

复发颅咽管瘤的诊疗进展

尹 钦, 刘 忆, 杨 刚*

重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

颅咽管瘤虽然在组织学上展现出良性特征, 然而, 由于其生长位置极为特殊, 紧邻众多关键的神经和内分泌结构, 导致其治疗效果常常未能达到预期, 复发率居高不下, 成为了神经外科领域内亟待解决的一大挑战。其复发机制错综复杂, 深受多种因素影响, 其中, 手术过程中是否能够实现全切、肿瘤的病理学类型以及术后是否采取了有效的辅助治疗措施, 均扮演着至关重要的角色。针对复发性颅咽管瘤, 目前的治疗方法主要包括外科手术、放射治疗和化疗等。本文系统综述复发颅咽管瘤的复发原因分析、影像诊断、治疗策略。

关键词

复发颅咽管瘤, 复发病因分析, 手术治疗, 放射治疗, 靶向治疗

Advances in the Diagnosis and Treatment of Recurrent Craniopharyngioma

Qin Yin, Yi Liu, Gang Yang*

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Despite exhibiting histologically benign characteristics, craniopharyngiomas pose significant clinical challenges in neurosurgical practice owing to their critical anatomical proximity to vital neuro-endocrine structures, frequently resulting in suboptimal therapeutic outcomes and persistently high recurrence rates. The pathogenesis of tumor recurrence involves multifactorial determinants, with gross total resection (GTR) during primary surgery, histopathological subtypes, and implementation of postoperative adjuvant therapies serving as pivotal prognostic modifiers. Current therapeutic modalities for recurrent craniopharyngioma encompass surgical reintervention, radiotherapy (RT),

*通讯作者。

文章引用: 尹钦, 刘忆, 杨刚. 复发颅咽管瘤的诊疗进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 365-370.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42185

and chemotherapy (CT). This article systematically reviews the etiologic analysis of recurrence, radiographic diagnostics, and evolving therapeutic approaches for recurrent craniopharyngioma.

Keywords

Recurrent Craniopharyngioma, Etiopathological Analysis of Recurrence, Surgical Management, Radiotherapy, Targeted Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

颅咽管瘤是一种罕见的良性颅内肿瘤，但其解剖位置深藏于颅内，紧邻诸多至关重要的神经和血管结构，即使手术全切后仍存在较高的复发风险。复发颅咽管瘤的治疗一直是神经外科领域的难题，面临着巨大的挑战。针对复发的颅咽管瘤，手术切除仍然占据治疗方式的主导地位，手术目标是最大限度地切除肿瘤，缓解占位效应，同时尽可能保护下丘脑-垂体功能及视路等周围重要结构。然而，复发颅咽管瘤往往与周围组织粘连紧密，且既往手术和放疗造成的瘢痕组织进一步增加了手术难度。如何在最大化切除肿瘤的同时有效保护神经功能，是决定手术成败的核心因素，也是神经外科医生面临的最大挑战。除了手术治疗外，放射治疗、靶向治疗等辅助治疗方式也在复发颅咽管瘤的治疗中发挥着重要作用。对于无法手术切除或术后残留的肿瘤，通过放射治疗，能够显著抑制肿瘤的增殖，为患者提供更长的生存时间。近年来，随着分子生物学研究的深入，靶向治疗等新型治疗手段也为复发颅咽管瘤的治疗带来了新的希望。

2. 颅咽管瘤复发的原因分析

2.1. 手术切除范围

研究发现颅咽管瘤的复发风险与手术中对肿瘤的切除范围存在显著相关性[1]，根据 Cohen 等[2]总结现有文献报道，大体全切除可显著降低其复发率，为 17%至 36%，但受肿瘤与周围重要结构如下丘脑、视神经粘连程度限制，部分病例仅能实现次全切除，此时残留肿瘤组织复发率为 43%至 67%，即便初次手术实现了肿瘤的全切除，残留的肿瘤细胞仍可能通过浸润性生长或种植性转移等途径，在邻近组织中持续增殖。

2.2. 组织学分型

从组织学角度，颅咽管瘤可分为两种类型，成釉细胞型和乳头型。成釉细胞型颅咽管瘤侵袭性强，易与下丘脑、视神经等周围结构紧密粘连，导致手术难以全切，残留组织易复发；而鳞状乳头型肿瘤边界较清晰，与周围组织粘连较少，手术全切率更高，复发风险更低[3][4]。并且成釉细胞型常呈多结节或微囊性生长，术中易遗漏微小病灶或细胞脱落种植，即使全切后仍可能因隐匿残留复发；鳞状乳头型结构相对单一，全切后复发较少见。

