

中枢神经系统转移瘤

名誉主编

樊代明

主 编

陈忠平 肖建平

副主编

卞修武 赵世光 马 军 夏云飞 张俊平

编 委 (姓氏笔画排序)

万经海 于春江 马玉超 马 军 卞修武

王 洁 王贵怀 王恩敏 邓万凯 冯晓莉

任晋进 刘 峰 刘清峰 刘绮颖 孙晓南

孙博洋 庄洪卿 朴浩哲 毕 楠 牟永告

吴君心 吴 熙 张红梅 张学新 张俊平

张 烨 张 莉 张 蓓 李文良 李祥攀

杨学军 杨群英 沈春英 肖建平 苏 君

陈丽昆 陈忠平 易俊林 林 松 欧阳汉

罗 林 姜雪松 胡超苏 赵世光 赵 明

夏云飞 夏海成 徐建堃 徐英杰 莫立根

陶荣杰 高献书 曹依群 曹建忠 梁 军

梁碧玲 黄圆圆 黄晓东 曾 敬 鲁海珍

虞正权 雷 聃 薛晓英

执 笔

肖建平 王 洁 王贵怀 万经海 张红梅

冯晓莉 马玉超

第一章

脑转移瘤

第一节 脑转移瘤的筛查和诊断

1 流行病学特点

20%~40%的恶性肿瘤发展过程中会出现脑转移。随着影像技术的不断进步及恶性肿瘤患者生存期延长，脑转移瘤（brain metastases, BM）发生率较前上升。但由于继发性恶性肿瘤登记记录不完整，因此BM的具体发病率国内外均无准确数据报道。文献报道美国每年新发BM人数70000~400000例，为最常见的颅内恶性肿瘤，发生率可能达到脑原发恶性肿瘤的10倍以上。BM发病率最高的原发肿瘤为肺癌，约占40%~50%。

2 临床表现

BM与颅内原发肿瘤的临床表现有一定相似性，主要与肿瘤累及部位有关。主要包括：颅内压增高及特异的局限性症状和体征，如精神症状、癫痫发作、感觉障碍、运动障碍、失语症、视力下降、视野缺损等。小脑转移瘤的临床表现有较大差异，如眼球震颤、协调障碍、肌张力减低、行走困难及步态不稳等。

软脑膜转移既往多以剧烈头痛为主要表现，为全头胀痛或跳痛，部分患者同时伴恶心、呕吐、复视及视物模糊，少数出现失明及颅神经麻痹，眼底可出现视乳头水肿，甚至出血，也有类似脑膜炎表现，如脑膜刺激征、颈强直等，严重者可出现意识障碍，但肢体活动障碍少见。近年来随着全身药物治疗的不断进展，出现典型脑膜刺激征患者越来越少，临床表现不少为头晕。

3 影像诊断

3.1 影像检查方法的选择

在无禁忌证前提下，推荐MRI作为确诊或除外BM的首选影像检查方法，包括平

扫T1WI、T2WI/FLAIR序列与增强T1WI或T1WI/FLAIR序列。当临床怀疑脑膜转移时，重点观察平扫T2WI/FLAIR序列与增强T1WI或T1WI/FLAIR序列。

患者不宜行MRI检查时，增强CT可以作为BM的补充检查手段，但增强CT对于检出较小转移瘤或脑膜转移具有一定局限性。

PET-CT及PET/MRI受脑组织普遍FDG高摄取影响，目前对新发BM的诊断及鉴别诊断尚待确证，不作为常规推荐，但对明确手术指征，治疗后疗效评价及确定原发灶有一定的价值。

3.2 BM的MRI特征

3.2.1 脑实质转移 (Parenchymal brain metastasis)

约80%的BM发生于大脑半球，15%发生于小脑半球，脑干累及者约5%。肿瘤细胞主要由血行播散而来，灰白质交界区血管骤然变细易造成肿瘤栓子堵塞形成转移灶，因此是转移瘤最常发生的部位，且易形成多发转移灶。典型脑实质转移瘤影像学表现多为圆形或类圆形、边界清楚，大小不一，平扫T1WI多为稍低信号或等信号，当病灶内伴出血或为黑色素瘤转移时可表现为高信号，T2WI或T2WI/FLAIR序列多为稍高信号，也可等为信号，增强扫描T1WI序列呈明显强化，病灶中心多见无强化坏死区域，病灶周围可伴范围不等水肿区，以T2WI或T2WI/FLAIR序列易于观察。转移瘤伴随的脑水肿常是引起临床症状的主要原因。当水肿明显时，需注意观察周围组织受压情况、中线移位情况，以及有无脑疝等需临床紧急处理的情况。

3.2.2 脑膜转移 (Meningeal metastasis)

脑膜转移据受累部位不同分为硬脑膜转移 (Dural metastasis) 及柔脑膜转移 (Leptomeningeal metastasis)，以柔脑膜转移最常见，后者包括软脑膜及蛛网膜转移、蛛网膜下腔转移及脑室转移。

硬脑膜转移可因颅骨转移累及硬脑膜或血行转移所致。FLAIR序列表现为颅骨下方条带状高信号影，不延伸至脑沟内，增强扫描明显强化，邻近颅骨可发生转移，也可表现正常。

柔脑膜转移当以软脑膜及蛛网膜受累为主时，在平扫T2WI/FLAIR序列表现为沿脑沟走行的多发条线样高信号影或结节影，增强扫描呈明显强化。脑室转移相对少见，多同时伴软脑膜及蛛网膜转移，表现为沿脑室壁的条带状、结节状异常信号伴明显强化，脑室系统多不同程度扩张，可继发脑室旁白质的间质性脑水肿，表现为FLAIR序列双侧脑室旁白质弥漫高信号，增强扫描无强化。

4 病理诊断

4.1 BM常见病理类型

BM最常见是肺腺癌、乳腺癌和黑色素瘤，肾细胞癌和结直肠癌呈上升趋势。肺

鳞状细胞癌、鼻咽癌、前列腺癌、尿路上皮癌和胃癌等也有发生。肺癌脑转移多见男性，女性为乳腺癌。

4.2 BM大体及镜下表现

在脑实质内形成圆形或融合成界限清楚的灰褐包块。黑色素瘤、肺癌及肾细胞癌比其他转移瘤更易见出血灶。镜下转移瘤的组织形态和原发部位相似，但可出现低级别向高级别转化，或肺非小细胞癌向小细胞癌转化。常有出血、坏死和肿瘤围血管生长等。

4.3 肺癌脑转移

4.3.1 组织学及免疫组化

腺癌常见转移，其次小细胞癌，鳞癌少见。腺癌镜下分腺泡型、乳头型、微乳头型、复杂腺管状和实性型等，免疫组化CK7、TTF-1和Napsin-A辅助诊断及鉴别，推荐检测。小细胞癌镜下形态呈小细胞或燕麦状，胞浆少，核染色质细颗粒状，一般不见或隐约可见小核仁，免疫组化表达神经内分泌标记物（CD56、嗜铬素A和突触素）、点状或弱表达广谱上皮标记物、部分病例表达TTF-1，推荐检测。肺癌组织学分型采用《WHO胸部肿瘤分类（第5版）》。

4.3.2 分子病理学特点

原发肿瘤的分子改变可能会影响脑转移风险，有EGFR基因突变或ALK基因融合的非小细胞肺癌发生脑转移风险较高，肺癌脑转移灶中15%~35%检测到EGFR突变，约5%检测到ALK基因重排。KRAS突变常见，达30%。肺癌脑转移分子检测推荐KRAS、EGFR、ROS1、NTRK、ALK、RET、MET、BRAF、TMB和PD-L1等。

4.4 乳腺癌脑转移

4.4.1 组织学及免疫组化

转移瘤形态与原发灶相似，免疫组化表达GATA3、GCDFP15和Mammaglobin等提示乳腺来源；转移瘤与原发瘤存在异时性和异质性，推荐转移瘤检测雌孕激素受体（ER、PR）、HER2及Ki-67，可协助判断来源及治疗。

