

## 颅咽管瘤的复发危险因素概况分析

田利华, 钟历勇

(首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科, 北京 100050)

**【摘要】**颅咽管瘤(craniopharyngioma, CP)是一种慢性疾病,目前正在发展成为一种以控制疾病和提高生存质量为目标的多模式治疗方法,因此患者需要由经验丰富的多学科团队进行终身持续随访观察。在长期随访过程中,肿瘤复发是CP的一个常见特征,复发导致患者生存质量下降,故明确CP肿瘤复发危险因素至关重要。本文从多方面、多因素进行总结,以期综合性分析CP复发高危因素,为进一步探索并预测复发风险提供依据。

**【关键词】**颅咽管瘤;复发;危险因素

**【中图分类号】**R584

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-02-26

## Risk factors for the recurrence of craniopharyngioma

Tian Lihua, Zhong Liyong

(Department of Endocrinology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University)

**【Abstract】**Craniopharyngioma (CP) is a chronic disease, and at present, multimodality therapy with the goals of controlling CP and improving quality of life is becoming the main treatment method for this disease. Long-term follow-up has shown that tumor recurrence is a common feature of CP and can lead to the reduction in quality of life, and therefore, it is of great importance to identify the risk factors for the recurrence of CP. This article summarizes the high-risk factors for CP recurrence from multiple aspects and factors, in order to provide a basis for further exploring and predicting the risk of recurrence.

**【Key words】**craniopharyngioma; recurrence; risk factor

颅咽管瘤(craniopharyngioma, CP)是一种组织学良性(WHO I级),但临床上多呈侵袭性生长的病变,常侵犯鞍上或鞍内鞍上,或上突于第三脑室。肿瘤通过内陷而不是浸润的方式破坏垂体、下丘脑及周围脑组织<sup>[1]</sup>,肿瘤占位效应以及神经外科手术后可能出现与下丘脑/垂体缺陷、视力障碍、颅内压增高相关的临床症状,伴有神经内分泌功能异常<sup>[2]</sup>。CP病理上分为<sup>[3]</sup>:造釉上皮型(adamantinomatous craniopharyngioma, aCP),此型发病高峰年龄呈现双峰现象,5~15岁的儿童期发病(childhood onset-craniopharyngioma, CO-CP)者与45~60岁的成年人发病(adult onset-craniopharyngioma, AO-CP)者,以及鳞状乳头细胞型(papillary Craniopharyngioma, pCP),此型多见于AO-CP者。

CP被视为一种慢性疾病,尽管CP在组织学上为良性,但肿瘤细胞发生胶质增生、炎症反应<sup>[1]</sup>,导致其不可预测的生物学行为特征,以及与紧邻重要器官的复杂解剖关系,在

疾病的进一步发展过程中,肿瘤复发是CP的一个常见特征。迄今为止,CP复发因素的相对危险度仍不清楚。临床上把CP初次手术切除后影像学上再次出现肿瘤或残留肿瘤增大称为临床复发性CP。包含2种情况:全切除(术后MR扫描未见肿瘤残留者)后的复发;部分切除或大部切除后的再生长。复发者的生存率明显低于未复发者,复发者围术期死亡率明显高于初次手术的围术期死亡率<sup>[4]</sup>;复发和(或)复发术后CP患者的神经心理缺陷更为严重<sup>[5]</sup>。

CP的复发因素是多重危险因素的叠加,可能与CP患者的遗传背景、肿瘤组织学、分子病因的不同,以及治疗方式等因素相互作用有关。本文从人口学特征、初诊临床表现、肿瘤影像学特征、病理类型、分子病因学以及治疗手段六部分进行总结及分析,以期综合性地阐述现阶段诸多研究中发现的CP复发高危因素,为进一步探索并预测复发风险提供依据。

## 1 人口学特征与复发

## 1.1 性别

大多数研究发现,在原发性或复发性CP患者中,性别之间没有差异,性别差异亦与复发没有相关性<sup>[4,6]</sup>。

## 1.2 发病年龄

aCP通常发生在儿童期,在成年期出现第2个高峰;而

作者简介:田利华,Email:tianlechu@163.com,

研究方向:内分泌学相关疾病。

通信作者:钟历勇,Email:zhongliyong@126.com。

基金项目:北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究资助项目(编号:Z121107001012020)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1733.034