2.3. 术后辅助治疗不足

针对术后存在肿瘤残留的患者，临床通常建议采用放疗或伽玛刀等辅助治疗手段，而对于实现全切

除的病例，则一般不推荐辅助治疗。有研究表明，术后联合放疗与手术全切除在减少肿瘤复发率方面具有同等的重要性[5]。与单纯次全切除相比，次全切除联合放疗已证明肿瘤复发率从 55%至 85%降低到 0 至 20% [6]。

2.4. 术后随访时间

颅咽管瘤属于 WHO I 级肿瘤，其细胞增殖活性较低，生长速度缓慢，短期内复发的可能性较小。然而，随着时间推移，复发病灶逐渐显现，因此随访时间的长短也成为影响复发率的重要因素，且复发率随随访时间的延长而显著上升。

2.5. 术后生活习惯与免疫力

术后患者若未注意休息、保养或免疫力低下，可能增加复发的风险。健康的生活方式和良好的身体状态有助于降低复发概率。

3. 诊断与评估

3.1. 影像学技术

随着磁共振成像(MRI)技术的不断进步，颅咽管瘤的术后随访监测精度显著提升，使得能够在患者出现明显临床症状之前，通过影像学检查及时发现肿瘤复发的迹象，从而为早期二次干预治疗提供重要依据。复发性颅咽管瘤在影像学上通常表现出与原发肿瘤相似的特征，主要表现为占位性病变，可能引起视交叉受压或继发性脑积水等病理改变。在 MRI 平片上，实体瘤部分和囊肿膜可能显示高变异性的 T1 信号。肿瘤在 T2 加权图像上表现为典型的低信号和高信号，这种变化是由于钙化的不均匀分布。在增强扫描中，肿瘤的实性区域通常呈现显著强化，而囊性区域则无明显强化或仅表现为边缘强化。

3.2. 内分泌及神经认知功能评估

颅咽管瘤患者需系统评估内分泌及神经认知功能。内分泌评估包括垂体前叶功能(皮质醇、ACTH、TSH、FT3/FT4、性激素、GH、IGF-I 等)及后叶功能(如 24 小时尿量、血/尿渗透压)的监测，同时需监测代谢指标(血糖、血脂、尿酸)及下丘脑相关功能(如食欲、睡眠、体温调节)，必要时采用 MMSE、MoCA 等量表评估认知功能，并定期随访调整激素替代方案。若肿瘤复发，原有症状可能加重或出现新变化，如内分泌紊乱加剧、代谢异常出现体重显著增加、视力视野障碍、颅内压升高以及神经认知功能恶化出现记忆力下降、注意力不集中，部分患者可能出现精神症状。

4. 复发颅咽管瘤的治疗

复发颅咽管瘤的治疗有多种方法，主要有再次手术切除、放射治疗、靶向与药物治疗。治疗方式选择需综合考虑肿瘤特征如大小、位置、囊性或实性成分、患者情况如年龄、全身状况、内分泌功能及神经功能、治疗目标根治性切除或缓解症状以及可选的治疗方式如手术、放疗、囊内治疗或药物治疗。

4.1. 手术治疗

手术治疗是目前主要的治疗方式，特别是在肿瘤占位效应明显或视觉功能受损的情况下，据报道，复发性颅咽管瘤再次手术的全切除率为 0%至 56%，通常低于 25%，围手术期死亡率较初次手术增加[7]，大多数外科医生普遍认为手术治疗复发性病变比原发性手术更困难。这通常是由于先前手术操作造成的蛛网膜平面的丢失，导致关键神经血管结构的瘢痕和粘连，使得解剖更加困难，重要解剖结构损伤的风险增加，可能导致严重的术后并发症。目前手术方式有显微镜下切除和神经内镜下切除两大类，其具体