4.4.2 分子病理学特点

HER2过表达型（Her-2+型）和三阴性（Basal-like型）乳腺癌脑转移比例高于Luminal A/B型。三阴性乳腺癌脑转移常发生在病程早期，HER2阳性靶向治疗患者有50%于病程中发生脑转移。16%~22% HER2阴性乳腺癌在脑转移后出现HER2扩增和/或突变。与原发癌比，转移瘤EGFR拷贝数显著增加，约21%发生PTEN突变。转移灶与原发肿瘤分子特点发生改变，推荐对转移灶行分子检测，包括HER2、BRCA1/2（BRCAness）、PIK3CA、EGFR、PTEN和PD-L1等。

4.5 结直肠癌脑转移

4.5.1 组织学及免疫组化

主要病理类型是腺癌。免疫组化检测CK20、CDX-2、Villin和SATB2等辅助判断结直肠来源。错配修复蛋白MLH1、MLH2、MSH6和PMS2检测初筛林奇综合征患者，推荐进行上述检测；携带BRAF突变的结直肠癌预后不良，HER2在RAS/BRAF野生型肿瘤中过表达率高，推荐检测HER2及BRAFV600E，以指导治疗。

4.5.2 分子病理学特点

转移灶有异质性，推荐对转移灶做分子检测，包括KRAS、NRAS、BRAF、MSI、HER2、NTRK、PI3KCA和TMB等。

4.6 肾细胞癌脑转移

4.6.1 组织学及免疫组化

肾透明细胞癌脑转移率最高。各种类型如伴片状坏死和肉瘤变预后差，转移概率增加。鉴别肾透明细胞癌的标志物包括PAX2、PAX8、Vimentin、CD10、CAIX和EMA，推荐检测。

4.6.2 分子病理学特点

用于肾细胞癌来源和分型鉴别，推荐VHL基因突变、7号和17号染色体扩增、MET基因、TFE3或TFEB基因融合。转移性肾细胞癌进入靶向治疗时代，目前与治疗相关的分子检测推荐PD-L1。

4.7 黑色素瘤脑转移

4.7.1 组织学及免疫组化

黑色素瘤镜下结构多样可呈肉瘤样、癌巢样和乳头样等。具有以下形态特点：黑素颗粒、细胞异型性明显、核分裂象易见及核仁突出等。免疫组化S-100、SOX-10、Melan-A和HMB-45等经常联合应用的诊断标记物。注意发生转移后可出现免疫表达缺失现象。

4.7.2 分子病理学特点

BRAFV600E是最常见的突变（占40%~50%），脑转移存在更高频的BRAF（48%vs.43%）或NRAS（23%vs.15%）突变。另外PI3K、磷酸化蛋白激酶B（pAKT）和糖原合成酶激酶3 α/β 等表达增高。推荐分子检测包括BRAF、MEK、KIT、NF1和PD-L1等。

4.8 各种病理类型脑转移推荐进行的分子检测

表 4-1-1 肿瘤脑转移分子检测推荐表

病理类型	推荐分子检测项目
肺腺癌	KRAS, EGFR, ROS1, NTRK, ALK, RET, MET, BRAF, TMB, PD-L1
肺鳞癌	FGFR1, PD-L1, EGFR, ALK, TMB
乳腺癌	HER2, ER/PR, BRCA1/2 (BRCAness), PIK3CA, EGFR, PTEN, PD-L1
结直肠癌	KRAS, NRAS, BRAF, MSI, HER2, NTRK, PI3KCA, TMB
上消化道肿瘤	HER2, MSI, PD-L1
肾细胞癌	PD-L1
尿路上皮癌	PD-L1, FGFR2/3, TMB
子宫内膜癌	MSI, P53, POLE
卵巢癌	ER/PR, BRCA1/2 (BRCAness), MSI
黑色素瘤	BRAF, MEK, KIT, NF1, NRAS, PD-L1

4.9 脑脊液液体活检

腰椎穿刺检测脑脊液是确诊脑膜转移的金标准，对临床症状、体征和（或）影像学表现高度怀疑脑膜转移的患者推荐行脑脊液活检。脑脊液细胞学检测应包括细胞数、分化情况、蛋白和糖含量鉴定。对实体瘤转移，可考虑 CTC 鉴定技术；对血液肿瘤脑膜瘤侵犯，流式细胞学检测更有意义。若脑脊液肿瘤细胞系检测结果呈阴性，白细胞数目增高、高蛋白、糖低，也应考虑脑膜转移可能。重复腰穿可能更有帮助。需注意的是，有部分病例 MRI 呈现典型脑膜转移特征，而脑脊液穿刺为阴性，此时需密切结合临床，包括有无颅内高压症状、原发肿瘤临床分期等，并与其他脑膜病变进行鉴别。同样地，脑脊液穿刺确诊为脑膜转移的病例，偶尔也可在 MRI 上无异常发现。

5 神经功能评估

BM 患者神经功能评估应贯穿整个诊疗过程，推荐在疗前、疗中、疗后分别进行相关检测。目前常用的量表有：简易精神状态评价量表（MMSE）、改良版长谷川痴呆量表（HDS-R）、韦氏成人智力量表-修改版（WAIS-R）、霍普金斯语言学习测验（HVLIT-R）、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）、神经行为认知状态检查（NCSE）等。2017年由欧美神经肿瘤专家提出的神经评估量表（NANO）通过步态、肌力、共济失调、感觉功能、视野、面部力量、语言、意识状态、日常表现9个方面的问卷评估了神经肿瘤患者的神经功能，建议使用。

第二节 BM 的治疗

1 BM 诊疗流程图

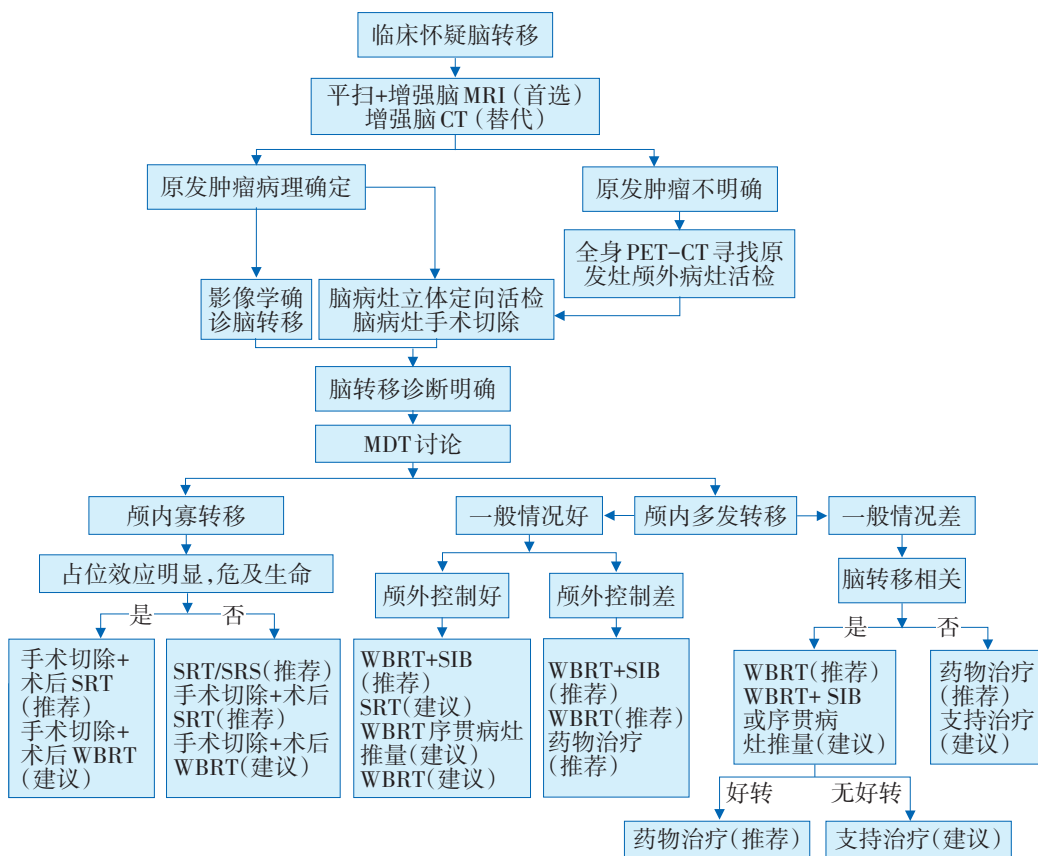


图 4-1-1 BM 诊疗流程图

2 外科治疗

2.1 手术治疗目的

- (1) 切除转移瘤，迅速缓解颅内高压症状，解除对周围脑组织的压迫。
- (2) 获得肿瘤组织标本，明确病理和分子病理诊断。
- (3) 切除全部肿瘤，提高局部控制率。