(2023-10-07)

pCP 几乎只发生在成人<sup>[7]</sup>。既往研究发现,与 AO-CP 患者相比,CO-CP 患者的肿瘤复发风险明显升高<sup>[8-9]</sup>。对 CO-CP 患者的研究于 20 世纪 90 年代提出<sup>[10]</sup>,诊断年龄<5 岁是复发的有力预测因子;近年来的研究提出,诊断年龄<10 岁的患儿复发率明显增高<sup>[11]</sup>。这些研究均未以病理类型分类,而以发病年龄进行分类。

## 2 初诊临床表现与复发

CP 初诊(术前)时可因肿瘤占位效应而产生多种非特异性的临床表现,主要以颅内压增高(如恶心和头痛)、视力/视野障碍以及下丘脑-垂体功能低下(如肥胖、生长迟缓、内分泌功能低下)为主。研究表明,初诊(术前)时伴有颅内压增高等症状与复发显著相关<sup>[11]</sup>,出现严重的下丘脑功能障碍与显著预后不良有关<sup>[12]</sup>。

## 3 肿瘤影像学特征与复发

CP 肿瘤在 MRI/CT 影像学表现上具有异质性。准确的术前 MRI/CT 评估对于预测 CP 肿瘤的大小、质地、部位,是否存在钙化、脑积水很重要,通过这些影像学特征,可制定治疗策略。而这些 MRI/CT 影像学特征亦与复发有相关性。

### 3.1 肿瘤大小

较早的研究发现,肿瘤大小与复发率呈显著正相关<sup>[10]</sup>;巨大肿瘤(肿瘤直径 $\geq 5$  cm)的 CO-CP 患者复发风险较高<sup>[6]</sup>。有研究描述,直径小于 2 cm 的肿瘤均未复发,而中型(肿瘤的最大直径在 2~4 cm)、大型(肿瘤的最大直径 $> 5$  cm)肿瘤复发的比例分别为 41% 和 44%<sup>[13]</sup>;然而,由于绝大多数肿瘤的最大直径在 2~4 cm,这种差异没有达到统计学意义。亦有不同作者的研究认为,肿瘤体积大小与复发无相关性<sup>[12]</sup>,术后复发与术前下丘脑功能障碍及术后必要的放疗相关。

### 3.2 肿瘤质地

CP 肿瘤质地可分为囊性、实性与囊实性。目前的研究结果显示,肿瘤的囊性组织是影响外科手术成功的不良预后因素<sup>[8]</sup>;单纯对囊性组织进行减压的长期成功率很低<sup>[14]</sup>。

### 3.3 肿瘤部位

研究发现<sup>[8,11,15]</sup>,鞍内生长的肿瘤患者复发率较高,分析其原因可能与肿瘤侵袭性生长与周围之间的粘连更广泛,这些粘连阻碍了根治性切除,而易于复发。国外学者认为,交叉前 CP 肿瘤的复发率明显低于交叉后者<sup>[16]</sup>。我国学者采用基于肿瘤起源的 QST 分类系统将肿瘤分为 3 种类型:鞍下 CPs(Q-CPs)、CPs(S-CPs)和结节部 CPs(T-CPs),对 315 例患者进行术后回顾性分析,发现 Q-CPs 肿瘤,其使用经蝶手术的复发率显著降低<sup>[17]</sup>。

### 3.4 钙化

aCP 型肿瘤中钙化发生率高达 80%<sup>[7]</sup>,钙化的存在对于其他鞍区块块的鉴别诊断和切除术后小残留的检测(MRI 无法检测到)很重要。而肿瘤复发与钙化无相关性<sup>[18]</sup>。

### 3.5 脑积水

轻微出血进入脑脊液是 CP 患者发生非阻塞性脑积水的可能机制<sup>[19]</sup>。与 AO-CP 相比,脑积水、下丘脑和(或)第三脑

室受累在 CO-CP 中更为常见<sup>[20]</sup>,脑积水可预测术中及术后脑脊液漏<sup>[21]</sup>,严重脑积水亦是预后不良的一个重要预测因素<sup>[22]</sup>。一项对 CO-CP 的研究结果显示<sup>[12]</sup>,53% 的患者存在脑积水,脑积水与复发之间没有关系。另有研究对 CO-CP 首次手术后的 1.5~19.2 年进行了 MRI 随访,用 EI 值(EI 值=前角最大宽度/颅骨内最大宽度 $\times 100\%$ )对脑积水进行分级,其中 EI $> 55\%$  被认为严重脑积水,结果显示存在严重脑积水的 CO-CP 患者复发风险较高<sup>[10]</sup>。研究结果不一致,可能与未对脑积水进行分级相关。