手术方式的选择以更大范围地暴露肿瘤为标准。

针对复发性颅咽管瘤，显微镜下手术切除是目前的主要治疗方式，常见入路包括翼点入路、额底-前纵裂-终板入路以及纵裂-胼胝体入路等。尽管这些开颅术式已较为成熟，但仍存在一定的局限性。例如，翼点入路对位于视交叉后方或第三脑室内的大体积肿瘤暴露不足，且术中易损伤穿支血管；额底-前纵裂-终板入路可能破坏终板、胼胝体及第三脑室等正常结构，同时前交通复合体的遮挡和中线视角的限制使其不适用于偏侧生长的肿瘤；纵裂-胼胝体入路需切开第三脑室底部，可能损伤被肿瘤推移变薄的灰结节和乳头体，且术野易受前联合和穹隆柱的阻挡，若肿瘤向脚间窝生长，还需过度牵拉脑组织。应用神经内镜治疗的报道相对较少。唐斌等[8]报道了12例，其中全切除9例。钮优生等[9]报道了29例，其中全切除16例。尽管复发颅咽管瘤常与周围组织结构紧密粘连，但采用经鼻蝶扩大入路的神经内镜手术仍能提供充分的视野和操作空间，减少对脑组织的牵拉，降低了术后并发症的风险，实现肿瘤的有效切除。术中结合神经导航技术，可精准识别关键解剖标志，避免不必要的组织暴露，结合术中超声的应用有助于实时定位颈内动脉，减少术中损伤的可能性，能够显著提升手术的安全性和成功率[10]。

4.2. 放射治疗

立体定向放射外科治疗，通常使用伽玛刀，主要应用于实质性残留或复发颅咽管瘤，Lee等[11]报道了对128例术后复发颅咽管瘤行伽玛刀治疗的患者，将12.0 Gy的中位边缘剂量输送到55%的中位等剂量线，中位平均剂量为16.2 Gy，平均随访时间为随访时间为45.7个月，在最后一次随访中观察到53.9%的患者肿瘤体积减少，1.6%的患者肿瘤无明显变化。Dho等[12]报道了对35名残留或复发性颅咽管瘤患者行伽玛刀治疗，在行伽玛刀治疗后71.9个月的平均随访中未发现死亡，3年和5年无肿瘤生长分别为74.2%和63.1%，在结束伽玛刀治疗后视力或视野均无变化。立体放射治疗是残留或复发颅咽管瘤的一种可靠的治疗方式，适用于肿瘤体积较小，通常直径<3 cm的实性肿瘤，且与视神经、颈内动脉、下丘脑等关键结构尚有距离的复发颅咽管瘤患者，具备高精度、无创性、安全性高、术后恢复迅速、疗效显著以及并发症发生率低等优势[13]；但是，也存在一些不足之处，例如可能对周围正常组织造成放射性水肿或坏死，部分患者需后续脱水治疗甚至手术干预，无法快速缓解急性颅内高压或视力急剧下降等症状。

立体定向腔内放疗主要应用于囊性复发颅咽管瘤，通过精准定位，将放射性同位素注入肿瘤囊腔，利用其释放的射线直接杀伤肿瘤细胞，使囊肿壁缩小，达到减少囊液复发及缩小肿瘤的目的。常用的放射性核素包括³²P和⁹⁰Y，这类核素以纯 β 射线发射为特征，其射程和半衰期相对较短，对周围脑组织的辐射损伤较小，从而显著降低了治疗相关不良反应的发生率；然而，正是由于这些物理特性的限制，其对实性肿瘤的治疗效果较为有限。内放射治疗的主要适应症为囊性颅咽管瘤，其在囊性病变中的局部控制效果已得到广泛认可[14]-[16]。具有显著优势的微创特性避免了传统开颅手术的相关风险，这一特点使其在儿童及老年患者群体中具有独特的适用性；该技术显著缩短了术后恢复时间，提高了患者的治疗依从性；对于复发病例，可重复实施，为临床治疗提供了更大的灵活性。然而，也存在一定的局限性，须实现精准的定位和操作，以避免放射性药物渗漏或分布不均等问题的发生。

质子束疗法目前主要应用于儿童残留或复发颅咽管瘤，作为放射治疗的一种先进形式，其独特的辐射物理特性及剂量沉积模式使其在临床应用中展现出显著优势。与传统光子放疗相比，质子束通过布拉格峰效应能够在靶区内实现精确的剂量分布，同时显著降低对周围正常组织的辐射暴露。例如，在颅内肿瘤治疗中，质子束疗法可有效减少颞叶等关键结构的辐射剂量，从而降低远期神经认知功能障碍的风险。鉴于其在剂量学上的优越性，质子束疗法已被广泛应用于多种儿科肿瘤的治疗中，以确保靶区剂量的充分覆盖，同时最大限度地减少对正常组织的可避免损伤[17]。Merchant等[18]在曾对5名儿童进行了质子束治疗研究，将结果与在其机构接受光子束治疗的101名患者进行了比较。发现在肿瘤成像和生长、