2.2 手术适应证

肿瘤活检适应证：①颅外原发灶不明或取材困难，不能明确病理；②颅外原发灶病理明确，但脑部病变不典型，与脑原发肿瘤鉴别困难；③颅外原发灶病理明确，但脑部肿瘤与原发肿瘤诊断间隔时间长、按原发肿瘤基因检测结果治疗效果不佳；④鉴别肿瘤复发与放射性脑坏死；⑤颅外肿瘤多原发不能确定颅内病灶来源者。

肿瘤切除适应证：①单发 BM：肿瘤位于大脑半球脑叶内或小脑半球内可手术切

除部位，有明显脑移位和颅内压增高症状；②多发性BM（ ≤ 3 个病灶）：肿瘤位于手术可切除部位，有明显脑移位和颅内压增高症状，病灶相对集中可通过一个或两个骨窗切除；③多发性BM（ > 3 个病灶）：有明显颅内压增高症状，引起颅内压增高的责任病灶位于可手术切除部位，无癌症病史或有颅外病灶，无法获得肿瘤标本和病理学诊断者；④无癌症病史，颅内病灶不能除外BM者；⑤BM手术、放疗后复发，有脑移位和颅内压增高症状明显者；⑥需要长时间、大量糖皮质激素抗水肿者，激素相关副作用大于激素收益者可考虑切除转移瘤加快激素减量；⑦原发灶控制良好，且预计术后不会引起新的神经症状；⑧免疫治疗入组患者可考虑手术切除BM，减轻糖皮质激素对免疫治疗疗效的影响。

2.3 手术禁忌证

- (1) 有癌症病史，原发癌为小细胞肺癌、绒癌、生殖细胞肿瘤和淋巴瘤等对放疗或内科治疗敏感者（有严重颅内压增高症状、容易脑疝者除外）；
- (2) 肿瘤位于丘脑、基底节、脑干等手术不可到达部位（肿瘤活检者除外）；
- (3) 患者年龄 > 70 岁，有严重基础疾病，一般情况差，KPS评分 < 70 分。

2.4 术前评估

- (1) 完善常规术前检查，评估患者手术耐受性。
- (2) 评估原发肿瘤控制情况，是否控制良好或有有效治疗措施，是否有颅外转移，必要时行全身PET-CT检查。
- (3) 完善脑CT和脑MRI平扫+增强，评估手术指征和制定手术方案。

2.5 术前准备

术前fMRI和DTI纤维束成像有助于制定合适的手术方案，保护重要结构；肿瘤位于功能区附近建议在术中神经电生理监测和术中唤醒麻醉下切除；肿瘤位置偏深者采用术中超声定位，有条件者可采用多模态导航定位，设计合理手术入路，减少手术创伤，避免损伤神经传导束。应用5-ALA、术中MRI等技术有助于全切肿瘤。多发性BM要设计好手术切口和体位、头位，既要保证肿瘤安全切除，又要尽量减少术中体位改变。手术切除尽可能考虑直线切口，减少创伤和有利于愈合。

2.6 手术方法

(1) 肿瘤切除方法：选取距离短、对脑功能影响小的路径显露并切除肿瘤。脑转移瘤质地与脑组织不同，瘤周常有明显脑组织水肿带。应遵守无瘤原则，尽量沿瘤周水肿带完整游离、整块切除肿瘤，避免肿瘤种植播散；对不能整块切除者也应保护好肿瘤周围脑组织和蛛网膜下腔，避免肿瘤细胞污染；对非功能区转移瘤，可适当扩大范围切除；对功能区转移瘤，应紧贴肿瘤边界切除。

(2) Ommaya囊植入术：全身情况较差、不能耐受长时间全麻手术的BM伴大囊变者可行肿瘤Ommaya囊植入术，释放肿瘤囊液减压后再行放疗。脑膜转移者可行脑

室 Ommaya 囊植入脑室内化疗，避免反复腰穿给药。

(3) 肿瘤活检方法：①立体定向活检：要求定位准确，穿刺点和穿刺通道应避免功能区、脑室、脑沟、蛛网膜池等，保证穿刺组织标本的质和量，可反映颅内病变情况。②开颅手术活检：术前准确定位，注意术区彻底止血，防止术区残余肿瘤出血。

2.7 术后处理

2.7.1 一般观察处理

密切监测生命体征、意识、四肢活动、瞳孔等；术后 12 小时内复查脑 CT 了解术区情况，48 小时内复查增强 MRI 了解肿瘤切除情况；术后酌情给予脱水、抗癫痫、抗感染等治疗。

2.7.2 脑水肿的处理

有症状的瘤周水肿患者均应考虑糖皮质激素治疗，糖尿病患者使用胰岛素控制血糖。地塞米松是治疗瘤周水肿的常用药物，抗水肿作用具有剂量依赖性。根据症状调整用量，无症状者无需使用，症状轻微者给予 4~8mg/日；症状明显者首日 10mg 负荷剂量+16mg/日维持剂量，此后维持剂量为 16mg/日。注意预防激素相关胃肠道并发症、机会性感染和类固醇肌病等副作用。对难治性水肿，可选用贝伐单抗控制水肿，但围术期禁用。

2.8 术后辅助治疗

推荐术后常规行分子病理检查，指导术后靶向治疗或免疫治疗。推荐手术部位（瘤床）行放疗，具体见放疗部分。

3 放疗

3.1 放疗原则

3.1.1 颅内寡转移瘤

颅内寡转移瘤既往定义为 1~4 个 BM，目前多项研究结果表明，在总体积有限情况下，BM 数目可能不是影响预后的主要因素，4 个以上 BM 应用立体定向放疗（stereotactic radiotherapy, SRT）亦可取得良好局制及生存结果，因此目前颅内寡转移瘤定义为可通过 SRT 代替全脑放疗（whole brain radiotherapy, WBRT）治疗，并取得相当甚至更好疗效，且能保护认知功能的转移瘤病灶。

对寡转移瘤，放疗首选 SRT，尽量延迟 WBRT 应用，以更好保护神经认知功能，WBRT 可作为失败后的挽救手段。

SRT 的靶区确定：主要根据脑 MRI T1 增强与 CT 定位融合图像确定大体肿瘤体积（Gross tumor volume, GTV），推荐采用层厚≤2mm 的薄层 MRI 图像以更好确定肿瘤边界。GTV 不包括水肿带，GTV 边界外扩 2 mm 定义为计划治疗体积（Planning treat-

ment volume, PTV)。

SRT的放疗技术：伽马刀 (Gamma knife)、射波刀 (cyber knife)、X线直线加速器等技术均可实现。

SRT的剂量分割方式：综合考虑转移瘤部位、大小、病理类型、周围重要器官、照射技术等因素。

a. 直径 ≤ 2 cm, 且位于安全部位, 可采用单次SRS照射, 剂量20~24 Gy, 也可采用多分次SRS如27Gy/3 f或30Gy/5 f, 如果临近重要危及器官如脑干、视神经, 可降低剂量。