## 4 病理类型与复发

aCP 型是儿童鞍区最常见的肿瘤<sup>[23]</sup>,肿瘤细胞生长活跃,多伴有钙化,且易与周围组织发生强烈的粘连,导致手术切除困难<sup>[7]</sup>;pCP 多为实体性肿瘤,成人多见<sup>[24]</sup>。研究发现 CP 肿瘤病理类型与复发的关系仍不清楚。

## 5 分子病因学与复发

了解 CP 的分子病因学变化或潜在参与 CP 生物学行为的生物标志物,可能有助于预测复发因素,对改善 CP 患者的预后深远的临床意义。CP 的发病机制理论涉及“胚胎发生论”与“化生论”<sup>[25]</sup>。“胚胎发生论”认为,在垂体前叶发育过程中,颅咽管和(或)Rathke 囊的残存上皮细胞分化形成肿瘤,这一机制可能促进了儿童中最常见的 aCP 型的形成。“化生论”认为,腺垂体的层状鳞状上皮残基上皮化生发育,可能与导致成人 pCP 型有关。另有一些可能相互关联的病程进展在 CP 的发生发展过程中伴随<sup>[26]</sup>,如细胞凋亡紊乱引起的细胞增殖-抗凋亡机制的激活和(或)生长因子敏感性的紊乱;细胞发育不良;肿瘤细胞获得导致局部侵袭性生长的特性;新生血管-肿瘤中血管肿瘤的形成,导致肿瘤生长等。

### 5.1 BRAF V600 突变和 CTNNB1 基因突变

aCP 型和 pCP 型在基因学上都是不同的<sup>[27-28]</sup>。70%~95% 以上的 aCP 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;细胞胞浆或细胞核中  $\beta$ -catenin 的积累刺激肿瘤细胞增殖,抑制细胞凋亡<sup>[7]</sup>。pCP 可能是由于残存于结节漏斗部的 Rathke 囊的上皮细胞鳞状化生导致,81%~95% 以上的 pCP 中存在 BRAF V600 突变<sup>[6-7]</sup>。目前也有研究者发现,CP 患者同时存在 BRAF V600 突变和 CTNNB1 基因突变<sup>[11]</sup>。

### 5.2 Ki-67 蛋白

Ki-67 蛋白是细胞增殖的标志物,Ki-67 标记指数用于评估肿瘤性质和侵袭<sup>[29-31]</sup>;Ki-67 标记指数的“阈值”水平为 3%,超过这个水平,肿瘤增殖能力增强。单克隆抗体 MIB-1 用于检测 Ki-67 抗原<sup>[29]</sup>,MIB-1 标记指数的“阈值”水平为 7%,超过这个水平,肿瘤复发的风险显著增加。亦有不同的研究结果<sup>[32]</sup>,肿瘤标本中检测 Ki-67 的表达,与原发肿瘤相比,复发性肿瘤中 Ki-67 的值趋于更高,但无统计学差异,由此提出增殖指数 Ki-67 不是颅咽管瘤复发的可靠预后因素。研究结果不同可能有三方面的原因:①患者群体异质,

包括儿童、成人或病例数;②CP的各种组织病理学变异以及实验室间的变异性;③不同的随访时间。因此仍需要进一步的研究,以及通过制定标准化的临床随访规则以确定CP复发的不同预后因素。

