一提的是,由于外科手术技术的改进,目前大多数颅咽管瘤可以得到根治,其常见的手术并发症,即全垂体功能低下^[30]。针对性腺轴受损,《颅咽管瘤患者长期内分泌治疗专家共识》指出对于无生育需求的成年患者,维持第 2 性征、提高体能和性欲、增加骨密度需要长期性激素替代治疗。对于儿童患者,为延迟骨骼闭合,提高终身高,推荐男孩 14~15 岁开始,女孩 12~13 岁开始少量补充性激素^[5]。此外,由于好发年龄段特殊,不少颅咽管瘤患者在接受手术根除治疗后,不仅需

要身高增长和维持性腺功能,同时有改善生殖功能的需求,因此这类患者是选用单纯性激素替代还是选用生殖功能重建的促性腺激素释放激素激动剂脉冲治疗或双促治疗尤其需要注意^[31]。

2.2 髓母细胞瘤

髓母细胞瘤是儿童常见的颅内恶性肿瘤,指南建议术后尽快放疗,全脑全脊髓放疗容易引起垂体功能减退^[32],随着患者生存周期的延长,患者可能出现智力下降、生长发育延迟、内分泌代谢功能紊乱、不孕不育等^[33]。Merchant TE 等回顾了 156 例髓母细胞瘤病例,5 年和 10 年性腺功能减退的累积发病率分别为 33.88% 和 45.05%,与高强度化疗、低剂量放射暴露密切相关,尤其是女性和那些在接受放射治疗时刚达到青春期的患者发生性腺功能减退的风险更高。另一项对 109 例髓母细胞患儿的随访中发现,内分泌功能障碍的演变可在治疗完成后 15 年发生,23% 发生性腺功能减退,因此长期密切监测发育和性腺功能是必不可少的^[35]。即使如此,目前关于髓母细胞瘤患者性激素替代治疗的资料甚少。

理论上,鞍区附近的肿瘤病变,如髓母细胞瘤、脊索瘤、室管膜瘤等本身的占位、手术或放化疗都有可能影响到下丘脑垂体内分泌功能,包括性腺受损,但由于这些疾病较为罕见,目前缺乏相关替代治疗的证据。总之,针对雌激素受体阴性或者不明确的肿瘤,如颅咽管瘤、髓母细胞瘤等可以在患者充分知情同意情况下尝试性激素替代治疗,并严密监测是否有肿瘤复发。

3 非肿瘤性鞍区占位性疾病

3.1 下丘脑错构瘤

下丘脑错构瘤是胎儿发育期间发生的先天性下丘脑发育异常性病变,非肿瘤性异位组织^[36~37]。主要临床表现为痴笑性癫痫/哭泣性癫痫、神经行为症状、中枢性性早熟。Sommer B 等^[38]报道的 5 例下丘脑错构瘤手术的患者,有 2 例随访中死亡,有 1 例出现性腺功能减退。下丘脑错构瘤治疗方案中包括手术、立体定向放疗和伽玛刀放射外科治疗,这几种治疗方式均有可能引起性腺功能减退,故对此类患者我们需要随访监测性腺功能,必要时予以适当的替代治疗。

3.2 Rathkes 囊肿

Rathkes 囊肿起源于残存的 Rathkes 裂细胞,位于垂体腺的中间部,囊液常为黏液,也有报道内容物为固体的,可伴有钙化。Rathke 囊肿最常见的症状是头痛、视野缺损,术前有 46%~48% 患者出现内分泌功能障碍^[39]。Rathkes 囊肿术前出现低促性性腺功能减退的比例约 19%~50%,有的患者经过手术治疗后性腺功能可以改善,有的患者性腺功能未改善^[40~42],需要严密随访性腺功能,进行性腺轴替代治疗。

3.3 蛛网膜囊肿

蛛网膜囊肿内衬蛛网膜细胞,里面充满脑脊液,通常起源于先天性蛛网膜发育异常,少部分可能发生在鞍上区和鞍区。这类疾患患者可能表现出与 Rathke 裂囊肿非常相似的症状,一项研究纳入 10 例鞍区蛛网膜囊肿患者,2 例出现垂体功能减退,1 例明确为性腺功能减退,另 1 例仅描述症状但不能确定为性腺功能减退,这些患者在接受手术治疗后 1 例症状加重、1 例缓解^[43]。这提示蛛网膜囊肿手术不能完全使得性腺功能减退得以纠正,如果排除囊肿占位效应或者压迫所致,建议进行功能评估后考虑激素替代治疗方案^[44]。

总之,非肿瘤性鞍区占位性疾病下丘脑错构瘤系先天发育异常疾病,无性激素替代禁忌证,如果此类患者监测到性腺功能减退,可以进行性激素替代治疗。Rathke 囊肿和蛛网膜囊肿均为良性病变,因占位效应或者压迫引起的低促性性腺功能减退,可以考虑手术治疗,部分患者术后性腺功能减退可以缓解;不缓解的患者,或者无手术指征的患者可以予以性腺激素替代治疗。