b. 对于直径 $>2\sim 3$ cm/或位于功能区的肿瘤考虑分次立体定向放疗 (hypofractionated stereotactic radiotherapy, HSRT), 最常用分割方式为52~52.5 Gy/13~15 f, 体积6cc及以上的病灶, GTV可内收2mm形成Boost区, 并同步推量至60 Gy/15 f。体积 >20 cc的病灶可采用60 Gy/20 f的分割方式, GTV同样可内收2mm形成Boost区, 同步推量至66~70 Gy。在完成约2/3疗程放疗后, 建议重新复查脑MRI, 如肿瘤体积缩小, 则根据当前体积重新勾画靶区, 并完成剩余剂量照射。

c. 如同时合并大体积及小体积病灶, 寡转移可按a、b原则及剂量分别行SRT治疗, 或考虑应用一个治疗中心, 选用固定野调强放疗 (Intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、容积旋转调强放疗 (Volume rotational intensity modulated radiotherapy, VMAT) 以及螺旋断层放疗 (helical tomotherapy, TOMO) 等技术同步照射, 按分割次数多的剂量给量。

d. 寡转移瘤术后放疗, 推荐针对术后瘤床区采用SRT治疗或大分割放疗, 常用剂量: 27~30 Gy/3~5 f或52~52.5 Gy/13~15 f。

e. 寡转移瘤复发后SRT治疗, 结合肿瘤部位、大小、既往放疗间隔时间、既往放疗剂量及周围正常脑组织受量等因素, 慎重考虑。无统一推荐剂量, 原则为以控制肿瘤为目的, 尽量减少照射体积, 增加分次数, 以避免严重的脑水肿及放射性坏死等远期毒性。

3.1.2 多发BM

a. 对一般情况好, 颅外控制好, 预期生存期较长的患者, 推荐采用WBRT+病灶同步推量 (simultaneously integrated boost, SIB) 的方式, 放疗技术可选用IMRT、VMAT或TOMO。剂量一般为WBRT 40Gy/ 20f, 病灶60 Gy/20 f, 脑干及邻近颅内重要结构 (如视神经、视交叉等) 的病灶予50 Gy/20 f。

b. 对满足a条件且对神经认知功能要求高的患者, 在与患者充分沟通取得知情同意后, 可考虑采用单纯SRT治疗, 并密切随访, 如有新发病灶, 根据新发灶部位、大小、数目等因素考虑再次SRT或WBRT治疗。

c. 对满足a条件且对神经认知功能要求较高的患者, 如条件许可, 推荐行保护海

马的WBRT。

d.对一般情况差，或颅外控制差，无随访条件，预期生存期短的患者，可行单纯全脑放疗，剂量为30 Gy/10 f或37.5 Gy/15 f或WBRT序贯病灶推量。对老年或一般情况极差的患者，可考虑行20 Gy/5f的短程姑息WBRT。WBRT的靶区：对于应用3D-CRT或IMRT治疗的WBRT，临床治疗体积（Clinical treatment volume，CTV）应包括骨窗内颅骨内全脑组织，筛板，视神经，整个垂体窝，颞叶的最下层及颅底孔道（眶上裂、圆孔、卵圆孔、内耳道、颈静脉孔、舌下神经管）。PTV应基于各单位的数据，一般为CTV外扩5mm左右。

e.SRT治疗后失败的多发BM，可行挽救性WBRT。

3.1.3 脑膜转移瘤

脑膜转移瘤治疗难度大，预后极差，且常伴随脑实质转移。临床上观察到的脑膜转移影像学类型可分为结节强化、线样强化、两者共存及无明显强化病灶，但脑沟回变浅4型。第4型患者常伴有较明显的中枢神经症状。治疗上须采用整合治疗原则，推荐多学科整合诊疗（MDT）+参加临床研究。对临床怀疑脑膜转移的患者，均推荐行脑脊液细胞学检测。放疗为脑膜转移瘤重要的局部治疗手段，但需配合系统性药物治疗及鞘内注射化疗，必要时配合外科行脑脊液腹腔分流等降低颅内压手段。

a.对脑膜刺激症状较轻，影像学上可见明确脑膜强化灶的患者，推荐采用WBRT+脑膜病灶同步加量的治疗方式，放疗剂量推荐WBRT 40 Gy/20 f，脑膜病灶同步推量至60 Gy/20 f。

b.对既往接受过WBRT，间隔时间短的患者，可仅针对脑膜转移病灶行放疗，剂量为60 Gy/20 f。

c.对无明显强化病灶但从临床症状高度怀疑脑膜转移，脑脊液细胞学检测阳性的患者，可予全脑放疗50 Gy/25 f，结合患者病情严重程度及耐受性选择性加入全脊髓放疗36 Gy/20 f。放疗后推荐行鞘内注射化疗，常用的化疗药物包括甲氨蝶呤、噻替派、拓扑替康、依托泊苷和阿糖胞苷，用药频率一般1~2周/次，直至脑脊液细胞学转阴。

d.对脑膜刺激征明显，无法耐受放疗的患者，建议先行鞘内注射化疗，待症状好转后尽快行放疗。放疗后视患者症状、体征变化及耐受性酌情进行鞘内注射化疗巩固治疗。

3.2 放疗整合药物治疗

(1) 放疗整合化疗：化疗目前还未成为BM的主要治疗手段。小细胞肺癌、生殖细胞瘤、绒毛膜癌等BM被认为化疗效果相对较好，非小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、肾癌、大肠癌、卵巢癌、子宫颈癌等效果差。某些化疗药，如替莫唑胺等整合放疗可能会提高局控率和颅内PFS，但对于OS的延长暂无证据。

(2) 放疗整合靶向治疗：驱动基因阳性的非小细胞肺癌脑转移患者应用靶向药物联合放疗可能提高颅内无进展生存，且早期放疗相对于靶向药物服用进展后放疗可能颅内获益更显著，但总生存是否获益暂无证据。三代TKIs在BM中显示良好疗效，但与放疗整合尚无证据。

(3) 放疗整合免疫治疗：大分割放疗产生的远隔效应为放疗整合免疫治疗提供了理论基础。目前回顾性研究及Meta分析结果显示：SRS同步免疫治疗对比单纯SRS可提高客观有效率，SRS同步免疫治疗比序贯免疫治疗预后获益更显著，序贯免疫组先SRS预后优于先免疫治疗。

4 药物治疗

4.1 药物治疗原则

药物选择主要取决于肿瘤组织学类型和分子学特征，与转移瘤所在部位无关。除传统化疗外，可选择烷化剂替莫唑胺和抗血管生成药物贝伐珠单抗。如果可行，应尽量行BM穿刺，根据BM而不是原发肿瘤的分子遗传学检查，选择肿瘤特异性靶向治疗和免疫治疗。血脑屏障透过率高的药物可能对脑内病灶控制更好。应根据颅内和颅外病变情况、既往治疗情况以及不良反应等，进行治疗决策。

4.2 肺癌脑转移的药物治疗

(1) 对无驱动基因突变的非小细胞肺癌患者，伴无症状或轻微症状脑转移，应单独采用一线免疫检查点抑制剂（PD-L1表达 $\geq 50\%$ ），或化疗整合免疫检查点抑制剂（PD-L1表达 $< 50\%$ ）治疗。可选用帕博利珠单抗或纳武利尤单抗。程序性死亡受体1（PD-1，Programmed Death 1）抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（CTLA-4，Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4）抑制剂双免疫治疗，整合或不整合化疗，均对脑转移灶有明显控制作用。

(2) 对于驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者，例如具有EGFR、ALK、ROS1、RET、NTRK、NRG1突变以及MET第14号外显子跳读，应选用相应的TKI治疗（推荐）。目前，有关KRAS p.G12C和BRAF突变的靶向治疗的试验数据仍比较有限。

(3) 广泛期小细胞肺癌患者的标准治疗是铂类和依托泊苷整合化疗为基础的方

4.3 乳腺癌脑转移的药物治疗

(1) 对HER2阴性乳腺癌脑转移患者，可用传统化疗药物，如卡培他滨、环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、顺铂、依托泊苷、长春瑞滨、吉西他滨等。对ER（+）/HER2（-）多线治疗的脑转移患者，可尝试应用CDK4/6抑制剂Abemaciclib。