### 5.3 其他因素

在复发性CP的组织样本中发现了一些表达不同的细胞分子,这些分子被认为是肿瘤更具侵袭性的标志物,这些研究集中于21世纪初。64%的复发性CP肿瘤中检测到CK8/CK18/CK19的表达<sup>[33]</sup>。复发性CP中组织蛋白酶D水平升高,而组织蛋白酶K水平降低<sup>[34]</sup>。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)表达与复发性CP的风险相关,复发快的CP细胞MIF水平明显低于复发慢的肿瘤细胞<sup>[35-36]</sup>。CP复发患者中,趋化因子CXCL12/CXCR4被激活,CXCR4/CXCL12高表达<sup>[37]</sup>,激活的CXCL12/CXCR4信号通路上调基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[38]</sup>。有人提出维甲酸受体 $\beta$ 及 $\gamma$ <sup>[39]</sup>、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)与MMP-9<sup>[40]</sup>、骨桥蛋白<sup>[41]</sup>、微小染色体维持蛋白6(microchromosome maintenance protein 6, MCM6)蛋白与DNA拓扑异构酶II $\alpha$ <sup>[42]</sup>、CD166<sup>[43]</sup>、SOX9<sup>[44]</sup>、缺氧诱导因子1 $\alpha$ (Hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ )<sup>[45]</sup>等分子在复发CP者中表达异常。尽管有如此多的因素,但除Ki-67外,没有一种与肿瘤复发风险有很强的相关性,也没有一种与特定的肿瘤类型有关,缺乏系统性和连续性,尚不能为临床提供有效支撑。最近发现的癌细胞有丝分裂活性的免疫标记物磷酸组蛋白H3(phosphohistone-H3, pHH3)<sup>[46-47]</sup>,应用有丝分裂标志物抗pHH3抗体检测有丝分裂指数对乳腺癌、黑色素瘤和脑膜瘤的预后具有重要价值;更重要的是,pHH3增殖指数的解释比Ki-67更客观,速度也更快。然而这些因子是否可预测CP复发,仍需进一步的研究。

## 6 治疗方式与复发

目前的治疗手段有神经外科手术、放射治疗、囊内近距离放、化疗、干扰素治疗、囊性引流等<sup>[3,18]</sup>。治疗方式的选择反映了肿瘤的位置、复杂性和邻近结构的累及,也反映了治疗方式与复发因素的高度异质性,见表1。

### 6.1 手术治疗

神经外科手术是CP的首选治疗方法,手术可能达到完全切除、部分切除或活检等目的,通常取决于病变的大小、位置和生长潜能以及肿瘤与周围神经血管结构之间的特殊关系。手术治疗与复发的关系较为复杂。

首次手术时完全切除被认为是预防肿瘤复发的治疗选

择<sup>[13,18,48]</sup>,但首次手术后肿瘤残留也是公认的预测复发的危险因素<sup>[13]</sup>。多变量Cox分析表明,肿瘤复发的风险与在基线MRI上发现残留病变相关<sup>[49]</sup>。文献报道有54%~95%的CP患者可达到CP肿瘤全切<sup>[50]</sup>;值得注意的是,即使在肿瘤全切的CP患者中仍有17%~35.7%的复发率<sup>[9,11,51]</sup>,其中CO-CP复发率为36.7%~43.9%,AO-CP复发率为14%~30.2%<sup>[11,52]</sup>。

单纯肿瘤次全切除的CP患者复发率明显高于CP肿瘤全切治疗与次全切除联合放疗治疗<sup>[53-54]</sup>。对CO-CP的研究发现,经全切除和次全切除联合放疗的治疗方式在5年无进展生存率(progression-free survival rate, PFSR)方面不存在差异,2种治疗方法对肿瘤复发的影响相似<sup>[55]</sup>。

尽管影响肿瘤全切的因素有很多,如年龄、肿瘤的体积和位置、有无垂体或下丘脑功能受损的临床症状、是否是二次手术等,但不能完全切除的原因多为肿瘤体积较大,与周围组织(动脉、海绵窦、第三脑室底)粘连/融合以及手术者的临床实践经验的差异等。

多次手术史的结局往往表现为肿瘤全切率低、围手术期死亡率增加、下丘脑-垂体功能受损严重,肿瘤复发率增加<sup>[9]</sup>。对于复发患者而言,因先前手术或放疗而留下的痕迹降低了再次手术成功切除的可能性,因此建议多次手术复发者应考虑放射治疗方案<sup>[56-57]</sup>。

### 6.2 放射治疗

多变量Cox分析表明,肿瘤复发的风险与未进行放射治疗相关<sup>[49]</sup>;放射治疗对复发有保护作用<sup>[4,6,9]</sup>,放射治疗的10年PFSR为90%<sup>[7]</sup>,放射治疗在预防肿瘤进展和复发方面是有效的<sup>[58-59]</sup>。然而放射治疗增加了恶性脑肿瘤和脑膜瘤的风险,尤其是在年轻人(30岁以前)接受放射治疗<sup>[9]</sup>;放射治疗年龄越小,发生恶性脑肿瘤和脑膜瘤的风险越高<sup>[60]</sup>。因此,放射治疗应更加谨慎,密切随访对于早期发现放射治疗患者的肿瘤复发至关重要。