血管病变、神经或视觉损伤以及内分泌功能障碍方面的结果相似，但质子束疗法与常规放疗相比，神经认知功能障碍显著减少。这表明质子束治疗展现出与常规光子放射治疗相当的疗效，且未显著增加既定辐射毒性事件的发生风险。然而，鉴于质子束治疗较高的治疗成本及现有研究的样本量限制，其在临床实践中的优先应用价值仍需通过多中心、大样本的随机对照试验进一步验证。

4.3. 靶向与药物治疗

颅咽管瘤的靶向治疗是近年来基于分子病理学研究进展而发展起来的新型治疗策略，主要针对特定分子靶点进行干预。研究发现，成釉细胞型颅咽管瘤中 Wnt/ β -catenin 信号通路被异常激活，乳头型颅咽管瘤中超过 95% 的病例存在 BRAF V600E 突变[19][20]，这为靶向治疗提供了重要依据。目前，BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂已在临床中展现出显著疗效，能够有效抑制乳头型颅咽管瘤肿瘤生长并改善患者症状，客观缓解率超过 90% [21]。此外，针对成釉细胞型颅咽管瘤的相关靶向药物的研究也在进行中。尽管靶向治疗为复发或难治性颅咽管瘤患者提供了新的希望，但其长期疗效和安全性仍需进一步大规模临床试验验证，目前尚未被纳入一线治疗方案。

颅咽管瘤的囊内治疗是一种针对囊性颅咽管瘤的微创治疗方法，主要通过向肿瘤囊腔内注射药物来减少囊液分泌并控制肿瘤生长。常用的药物包括博来霉素和干扰素，这些药物能够抑制囊壁上皮细胞的活性，从而减少囊液生成并缩小肿瘤体积。囊内治疗适用于部分复发或难以手术切除的囊性颅咽管瘤，尤其是对于囊壁较薄、体积较小的肿瘤效果较好。该方法创伤小，并发症较少，但可能需要多次治疗以达到理想效果。

复发颅咽管瘤的临床管理是一项复杂而持久的挑战。本文系统分析了其复发的关键原因，影像学技术的进步显著提升了复发病灶的早期检出率，而多模态治疗策略的优化为改善预后提供了新契机。然而，如何在根治性治疗与生存质量之间实现平衡仍是核心矛盾，尤其需警惕过度治疗导致的下丘脑损伤和终身内分泌功能障碍，笔者认为未来研究需聚焦以下方向，复发机制深度解析；治疗策略精准化，基于分子分型，制定分层治疗方案，探索靶向药物与放疗的协同效应；长期管理标准化，建立涵盖内分泌、代谢、神经认知及心理社会的多学科随访体系，开发智能化远程监测平台。实现复发颅咽管瘤的精准诊疗离不开神经外科、内分泌科、放射肿瘤科及基础研究团队的紧密协作。唯有通过多中心临床研究积累高质量证据，才能最终突破现有治疗瓶颈，为患者提供更安全、高效且人性化的全程管理方案。

参考文献

- [1] Liu, J.K., Sevak, I.A., Carmel, P.W. and Eloy, J.A. (2016) Microscopic versus Endoscopic Approaches for Craniopharyngiomas: Choosing the Optimal Surgical Corridor for Maximizing Extent of Resection and Complication Avoidance Using a Personalized, Tailored Approach. *Neurosurgical Focus*, **41**, E5. <https://doi.org/10.3171/2016.9.focus16284>
- [2] Cohen, M., Guger, S. and Hamilton, J. (2011) Long Term Sequelae of Pediatric Craniopharyngioma? Literature Review and 20 Years of Experience. *Frontiers in Endocrinology*, **2**, Article 81. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00081>
- [3] Tavangar, S.M., Larijani, B., Mahta, A., Hosseini, S.M.A., Mehrazine, M. and Bandarian, F. (2004) Craniopharyngioma: A Clinicopathological Study of 141 Cases. *Endocrine Pathology*, **15**, 339-344. <https://doi.org/10.1385/ep:15:4:339>
- [4] Lopez-Serna, R., Gómez-Amador, J.L., Barges-Coll, J., Nathal-Vera, E., Revuelta-Gutiérrez, R., Alonso-Vanegas, M., et al. (2012) Treatment of Craniopharyngioma in Adults: Systematic Analysis of a 25-Year Experience. *Archives of Medical Research*, **43**, 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.06.009>
- [5] Shah, S.N., Kaki, P.C., Shah, S.S. and Shah, S.A. (2023) Concurrent Radiation and Targeted Therapy for Papillary Craniopharyngioma: A Case Report. *Cureus*, **15**, e40190. <https://doi.org/10.7759/cureus.40190>
- [6] Drapeau, A., Walz, P.C., Eide, J.G., Rugino, A.J., Shaikhouni, A., Mohyeldin, A., et al. (2019) Pediatric Craniopharyngioma. *Child's Nervous System*, **35**, 2133-2145. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04300-2>
- [7] Karavitaki, N. (2014) Management of Craniopharyngiomas. *Journal of Endocrinological Investigation*, **37**, 219-228. <https://doi.org/10.1007/s40618-013-0050-9>