(2) 靶向治疗可使HER2阳性的脑转移的乳腺癌患者获益：

a. 对HER2阳性的患者，一线治疗应首选以曲妥珠单抗为基础的整合化疗方案，

如THP（紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗）方案。对初始无脑转移的患者，加用帕妥珠单抗可延缓脑转移发生。拉帕替尼整合卡培他滨的方案可作为一线治疗。

b.对既往接受过曲妥珠单抗治疗的患者，可选用拉帕替尼整合卡培他滨的方案。对既往接受过曲妥珠单抗整合紫杉醇化疗的无症状脑转移患者，二线使用恩美曲妥珠单抗较拉帕替尼整合卡培他滨，能进一步延长平均生存时间（26.8个月 vs. 12.9个月）。

c.对既往接受过2种以上靶向治疗的难治性HER2阳性乳腺癌患者，奈拉替尼整合卡培他滨，较拉帕替尼联合卡培他滨能延迟脑转移相关症状的出现。接受过抗HER2治疗进展的晚期乳腺癌患者，在曲妥珠单抗整合化疗的基础上，加用Tucatinib可降低颅内进展风险和死亡率。

d.对既往接受过放疗或手术的脑转移患者，可使用奈拉替尼整合卡培他滨。

4.4 结直肠癌脑转移的药物治疗

(1)对微卫星稳定型结直肠癌，可使用化疗整合贝伐珠单抗治疗。

(2)对MSI-H/dMMR的结直肠癌，可使用免疫治疗整合化疗或放疗。

4.5 黑色素瘤脑转移的药物治疗

(1)有多重症状的BRAF突变的黑色素瘤脑转移患者，或类固醇激素控制不佳的黑色素瘤脑转移患者，应接受达拉非尼整合曲美替尼治疗。

(2)对伴或不伴BRAF突变的黑色素瘤脑转移患者，伊匹木单抗整合纳武利尤单抗均可作为一线治疗的优选方案。

(3)传统的化疗药物，例如替莫唑胺、达卡巴嗪、福莫司汀等，对黑色素瘤脑转移患者疗效有限。

除上述全身治疗方案外，局部药物治疗也可发挥控制脑转移病灶的效果。鞘内注射是通过腰椎穿刺，将化疗药物注入蛛网膜下腔，达到杀伤脑脊液内肿瘤细胞的目的。常用的化疗药物包括甲氨蝶呤和阿糖胞苷。值得指出的是，鞘内注射是脑膜转移重要的治疗手段，但对脑实质转移，疗效并不明确。

4.6 支持治疗原则

①类固醇激素仅考虑用于有症状的患者；②不应给予抗惊厥药物一级预防。出现癫痫发作后，适时使用抗癫痫药物；③甘露醇或利尿剂可用于治疗颅内压升高所致的恶心、头晕、头痛等；④若脑转移导致静脉血栓形成，应给予低分子肝素抗凝治疗。

5 中医治疗

继发性中枢神经系统肿瘤所表现的头痛，头晕，运动、感觉及精神障碍等症状。属于中医“头痛”、“头风”、“眩晕”、“中风”、“郁证”及“脏躁”等范畴。

5.1 中医病因病机

5.1.1 肾精不足

先天禀赋不足，肾气不足，或久病劳伤，损及于肾，或七情内伤，肝郁脾虚，后天损及先天，致肾精亏虚，髓海失养，日久则阴阳失调，癌毒内生而成脑瘤。

5.1.2 脾肾阳虚

脾胃居中焦，为全身气机升降之枢纽，脾虚痰湿内阻，则清阳不升，浊阴不降，痰浊内生，上扰清窍，痰毒凝结成肿瘤。

5.1.3 感受外邪

射线、细菌、病毒及各种化学致癌物等外来邪毒侵袭脑髓，如正虚不能抗邪，则毒邪内踞，客于脑髓，日久则肾气益虚，阴阳失序，生化异常，致癌毒内生。

5.2 中医辨证论治

5.2.1 治疗前的辨证

(1) 痰湿内阻

主证：头痛头晕，视物不清，语言不利，恶心呕吐，身重倦怠，肢体麻木，半身不遂，痰多，舌体淡胖，舌质淡红，苔白弦滑。

治则：化痰散结，通络开窍。

方剂：涤痰汤加减

(2) 肝阳上亢

主证：头晕头痛，面赤口干苦，视物模糊，目眩耳鸣，舌强失语，烦躁易怒，偏瘫，舌质红，脉弦细而数。

治则：平肝潜阳，熄风止痛。

方剂：天麻钩藤饮加减

(3) 痰热上扰

主证：见神志昏蒙，头晕头重，喉中痰鸣，痰多色黄，舌强失语等，舌红、苔黄厚腻，脉滑。

治则：清热化痰开窍。

方剂：温胆汤合涤痰汤加减

(4) 肝肾阴虚

主证：头痛头晕，恶心呕吐，视矇耳鸣，肢体麻木，四肢抽搐或震颤，口眼歪斜，红潮热，五心烦热，小便短赤，大便干结，舌质红，苔少，脉弦细面数。

治则：滋阴补肾，养肝止痛。

方剂：六味地黄丸加味

(5) 脾肾阳虚

主证：头痛头晕，精神萎靡，面色苍白，形寒肢冷，声低懒言，气短乏力，或

阳痿不举，或月经不调，小便清长，大便溏薄，舌质淡胖，苔白，脉沉细无力。

治则：健脾补肾，祛寒止痛。

方剂：地黄饮子加减

(6) 气滞血瘀

主证：头痛如刺，痛有定处，视物不清，面色晦暗，口唇青紫，舌质紫暗或有瘀斑，脉细涩或弦。

治则：行气活血，祛瘀止痛。

方剂：通窍活血汤加减

因脑部转移瘤引起的精神障碍与中医的“郁证”、“脏躁”等有密切关系。

(1) 妇人脏躁

主证：神情抑郁，多梦健忘，悲忧欲哭，心慌气短，五心烦热，舌红苔薄白或少苔，脉弦细数。

治法：补益心脾，养血健脾。

方剂：甘麦大枣汤加减

(2) 心肺气虚

主证：善悲欲哭，气短声低，动则自汗，面色白，怕风，胸闷心悸，舌淡苔白，脉细弱或虚大。

治法：补益心肺。

方剂：玉屏风散合四君子汤加减

5.2.2 综合治疗后的辨证

(1) 脾胃虚弱

主证：头晕乏力，胃纳差，胃脘胀，大便溏，舌质淡，苔白，脉弦细。

治则：健脾和胃。

方剂：陈夏六君汤加味

(2) 气血亏虚

主证：头晕，神疲乏力，声低气短，面色苍白，舌质淡，苔白，脉沉细。

治则：补气养血。

方剂：八珍汤加味

(3) 水浊蒙窍

主证：头晕头痛，视物不清，肢体麻痹或半身不遂，神识不清或烦躁易怒，甚则肢体抽搐，舌硬不语，舌暗红或瘀斑，脉弦数或涩。

治则：活血利水，通经活络。

方剂：牵正散合涤痰汤加减

第三节 随访与监测

1 疗效评价

MRI是BM疗效评估的首选影像检查方法。病灶缩小或消失提示患者有较好治疗效果。但值得注意的是，BM放疗后随诊过程中，原病灶增大不一定是肿瘤的复发或进展，有可能是放疗引起的“假性进展”，其发生率9%~30%，多见于放疗结束后3~4月内，当“假性进展”与肿瘤复发难以鉴别时，MR波谱分析或灌注成像、弥散成像有一定的辅助诊断价值，结合临床信息、既往影像资料以及随诊也有助于二者的鉴别。

目前提出的针对BM的疗效评价标准多由胶质瘤评价标准演变而来，其中2015年由国际神经肿瘤疗效评估协作组-BM小组（RANO-BM）提出的RANO-BM标准结合靶病灶、非靶病灶的影像学大小改变、有无新病灶、糖皮质激素用量及患者临床状态进行全面评估，并对可测量病灶、不可测量病灶、MRI检查要求及应用频率、假性进展的判断等进行了详尽的说明，是目前最为全面的评价标准。