### 6.3 囊性引流

一项研究显示囊性引流与复发相关<sup>[7]</sup>,经囊肿抽吸治疗的CP患者的无复发/进展生存率明显降低<sup>[14,20]</sup>。

### 6.4 靶向治疗药物

近年来,基因组和分子生物学的进步极大地加速了对CP发病机制的理解,新的靶向治疗药物BRAF抑制剂在已经确定的BRAF突变存在的pCP患者中得到了应用<sup>[7]</sup>:达拉非尼(150 mg,口服,每日2次)和曲美替尼(2 mg,口服,每日2次),在35 d后可使肿瘤容积减少85%;维穆拉非尼(960 mg,口服,每日2次)持续3个月后肿瘤体积显著减少,但在停止治疗后6周内肿瘤复发。这类型药物的使用可使pCP肿瘤明显缩小<sup>[61]</sup>,但其远期疗效仍需进一步研究与评价。

表1 治疗手段与复发的相关性

治疗手段	手术 治疗	放射 治疗	囊性 引流	靶向治疗 药物	随访 时间	靶腺激素替代治疗				
						糖皮质激素	左甲状腺素	抗利尿激素	重组人生长激素	性激素
相关性	是	是	是	是	是	否	否	否	不清	不清



## 6.5 随访时间

即使没有明显的残余肿瘤,首次治疗后 CP 复发通常发生在术后 2~5 年<sup>[11,18,53]</sup>。CO-CP 第一次平均复发时间为 56 (24,171) 个月;AO-CP 第一次平均复发时间在 52.8 (24,75) 个月<sup>[52]</sup>。大部分复发的患者再次复发的时间大约在重复手术后的前 3 年内,表明再次复发的时间比第一次复发的时间短<sup>[62]</sup>。文献报道 1 例患者病程长达 19 年后复发<sup>[11]</sup>,亦有最长病程达 36 年后复发<sup>[53]</sup>。目前有研究者建议<sup>[63]</sup>,在 CO-CP 患者中可根据肿瘤复发/进展的规律形成术后 MRI 监测管理策略,将潜在减少医疗成本及患者及其家人的心理负担。

## 6.6 靶腺激素替代治疗

肿瘤占位效应和(或)肿瘤治疗导致下丘脑-垂体功能受损是 CP 常见的并发症。下丘脑功能障碍、腺垂体功能减退和中枢性尿崩症的发生风险均可能随着肿瘤切除程度的增加而增加。大多数 CP 患者会发生垂体功能减退症,既往文献报道,54%~100% 的 CP 患者至少有 3 种垂体激素缺乏<sup>[64]</sup>。CP 患者需长期靶腺激素替代治疗,终身内分泌科随访。

外源性糖皮质激素、甲状腺素以及抗利尿激素的替代治疗已经达成共识,对 CP 的复发无任何影响。

对 CO-CP 患者而言,生长激素(growth hormone, GH)对他们的健康成长和发育是重要的,但它的使用仍然存在争议。众所周知,GH 具有促分裂和抗凋亡作用,长期的 GH 替代是否会增加术后 CP 复发的风险性,这个问题一直受到关注。2016 年美国 1 项研究对 739 例 CO-CP 患者(低 GH 水平),予以重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗;要求患者颅内病变处于非活动状态(无临床或影像学进展),所有患者在接受 rhGH 治疗前必须完成为期 12 个月的抗肿瘤治疗;随访时间为 4.3 (0.7,6.4) 年,有 50 例(6.8%)复发,其中 9 岁以下的患者较 9~13 岁和 13 岁以上复发风险高;且在 rhGH 治疗后的随访中发现,随着随访时间的延长,所有年龄组复发风险均增高<sup>[65]</sup>。亦有不同的研究表明,GH 替代是安全的,长期的 GH 替代对 CP 患者不促进肿瘤复发。2012 年发表的瑞典的一项病例对照研究对 56 例接受 rhGH 治疗的 CP 患者(GHRT 组,诊断时平均年龄(25±16)岁)和 70 例未接受 rhGH 治疗的 CP 患者(对照组)进行随访。根据年龄将血清胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)水平维持在正常参考值内而进行 rhGH 剂量滴定;观察结束时入组患者的平均 rhGH 剂量:男性为(0.45±0.12) mg/d,女性为(0.72±0.44) mg/d。GHRT 组的平均观察期为(13.6±5.0)年;结果显示整个人群 10 年 PFSR 为 72%,GHRT 组 10 年 PFSR 为 85%,对照组为 65%;提示长期 rhGH 治疗不影响 CP 患者的 PFSR<sup>[66]</sup>。2006 年发表的一项英国研究<sup>[67]</sup>,对 32 例(22 例男性/10 例女性)接受 rhGH 治疗的 CP 患者和 53 例(30 例男/23 例女性)未接受 rhGH 治疗的 CP 患者进行了(10.8±9.2)年的随访观察,接受 rhGH 的平均时间为(6.3±4.6)年,其中 21 例在儿童期开始(其中 13 例在达到成人剂量后继续),11 例在成年期开始,从原发肿瘤治疗到开始 rhGH 治疗的中位时间为 1 (0,33.8) 年,72% 的受试者在肿瘤治疗后的 1.5 年内开始使用 rhGH。儿童标准剂量为 12~20 IU/(m<sup>2</sup>·周),成人接受剂量滴定法,根据年龄将 IGF-I 水平维持在正常参考值内剂量范围为 0.3~2 IU/d(0.1~