鉴于目前获得的有限证据,未来本领域仍有许多值得进一步探讨的问题。首先,由于鞍区占位性疾病所致 AHH 和性腺靶器官功能受损研究较少,需要更多的临床观察或研究来明确各类肿瘤是否可以进行性腺激素替代治疗,尤其是雄激素替代。其次,替代治疗剂量是否会增加肿瘤复发风险,以及生理替代量的监控问题等。此外,基础研究亟待展开,比如雌激素受体阳性或者雌激素相关的肿瘤;针对与性激素关系不明确的罕见肿瘤我们也可以从基础研究出发,进行相关的探索。最后,对于非肿瘤性鞍区占位性疾病性激素替代治疗时机、剂量如何调整等也需要更多的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited[J]. Clinics (Sao Paulo), 2013, 68(Suppl 1): 81–88.
- [2] Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism[J]. Lancet, 2007, 369(9571): 1461–1470.
- [3] 崔佳,窦京涛.性腺功能减退症治疗疗效的评估[J].药品评价,2014,11(5):13–19.
- Cui J, Dou JT. Therapy and response criteria evaluation of hypogonadism [J]. Drug Evaluation, 2014, 11(5): 13–19.
- [4] Esposito D, Johannsson G, Ragnarsson O. Endocrinological diagnosis and replacement therapy for hypopituitarism[J]. 2021.
- [5] 颅咽管瘤治疗专家共识编写委员会.颅咽管瘤患者长期内分泌治疗专家共识(2017)[J].中华医学杂志,2018,98(1):8.
- Expert Consensus Writing Committee for the Treatment of Craniopharyngioma. Expert consensus on long-term endocrine therapy for patients with craniopharyngioma(2017)[J]. Natl Med J China, 2018, 98(1): 8.
- [6] Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review[J]. JAMA, 2023, 329(16): 1386–1398.
- [7] Saeger W, Koch A. Clinical Implications of the New WHO Classification 2017 for Pituitary Tumors[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(3): 146–156.
- [8] 周峰.垂体瘤术后垂体功能恢复情况及激素替代治疗的临床分析[J].实用临床医药杂志,2015,19(17):167–169.
- Zhou F. Clinical analysis of pituitary function recovery after pituitary tumor operation and hormone replacement therapy[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2015, 19(17): 167–169.
- [9] 邵亚丽.垂体瘤术后垂体功能变化及激素替代治疗的临床效果[J].实用癌症杂志,2017,32(8):1244–1246.
- Shao YL. Clinical study of pituitary function change and efficacy of hormone replacement therapy after pituitary tumor surgery[J]. J Pract Cancer, 2017, 32(8): 1244–1246.
- [10] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors—review of the literature[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 63–78.
- [11] Haug E, Gautvik KM. Effects of sex steroids on prolactin secreting rat pituitary cells in culture[J]. Endocrinology, 1976, 99(6): 1482–1489.
- [12] Deng J, Hua L, Bian L, et al. Molecular diagnosis and treatment of meningiomas: an expert consensus (2022) [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(16): 1894–1912.
- [13] Dresser L, Yuen CA, Wilmington A, et al. Estrogen hormone replacement therapy in incidental intracranial meningioma: a growth-rate analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17960.
- [14] Millward CP, Keshwara SM, Islim AI, et al. Development and growth of intracranial meningiomas in transgender women taking cyproterone acetate as gender-affirming progestogen therapy: a systematic review[J]. Transgend Health, 2022, 7(6): 473–483.
- [15] Hage M, Plesa O, Lemaire I, et al. Estrogen and progesterone therapy and meningiomas[J]. Endocrinology, 2022, 163(2): bqab259.
- [16] 国家卫生健康委员会医政医管局,中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会,中国医师协会脑胶质瘤专业委员会,等.脑胶质瘤诊疗指南(2022 版)[J].中华神经外科杂志,2022,38(8):757–777.
- Medical Administration Bureau of the National Health Commission, Brain glioma Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Brain glioma Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of gliomas (2022)[J]. Clin J Neurosurg, 2022, 38(8): 757–777.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,倪鑫.儿童脑胶质瘤诊疗规范(2021 年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(3):10.
- National Health Commission of the People's Republic of China, Ni X. Diagnosis and Treatment Guidelines for pediatric glioma(2021)[J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version) , 2021, 7(3): 10.
- [18] Handisurya A, Rumpold T, Caucig-Lutgendorf C, et al. Are hypothyroidism and hypogonadism clinically relevant in patients with malignant glioma? [J]. J Neurosurg, 2023, 138(1): 10–17.