2 随访

随访项目：包括病史、体检、血清肿瘤标志物检查、脑MRI、原发病灶及颅外转移灶影像学检查、神经认知功能、生活质量测评等。频率一般为治疗后每2~3个月随访1次，病情变化时随时就诊。

第二章

椎管内转移瘤

第一节 椎管内转移瘤的筛查和诊断

椎管内转移瘤（intraspinal metastases, ISM）即指主要累及椎管内结构的继发肿瘤，肺癌、黑色素瘤、肾透明细胞癌等类型癌易出现。根据累及椎管内结构的位置，出于对预后分析的需要和手术干预决策的选择，一般根据转移瘤依附的部位将“椎管内”继续细分“椎管内硬膜外”“髓外硬膜下”“脊髓髓内”等亚类；而累及椎体或椎旁附件的转移瘤通常均位于硬膜外，压迫脊髓，也可归类于硬膜外类型。

1 流行病学特点

ISM的发病率目前仍无法准确计算，不仅因为其本身发生率低，也因为原发肿瘤可能本身伴有背部或神经症状而忽视ISM的筛查。同时，部分“意外发现”的转移瘤也可无明显神经系统症状。

脊柱转移在肿瘤患者中占5%~20%，其中80%的脊柱转移瘤累及“椎管外”的椎体及其附件，通常向内生长造成硬脊膜内脊髓受压，引起神经系统和脊椎骨的复合症状。常见的原发肿瘤包括肺癌、血液系统肿瘤和不明来源的肿瘤等。髓内转移、硬膜内转移相对于硬膜外转移更罕见，有报道约为其5%，多见于中枢神经恶性肿瘤（如胶质母细胞瘤）转移，或小部分肺癌、乳腺癌病程的晚期，转移部位以腰骶部为多，目前文献多为个案报道或系列手术回顾。

2 临床特点

对转移部位在骨结构，向椎管内生长的肿瘤，其首发症状可能更多是骨痛，尤其是夜间骨痛（仅1%~5%出现脊髓压迫症状），非甾体抗炎药常无效。转移部位在硬/软脊膜或髓内的肿瘤，首发症状中骨痛可不明显而神经功能损伤明显。

部分转移瘤以脊髓（神经根）压迫为起始表现，根据肿瘤生长的部位不同，出

现不同层面和不同表现形式的神经功能缺损，包括节段下的运动、感觉功能异常，腱反射异常和病理征，自主神经功能障碍（如性功能、尿便功能），伴或不伴同节段皮节功能障碍。

3 一级预防筛查

3.1 警示症状

对 ISM，即使是最常见的原发肺癌转移患者，在无脊柱脊髓症状怀疑脊柱脊髓转移瘤时，不推荐常规筛查脊柱脊髓影像学（CT 或 MRI 检查）。但已明确有恶性肿瘤的患者，尤其是伴脊柱转移高危的肿瘤类型，应明确脊柱脊髓转移瘤的警示症状，日常监测。

脊柱、脊髓转移瘤在临床表现的背痛、神经功能缺陷方面有重叠，神经功能挽救有时效性，故应警惕如下新出现的警示症状：①背痛，尤其是夜间疼痛为著，或突发的严重背痛；②躯干、肢体运动功能障碍，无力，腱反射异常，病理征；③明确的中枢性或根性感觉异常（包括感觉减退、放射痛等）；④姿势不稳、共济失调；⑤尿便功能障碍，无法用其他系统疾病解释等。

此时，无论患者是否有已经诊断的原发（恶性）肿瘤，由于多节段转移不少见（20%~35%），推荐即时、全节段的脊椎 MRI 作为首要检查手段，以了解脊柱脊髓损伤部位、损伤模式、损伤严重程度。具体影像学检查的紧急程度取决于警示症状的严重程度，若为明确的脊髓压迫症状或双侧椎间盘症状、根性症状，建议立即 MRI 检查，其余症状根据严重程度、进展速度，最迟不建议超过 2 周。

3.2 影像诊断

当脊柱转移瘤侵犯骨性结构时，建议行 MRI 平扫 T1WI 序列、T2WI 抑脂序列，至少包括矢状位与横断位，必要时冠状位，增强后常规扫描 T1WI 的矢状位、冠状位和横断位。

当怀疑髓内转移、硬膜内转移或硬膜外转移时，建议重点观察 MRI 增强序列，平扫序列作为参考。

当患者不宜进行 MRI 检查时，建议行核素^{99m}锝骨扫描以检查出骨转移瘤；CT 检查可以作为椎管内转移的补充检查手段，但 CT 对检出椎管转移的假阴性较高，需结合临床综合考虑。

若无已知的原发肿瘤信息，推荐 PET-CT 寻找原发肿瘤和评估脊柱脊髓转移的手段。

3.3 预后评估

临床中，可采用量表评分辅助预后评估和生存期判定（NOMS 系统），包括：① N-神经功能损伤情况（Bilsky 分级）；② O-原发肿瘤放疗敏感性；③ M-脊柱骨系统机

械稳定性 (SINS量表); ④S-系统性手术耐受评估。

评估预期生存可借助改良 Tokuhashi 量表、改良 OSRI 量表, 对预期生存大于 12 月的患者, 应积极手术干预。但量表本身有局限性, 不可完全替代临床观察决策和患者意愿。