0.7 mg/d)。观察期间,4 例接受 rhGH 治疗的患者和 22 例未接受 rhGH 治疗的患者肿瘤复发。在校正肿瘤诊断时的性别、年龄和肿瘤治疗类型后,rhGH 治疗并不是复发的显著独立预测因素。这些研究结果提示临床医生可根据 CP 患者潜在疾病对 rhGH 治疗的安全性和有效性进行更详细的评估和比较。

对于垂体功能低下的 CO-CP 患者,长期性激素替代治疗是必须的,在激素替代治疗之前应先行激发性试验。我国的指南提出<sup>[68]</sup>,应该在女童 12~13 岁,男童 14~15 岁开始少量性激素补充。目前尚无性激素替代治疗与 CP 肿瘤复发的相关研究报道。

## 7 总结并展望

CP 的治疗目标是:减少疾病和(或)治疗相关的并发症(内分泌、视觉、下丘脑、神经行为和认知)的发病率,预防复发,提高生存率,提高生活质量。CP 肿瘤复发是一个必须通过多种方法来控制和预防的事件。当为 CP 患者制定治疗方案时,对复发因素的了解是非常重要的,采用不同的综合治疗方法,以实现 CP 患者长期的并最终维持良好的生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] Qi ST. Understanding treatment options in craniopharyngioma better[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):28.
- [2] Guo Y, Wang YG, Ni M, et al. Comparative evaluation of neuroendocrine dysfunction in children with craniopharyngiomas before and after mass effects are removed[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(2):127-133.
- [3] Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):75.
- [4] Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up[J]. Clin Endocrinol, 2005, 62(4):397-409.
- [5] 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.
- [6] Bülow B, Attewell R, Hagmar L, et al. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(11):3897-3904.
- [7] Kaltsas GA, Kolomodi D, Randeva H, et al. Nonneuroendocrine neoplasms of the pituitary region[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(8):3108-3123.
- [8] Šteňo J, Bízík I, Šteňo A, et al. Recurrent craniopharyngiomas in children and adults: long-term recurrence rate and management[J]. Acta Neurochir, 2014, 156(1):113-122.
- [9] Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P, et al. Relative risks of contributing factors to morbidity and mortality in adults with craniopharyngioma on growth hormone replacement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(2):768-777.
- [10] de Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, et al. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be pre-

dicted?[J]. J Neurosurg, 1996, 85(1): 73–81.

[11] Gautier A, Godbout A, Groshen C, et al. Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: a systematic analysis of 171 patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1258–1267.

[12] Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement[J]. J Neurosurg, 2007, 106(1 Suppl): 3–12.

[13] Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, et al. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome[J]. Neurosurgery, 1994, 35(6): 1001–1010.

[14] Klimo P Jr, Venable GT, Boop FA, et al. Recurrent craniopharyngioma after conformal radiation in children and the burden of treatment [J]. J Neurosurg Pediatr, 2015, 15(5): 499–505.

[15] 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.

[16] Sands SA, Milner JS, Goldberg J, et al. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma[J]. J Neurosurg, 2005, 103(4 Suppl): 302–311.

[17] 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, 5: 1–12.

[18] Jo KW, Shin HJ, Kong DS, et al. Treatment outcomes of pediatric craniopharyngioma: a 15-year retrospective review of 35 cases[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2012, 52(1): 37–41.

[19] Shoji T, Kawaguchi T, Ogawa Y, et al. Continuous minor bleeding from tumor surface in patients with craniopharyngiomas: case series of nonobstructive *Hydrocephalus*[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2018, 79(5): 436–441.