- nant gliomas? A longitudinal trial in patients with glioma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 130: 139–148.
- [19] Benson VS, Kirichek O, Beral V, et al. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10): 2369–2377.
- [20] Carrano A, Juarez JJ, Incontri D, et al. Sex-Specific Differences in Glioblastoma[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1783.
- [21] Nakamura H, Takami H, Yanagisawa T, et al. The Japan Society for Neuro-Oncology guideline on the diagnosis and treatment of central nervous system germ cell tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(4): 503–515.
- [22] Fetcko K, Dey M. Primary Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review and Update[J]. *Med Res Arch*, 2018, 6(3).
- [23] 倪 鑫. 儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤诊疗规范(2021年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(12): 1060–1063.
- Ni X. Guidelines for the diagnosis and treatment of germ cell tumors of the central nervous system in children (2021)[J]. Clinical Education of General Practice, 2021, 19(12): 1060–1063.
- [24] Takami H, Grafeo CS, Perry A, et al. Epidemiology, natural history, and optimal management of neurohypophyseal germ cell tumors[J]. *J Neurosurg*, 2020; 1–9.
- [25] 宫 剑, 甲 戈, 张玉琪, 等. 鞍区生殖细胞瘤的早期诊断及综合治疗[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2012, 17(6): 245–247.
- Gong J, Jia G, Zhang YQ, et al. Early diagnosis and comprehensive treatment for germinoma of sellar region[J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery*, 2012, 17(6): 245–247.
- [26] Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(4): 481–488.
- [27] Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO–SNO–ASTRO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 492–516.
- [28] Muller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 75.
- [29] Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, et al. Craniopharyngiomas[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(4): 371–397.
- [30] Muller HL. The Diagnosis and Treatment of Craniopharyngioma [J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(9/10): 753–766.
- [31] 苗玉麒, 吴 迪. 儿童颅咽管瘤术后内分泌评估及激素替代治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(6): 446–450.
- Miao YQ, Wu D. Endocrine assessment and hormone replacement therapy in children with craniopharyngioma after operation[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2020, 35(6): 446–450.
- [32] 儿童髓母细胞瘤诊疗规范(2021年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(7): 581–584.
- Guidelines for diagnosis and treatment of medulloblastoma in children (2021) [J]. *Clinical Education of General Practice*, 2021, 19 (7) : 581–584.
- [33] 孙晓非, 甄子骏. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识 (CCCG-MB-2017) [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2018, (4) : 169–174.
- Sun XF, Zhen ZJ. Multidisciplinary diagnosis and treatment of medulloblastoma in children (CCCG-MB-2017)[J]. *J China Pediatr Blood Cancer*, 2018(4): 169–174.
- [34] Merchant TE, Wu S, Onar-Thomas A, et al. Hypogonadism After Treatment for Medulloblastoma: Results From the SJMB03 Trial of Risk-Adapted Radiation Therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116(3): 569–578.
- [35] Uday S, Murray RD, Picton S, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 2015, 83(5): 663–670.
- [36] Carballo Cuello CM, De Jesus O, Hypothalamic Hamartoma, Stat Pearls, Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Orlando De Jesus declares no relevant financial relationships with ineligible companies, 2023.
- [37] Alomari SO, Houshiemy MNE, Bsat S, et al. Hypothalamic hamartomas: A comprehensive review of the literature – Part 1: Neurobiological features, clinical presentations and advancements in diagnostic tools [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 197: 106076.
- [38] Sommer B, Schlaffer SM, Coras R, et al. Intraoperative use of high-field MRI in hypothalamic hamartomas associated with epilepsy: clinico-pathological presentation of five adult patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156(10): 1865–1878.
- [39] Karmarkar VS, Deopujari CE. Sellar Pathologies Mimicking Pituitary Tumors[J]. *Neurol India*, 2020, 68(Supplement): S154–S160.
- [40] Ratha V, Patil S, Karmarkar VS, et al. Surgical Management of Rathke Cleft Cysts[J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 276–284.
- [41] Fujii M, Nakagawa A, Tachibana O, et al. Anterior pituitary function in Rathke's cleft cysts versus nonfunctioning pituitary adenomas[J]. *Endocr J*, 2021, 68(8): 943–952.
- [42] Ito M, Matsuda K, Kuge A, et al. [Treatment of Rathke's Cleft Cyst: Technical Note for Preservation of Pituitary Function] [J]. *No Shinkei Geka*, 2018, 46(4): 313–317.
- [43] Kalyvas A, Milesi M, Leite M, et al. Endoscopic Treatment of Sellar Arachnoid Cysts via a Simple Cyst-Opening Technique: Long-Term Outcomes From a Single Center[J]. *World Neurosurg*, 2022, 161: e625–e634.
- [44] Yuce O, Doger E, Celik N, et al. Extensive middle cranial fossa arachnoid cysts and different clinical presentation in two patients[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014, 6(3): 174–176.

(责任编辑:唐秋姗)