第二节 椎管内转移瘤的治疗

1 椎管内转移瘤诊疗流程图

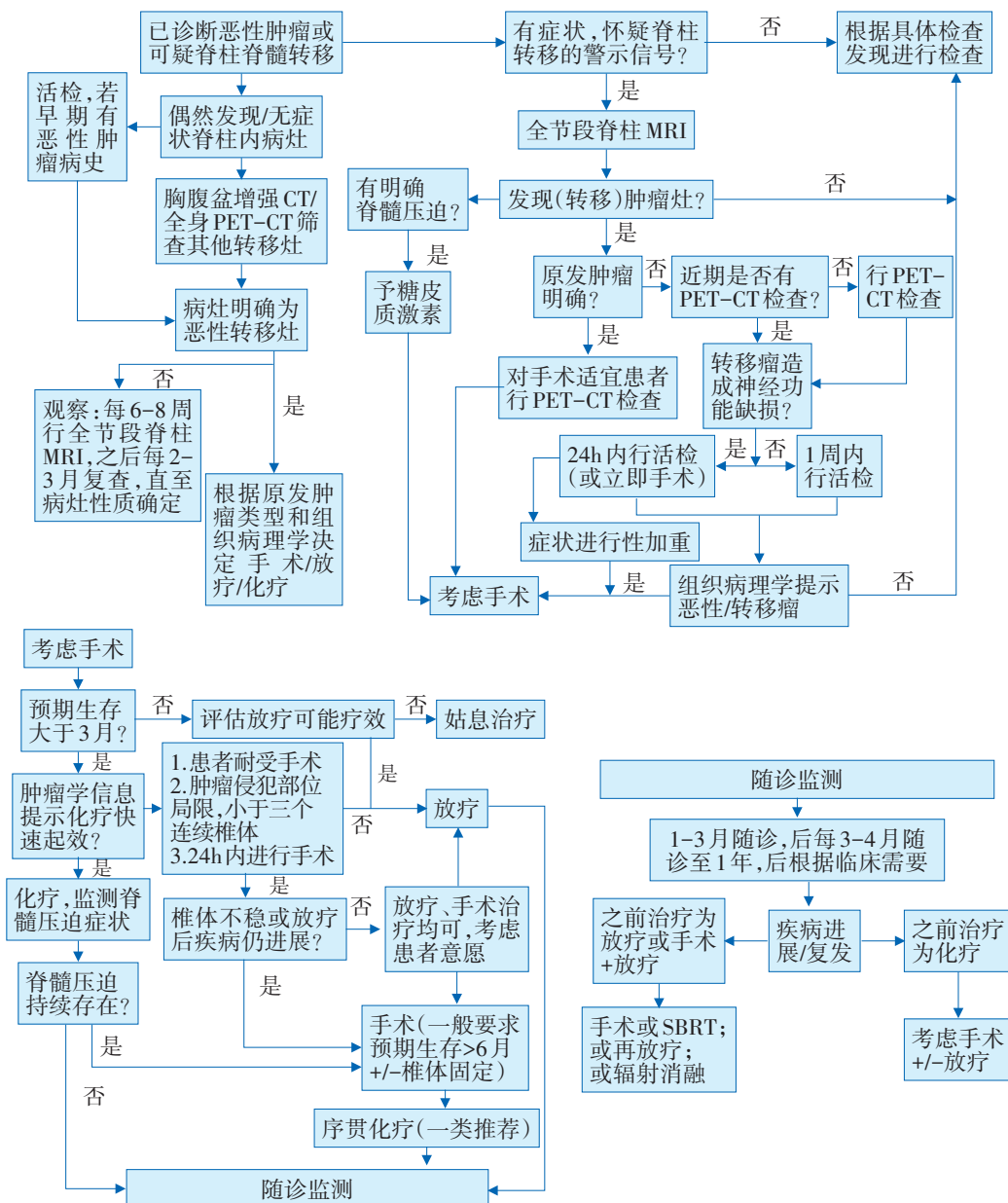


图 4-2-1 椎管内转移瘤诊疗流程图

2 外科治疗

2.1 外科治疗适应证

①预期生存时间超过3月，尤其是超过6月，建议手术+辅助放疗；②肿瘤侵犯部位局限，小于3个连续椎体；③患者全身情况可耐受手术治疗。

对脊柱单椎体局部病灶，单一放疗效果对局部病灶控制不亚于单纯椎板切除后放疗，且椎板切除可能导致脊柱不稳，椎体受力不均而塌陷概率升高。

2.2 手术方式

2.2.1 传统手术入路

枕下-高颈段肿物推荐后入路减压+固定，而很少采用经鼻腔或经口腔入路；中下颈段可根据肿物前后位置，选择前/后入路减压+固定术，对多节段或交界节段可考虑前入路+侧路或后路辅助。

颈胸交界区（C7-T2）可根据肿瘤位置选择前后路，上胸段T2-T5，因椎管前部血管条件复杂，多采用后入路，其余胸段脊髓可根据肿瘤部位、患者条件，采用前入路/后入路或联合入路。

腰骶部肿物切除一般建议后入路，若手术入路涉及交界区域，则建议行固定术以减少椎体不稳事件的发生。

2.2.2 微创手术

在有限研究中，微创手术治疗胸腰段硬膜外转移瘤神经压迫，与传统开放式入路相比，二者在手术并发症、死亡率、生存期改善方面无显著差异，而微创具有术中出血少、输血少、住院时间短的优势。推荐有条件的中心在适宜情况下选择微创手术。

3 放疗

单纯放疗已被证实能减轻疼痛，改善神经功能，且无侵入性，易耐受。作为手术辅助治疗手段，术后辅助放疗较单纯放疗有更明确获益，决策在于患者状态、脊柱稳定性、病灶与脊髓关系、原发灶病理情况、是否存在硬膜外病灶、总体治疗愿景（缓解疼痛/长期疾病控制/治愈疾病等）。

对寡转移或放疗抵抗性肿瘤（肾细胞癌，黑色素瘤，肉瘤，肝细胞癌，部分结直肠癌和非小细胞肺癌等），推荐SRS治疗。对既往接受过放疗再复发的病例，也可进行SRS以保护脊髓或其他重要结构。

8Gy单次放疗能有效解除脊髓压迫症状；对有神经功能损伤、明确实体病灶、单发或少发的，高剂量放疗（30~39Gy/10~13f）能提供更长的无症状生存时间；更先进的SBRT，或许能引入更高剂量的放疗方案，减少周围组织损伤，但无实验验证的

患者获益结论，并且花费更高。

对基础条件差、预期生存小于3~6月的患者，推荐单次8Gy放疗缓解神经功能症状可能更合理；对预期生存大于6月的患者，尤其是仍适宜手术治疗的患者，推荐30Gy以上高剂量放疗能够减少（肿瘤复发后）再次放疗和症状再恶化。SRS/SBRT推荐的放疗方案包括16~24Gy/1f，24Gy/2f，24~27Gy/3f，30~35Gy/5f。传统放疗方案包括8Gy/1f，20Gy/5f，30Gy/10f，40Gy/20f等。

4 药物治疗

ISM的治疗反应性与原发肿瘤类型相关，系统性药物治疗（包括化疗与内分泌治疗等）的选择依赖于转移瘤组织病理学类型、分子表型。对适宜手术的患者，可通过手术切除活检；不耐受患者，可CT引导下活检以明确组织病理学分型，根据病理学分型决定药物治疗方案。对大部分ISM，化疗或内分泌治疗反应差，相关研究甚少。血液肿瘤等少数药物治疗敏感的肿瘤椎管内转移对化疗反应好，其诊断与治疗与其他实体肿瘤转移不同，需由肿瘤专科医生评估。

在发现有脊髓压迫可能时，若无特殊禁忌，应即时给予糖皮质激素治疗，减轻炎症、水肿（若考虑病灶为血液系统肿瘤，诊断受糖皮质激素使用影响，可即时行穿刺活检明确病理后使用糖皮质激素）。激素用量在大剂量（96mg/日）和低剂量（10~16mg/日）之间选择方面尚无一致性结论。

第三节 随访与监测

ISM整体预后极差，目前暂无有效评估和预测生存期和预后的共识或研究结论。在激进的手术切除+序贯放疗后，患者仍有短期复发风险，随诊建议在3个月内，而不推荐术后72h内复查以避免伪影干扰。后每3~4月一次随诊检查至1年，后根据临床需求随诊。随诊建议全脊柱MRI，利用增强核磁作为随诊手段与常规核磁获益差别暂无明确结论，临床医师可根据患者实际情况评估随诊手段。

参考文献

- [1] NAYAN L, WEN P Y, AIZER A A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease [J]. *Neuro-oncology*, 2021; 23 (9): 1447 - 1456.
- [2] CHENG H, PEREZ-SOLER R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer [J]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19 (1): e43-e55.
- [3] WANG N, BERTALAN M S, BRASTIANOS P K. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management [J]. *Cancer*, 2018, 124 (1): 21-35.
- [4] THAKKAR J P, KUMTHEKAR P, DIXIT K S, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumors [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2020, 411: 116706-116716.
- [5] FRAIOLI F, SHANKAR A, HYARE H, et al. The use of multiparametric 18F-fluoro-L-3, 4-dihydroxy-phenylalanine PET/MRI in post-therapy assessment of patients with gliomas [J]. *Nuclear medicine communications*, 2020, 41 (6): 517-25.
- [6] BOIRE A, BRASTIANOS P K, GARZIA L, et al. Brain metastasis [J]. *Nature reviews Cancer*, 2020, 20 (1): 4-11.
- [7] BARNHOLTZ-SLOAN J S, SLOAN A E, DAVIS F G, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2004, 22 (14): 2865-72.
- [8] 高玉岭, 王帅文, 张艳利, 等. 不同病理类型脑转移瘤 MRI 表现特点 [J]. *兰州大学学报 (医学版)*, 2021, 47 (02): 65-70.
- [9] SUH J H, KOTECHEA R, CHAO S T, et al. Current approaches to the management of brain metastases [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2020, 17 (5): 279-99.
- [10] TOYOKAWA G, SETO T, TAKENOYAMA M, et al. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? [J]. *Cancer metastasis reviews*, 2015, 34 (4): 797-805.
- [11] SINGH R, LEHRER E J, KO S, et al. Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches [J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2020, 144: 165-79.
- [12] PEDROSA R, MUSTAFA D A, SOFFIETTI R, et al. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment [J]. *Neuro-oncology*, 2018, 20 (11): 1439-49.
- [13] HOSONAGA M, SAYA H, ARIMA Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer [J]. *Cancer metastasis reviews*, 2020, 39 (3): 711-20.
- [14] PALMIERI D, BRONDER J L, HERRING J M, et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (9): 4190-8.
- [15] HOHENSEE I, LAMSZUS K, RIETHDORF S, et al. Frequent genetic alterations in EGFR- and HER2-driven pathways in breast cancer brain metastases [J]. *The American journal of pathology*, 2013, 183 (1): 83-95.
- [16] SUN J, WANG C, ZHANG Y, et al. Genomic signatures reveal DNA damage response deficiency in colorectal cancer brain metastases [J]. *Nature communications*, 2019, 10 (1): 3190-3199.
- [17] ZHANG Q, CHEN J, YU X, et al. Survival benefit of anti-HER2 therapy after whole-brain radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients with brain metastasis [J]. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 2016, 23 (5): 732-9.
- [18] MA S C, TANG X R, LONG L L, et al. Integrative evaluation of primary and metastatic lesion spec-