[20] Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JAMJL, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(6): 755–767.

[21] Patel PN, Stafford AM, Patrinely JR, et al. Risk factors for intraoperative and postoperative cerebrospinal fluid leaks in endoscopic transphenoidal sellar surgery[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 158(5): 952–960.

[22] Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Excess morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma: a hospital-based retrospective cohort study[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): 93–102.

[23] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803–820.

[24] Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma[J]. J Neurosurg, 1998, 89(4): 547–551.

[25] Larkin SJ, Ansoorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas[J]. Pituitary, 2013, 16(1): 9–17.

[26] Kutin MA, Rotin DL, Shishkina LV, et al. Biology of the craniopharyngioma[J]. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko, 2013, 77(1): 53–60.

[27] 冯英, 钟历勇. 颅咽管瘤的分子病因学分型与临床意义[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(22): 1753–1755.

Feng Y, Zhong LY. Molecular etiology classification and clinical significance of craniopharyngioma[J]. Natl Med J China, 2017, 97(22): 1753–

1755.

[28] Apps JR, Carreno G, Gonzalez-Meljem JM, et al. Tumour compartment transcriptomics demonstrates the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target[J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(5): 757–777.

[29] 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.

[30] Losa M, Vimercati A, Acerno S, et al. Correlation between clinical characteristics and proliferative activity in patients with craniopharyngioma[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(6): 889–892.

[31] Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2017: 11–63.

[32] Moszczyńska E, Prokop-Piotrkowska M, Bogusz-Wójcik A, et al. Ki-67 as a prognostic factor of craniopharyngioma's recurrence in paediatric population[J]. Childs Nerv Syst, 2020, 36(7): 1461–1469.

[33] Xin W, Rubin MA, McKeever PE. Differential expression of cytokeratins 8 and 20 distinguishes craniopharyngioma from Rathke cleft cyst [J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126(10): 1174–1178.

[34] Lubansu A, Ruchoux MM, Brotchi J, et al. Cathepsin B, D and K expression in adamantinomatous craniopharyngiomas relates to their levels of differentiation as determined by the patterns of retinoic acid receptor expression[J]. Histopathology, 2003, 43(6): 563–572.

[35] 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.

[36] 刘志忠, 丁秀荣, 袁宝军, 等. 颅咽管瘤患儿血清 IL-6、IL-8、MIP-1 $\alpha$  含量变化及其意义探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(1): 78–80.

Liu ZZ, Ding XR, Yuan BJ, et al. Survey of the serum IL-6, IL-8, MIP-1 $\alpha$  concentration in children with craniopharyngioma[J]. Chin J Immunol, 2012, 28(1): 78–80.

[37] Gong J, Zhang HL, Xing SS, et al. High expression levels of CXCL12 and CXCR4 predict recurrence of adamantinomatous craniopharyngiomas in children[J]. Cancer Biomark, 2014, 14(4): 241–251.

[38] 刘文庆, 宫剑, 甲戈, 等. 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 与造釉型颅咽管瘤侵袭、复发的相关性研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17(5): 289–292.

Liu WQ, Gong J, Jia G, et al. Research on the correlativity of expressions of CXCL12 and CXCR4 with the invasiveness and recurrence of adamantinomatous craniopharyngiomas[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2012, 17(5): 289–292.

[39] Lefranc F, Chevalier C, Vinchon M, et al. Characterization of the levels of expression of retinoic acid receptors, galectin-3, macrophage migration inhibiting factor, and p53 in 51 adamantinomatous craniopharyngiomas[J]. J Neurosurg, 2003, 98(1): 145–153.

[40] Xia ZQ, Liu WQ, Li SD, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9, type IV collagen and vascular endothelial growth factor in adamantinomatous craniopharyngioma[J]. Neurochem Res, 2011, 36(12): 2346–2351.