- [8] 唐斌, 谢申浩, 黄观林, 等. 神经内镜下扩大经鼻入路切除复发颅咽管瘤[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(10): 985-989.
- [9] 钮优生, 孙含蓄, 刘飞蛟, 张涛. 经鼻蝶入路神经内镜手术治疗复发性颅咽管瘤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(8): 678-679.
- [10] 徐家坤, 李西西, 杨佳, 等. 神经内镜治疗复发或残余鞍区及斜坡区肿瘤研究[J]. 中华神经医学杂志, 2024, 23(2): 169-173.
- [11] Lee, C., Yang, H., Chen, C., Hung, Y., Wu, H., Shiau, C., *et al.* (2014) Gamma Knife Surgery for Craniopharyngioma: Report on a 20-Year Experience. *Journal of Neurosurgery*, **121**, 167-178. <https://doi.org/10.3171/2014.8.gks141411>
- [12] Dho, Y., Kim, Y.H., Kim, J.W., Park, C., Chung, H., Kim, S., *et al.* (2018) Optimal Strategy of Gamma Knife Radiosurgery for Craniopharyngiomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **140**, 135-143. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2943-0>
- [13] Gorelyshev, S., Savateev, A.N., Mazerkina, N., Medvedeva, O. and Konovalov, A.N. (2022) Craniopharyngiomas: Surgery and Radiotherapy. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Springer, 97-137. https://doi.org/10.1007/978-3-030-99166-1_3
- [14] Julow, J.V. (2012) Intracystic Irradiation for Craniopharyngiomas. *Pituitary*, **16**, 34-45. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0442-4>
- [15] Julow, J., Backlund, E., Lányi, F., Hajda, M., Bálint, K., Nyáry, I., *et al.* (2007) Long-Term Results and Late Complications after Intracavitary Yttrium-90 Colloid Irradiation of Recurrent Cystic Craniopharyngiomas. *Neurosurgery*, **61**, 288-296. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000255528.68963.ef>
- [16] Kickingeder, P., Maarouf, M., El Majdoub, F., Fuetsch, M., Lehrke, R., Wirths, J., *et al.* (2012) Intracavitary Brachytherapy Using Stereotactically Applied Phosphorus-32 Colloid for Treatment of Cystic Craniopharyngiomas in 53 Patients. *Journal of Neuro-Oncology*, **109**, 365-374. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0902-8>
- [17] Grossman, A. and Kosmin, M. (2023) Craniopharyngiomas and Proton Beam Therapy: Worth the Expense? *The Lancet Oncology*, **24**, 422-423. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00162-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00162-6)
- [18] Merchant, T.E., Hoehn, M.E., Khan, R.B., Sabin, N.D., Klimo, P., Boop, F.A., *et al.* (2023) Proton Therapy and Limited Surgery for Paediatric and Adolescent Patients with Craniopharyngioma (RT2CR): A Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 523-534. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00146-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00146-8)
- [19] Martinez-Gutierrez, J.C., D'Andrea, M.R., Cahill, D.P., Santagata, S., Barker, F.G. and Brastianos, P.K. (2016) Diagnosis and Management of Craniopharyngiomas in the Era of Genomics and Targeted Therapy. *Neurosurgical Focus*, **41**, E2. <https://doi.org/10.3171/2016.9.focus16325>
- [20] Alexandraki, K.I., Kaltsas, G.A., Karavitaki, N. and Grossman, A.B. (2019) The Medical Therapy of Craniopharyngiomas: The Way Ahead. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 5751-5764. <https://doi.org/10.1210/je.2019-01299>
- [21] De Alcubierre, D., Gkasdaris, G., Mordrel, M., Joncour, A., Briet, C., Almairac, F., *et al.* (2024) BRAF and MEK Inhibitor Targeted Therapy in Papillary Craniopharyngiomas: A Cohort Study. *European Journal of Endocrinology*, **191**, 251-261. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae091>