[41] Yan XR, Kang DZ, Pan J, et al. Osteoblastic differentiation and cell calcification of adamantinomatous craniopharyngioma induced by bone morphogenetic protein-2[J]. Cancer Biomark, 2017, 18(2): 191–

- 198.
- [42] Xu JG, Zhang SZ, You C, et al. Expression of human MCM6 and DNA Topo II alpha in craniopharyngiomas and its correlation with recurrence of the tumor[J]. J Neurooncol, 2007, 83(2): 183–189.
- [43] Guadagno E, de Divitiis O, Solari D, et al. Can recurrences be predicted in craniopharyngiomas?  $\beta$ -catenin coexisting with stem cells markers and p-ATM in a clinicopathologic study of 45 cases[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 1–11.
- [44] Chang CV, Araujo RV, Santos Cirqueira C, et al. Differential expression of stem cell markers in human adamantinomatous craniopharyngioma and pituitary adenoma[J]. Neuroendocrinology, 2016, 104(2): 183–193.
- [45] Liu H, Liu ZY, Li J, et al. Relative quantitative expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  messenger ribonucleic acid in recurrent craniopharyngiomas[J]. Neurol India, 2014, 62(1): 53–56.
- [46] Ohashi R, Namimatsu S, Sakatani T, et al. Prognostic utility of atypical mitoses in patients with breast cancer: a comparative study with Ki-67 and phosphohistone H3[J]. J Surg Oncol, 2018, 118(3): 557–567.
- [47] Hao QA, Dai C, Deng YJ, et al. Pooling analysis on prognostic value of PHH<sub>3</sub> expression in cancer patients[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 2279–2288.
- [48] Flitsch J, Aberle J, Burkhardt T. Surgery for pediatric craniopharyngiomas: is less more?[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(1/2): 27–33.
- [49] Losa M, Castellino L, Pagnano A, et al. Growth Hormone Therapy does not increase the risk of Craniopharyngioma and Nonfunctioning Pituitary Adenoma Recurrence[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): dgaa089.
- [50] Okada T, Fujitsu K, Ichikawa T, et al. Radical resection of craniopharyngioma: discussions based on long-term clinical course and histopathology of the dissection plane[J]. Asian J Neurosurg, 2018, 13(3): 640–646.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Tan TSE, Patel L, Gopal-Kothandapani JS, et al. The neuroendocrine sequelae of paediatric craniopharyngioma: a 40-year meta-data analysis of 185 cases from three UK centres[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(3): 359–369.
- [55] Ravindra VM, Okcu MF, Ruggieri L, et al. Comparison of multimodal surgical and radiation treatment methods for pediatric craniopharyngioma: long-term analysis of progression-free survival and morbidity[J]. J Neurosurg Pediatr, 2021: 1–8.
- [56] Müller HL. Craniopharyngioma[J]. Endocr Rev, 2014, 35(3): 513–543.
- [57] Lu YT, Qi ST, Peng JX, et al. Malignant transformation of craniopharyngioma in an infradiaphragmatic case[J]. Chin Med J, 2014, 127(17): 3187–3188.
- [58] Müller HL, Merchant TE, Puget S, et al. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(5): 299–312.
- [59] Yu X, Christ SM, Liu R, et al. Evaluation of long-term outcomes and toxicity after stereotactic phosphorus-32-based intracavitary brachytherapy in patients with cystic craniopharyngioma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 111(3): 773–784.
- [60] Burman P, van Beek AP, Biller BMK, et al. Radiotherapy, especially at young age, increases the risk for *de novo* brain tumors in patients treated for pituitary/sellar lesions[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 1051–1058.
- [61] Khaddour K, Chicoine MR, Huang JY, et al. Successful use of BRAF/MEK inhibitors as a neoadjuvant approach in the definitive treatment of papillary craniopharyngioma[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(12): 1590–1595.
- [62] Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Tsunoda S, et al. The spectrum of malignancy in craniopharyngioma[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(7): 1020–1028.
- [63] Fouda MA, Day EL, Staffa SJ, et al. Postoperative MR imaging surveillance of pediatric craniopharyngioma: new institutional guidelines[J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(3): 853–861.
- [64] Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, et al. Craniopharyngiomas[J]. Endocr Rev, 2006, 27(4): 371–397.
- [65] Smith TR, Cote DJ, Jane JA Jr, et al. Physiological growth hormone replacement and rate of recurrence of craniopharyngioma: the Genentech National Cooperative Growth Study[J]. J Neurosurg Pediatr, 2016, 18(4): 408–412.
- [66] Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(6): 1061–1068.
- [67] Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma[J]. Clin Endocrinol, 2006, 64(5): 556–560.
- [68] 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.
- Pediatric neurosurgery Group of neurosurgery Branch of Chinese Medical Association, Compiling Committee of Expert Consensus on Craniopharyngioma Treatment(2016). Expert consensus on craniopharyngioma treatment(2016)[J]. Natl Med J China, 2017, 97(17): 1283–1289.

(责任编辑:唐秋娟)