- trum to guide anti-PD-L1 therapy of non-small cell lung cancer: results from two randomized studies [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10 (1): 1909296-1909307.
- [19] TAN R Y C, CAMAT M D, NG M, et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: a study amongst 1920 consecutive patients [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018, 29 (7): 1598-9.
- [20] GLITZA OLIVA I C, SCHVARTSMAN G, TAWBI H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018, 29 (7): 1509-20.
- [21] SCHOUTEN L J, RUTTEN J, HUVENEERS H A, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma [J]. *Cancer*, 2002, 94 (10): 2698-705.
- [22] EICHLER A F, LOEFFLER J S. Multidisciplinary Management of Brain Metastases [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (7): 884-898.
- [23] PATEL A J, SUKI D, HATIBOGLU M A, et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis [J]. *Journal of neurosurgery*, 2015, 122 (5): 1132-43.
- [24] ALVAREZ-BRECKENRIDGE C, GIOBBIE-HURDER A, GILL C M, et al. Upfront Surgical Resection of Melanoma Brain Metastases Provides a Bridge Toward Immunotherapy-Mediated Systemic Control [J]. *Oncologist*, 2019, 24 (5): 671-9.
- [25] 周先申, 万经海. 多发脑转移瘤手术指征及综合治疗探讨 [J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45 (4): 69-72.
- [26] CHUA T H, SEE A A Q, ANG B T, et al. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A Systematic Review [J]. *World neurosurgery*, 2018, 120: e1128-e35.
- [27] SANMILLAN J L, FERNÁNDEZ-COELLO A, FERNÁNDEZ-CONEJERO I, et al. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region [J]. *Journal of neurosurgery*, 2017, 126 (3): 698-707.
- [28] ZUO F, HU K, KONG J, et al. Surgical Management of Brain Metastases in the Peritrolandic Region [J]. *Frontiers in oncology*, 2020, 10: 572644.
- [29] 胡珂, 万经海. 脑转移瘤的外科治疗策略 [J]. *中国临床医生*, 2014, 42 (04): 17-9.
- [30] LEE S R, OH J Y, KIM S H. Gamma Knife radiosurgery for cystic brain metastases [J]. *British journal of neurosurgery*, 2016, 30 (1): 43-8.
- [31] WANG H, LIU X, JIANG X, et al. Cystic brain metastases had slower speed of tumor shrinkage but similar prognosis compared with solid tumors that underwent radiosurgery treatment [J]. *Cancer management and research*, 2019, 11: 1753-63.
- [32] YU K K H, PATEL A R, MOSS N S. The Role of Stereotactic Biopsy in Brain Metastases [J]. *Neurosurgery clinics of North America*, 2020, 31 (4): 515-26.
- [33] RYKEN T C, KUO J S, PRABHU R S, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84 (3): E189-e91.
- [34] GERSTNER E R, DUDA D G, DI TOMASO E, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2009, 6 (4): 229-36.
- [35] MUT M. Surgical treatment of brain metastasis: a review [J]. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2012, 114 (1): 1-8.
- [36] MAHAJAN A, AHMED S, MCALEER M F, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (8): 1040-8.

- [37] BROWN P D, BALLMAN K V, CERHAN J H, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC · 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (8): 1049–60.
- [38] LE RHUN E, GUCKENBERGER M, SMITS M, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2021, 32 (11): 1332–47.
- [39] YAMAMOTO M, SERIZAWA T, SHUTO T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study [J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15 (4): 387–95.
- [40] CHANG W S, KIM H Y, CHANG J W, et al. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? [J]. *Journal of neurosurgery*, 2010, 113 Suppl: 73–8.
- [41] HUNTER G K, SUH J H, REUTHER A M, et al. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2012, 83 (5): 1394–8.
- [42] CHEN X, XIAO J, LI X, et al. Fifty percent patients avoid whole brain radiotherapy: stereotactic radiotherapy for multiple brain metastases: a retrospective analysis of a single center [J]. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 2012, 14 (8): 599–605.
- [43] JIANG X S, XIAO J P, ZHANG Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters [J]. *Radiation oncology (London, England)*, 2012, 7: 36–42.
- [44] BI N, MA Y, XIAO J, et al. A Phase II Trial of Concurrent Temozolomide and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Complex Brain Metastases [J]. *The Oncologist*, 2019, 24 (9): 1–7.
- [45] 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [46] 马玉超, 邓垒, 王文卿, 等. 大分割放疗联合替莫唑胺治疗大体积脑转移瘤的前瞻性临床研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25 (4): 320–326.
- [47] 马玉超, 刘峰, 王凯, 等. FSRT联合替莫唑胺治疗大体积脑转移瘤的对照研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 027 (004): 348–53.
- [48] 肖建平, 李晔雄, 易俊林等. 肿瘤大分割放疗图谱, 2020年第一版.
- [49] BROWN P D, BALLMAN K V, CERHAN J H, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC · 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2017: 1049–1060.
- [50] SOLIMAN H, RUSCHIN M, ANGELOV L, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2018, 100 (2): 436–42.
- [51] SOLTYS S G, SEIGER K, MODLIN L A, et al. A Phase I/II Dose–Escalation Trial of 3–Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Large Resection Cavities of Brain Metastases [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2015, 93 (3): S38–S.
- [52] BROWN P D, AHLUWALIA M S, KHAN O H, et al. Whole–Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2018, 36 (5): 483–91.
- [53] GONDI V, TOME W A, MARSH J, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole–brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933 [J]. *Radiation therapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2010, 95 (3): 327–31.

- [54] GONDI V, TOLAKANAHALLI R, MEHTA M P, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2010, 78 (4): 1244-52.
- [55] RADES D, EVERS J N, VENINGA T, et al. Shorter-course whole-brain radiotherapy for brain metastases in elderly patients [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2011, 81 (4): e469-73.
- [56] 马玉超, 王文卿, 赵瑞芝, 等. HT全脑+病灶同步推量放疗多发性脑转移瘤剂量学及临床分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27 (5): 435-440.
- [57] 刘清峰, 肖建平, 张焯, 等. 基于核磁定位的多发脑转移瘤全脑+病灶同步推量治疗中新发病灶的影响因素研究 [J]. *癌症进展*, 2020, 18 (11): 1099-1102.
- [58] LE RHUN E, WELLER M, BRANDSMA D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2017, 28 (suppl_4): iv84-iv99.
- [59] 杨斯苒, 刘清峰, 肖建平, 等. 放疗为主的综合方案治疗脑膜转移瘤Ⅱ期临床研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29 (9): 744-50.
- [60] YANG S, XIAO J, LIU Q, et al. The Sequence of Intracranial Radiotherapy and Systemic Treatment With Tyrosine Kinase Inhibitors for Gene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases in the Targeted Treatment Era: A 10-Year Single-Center Experience [J]. *Frontiers in oncology*, 2021, 11: 732883.
- [61] CHEN X R, HOU X, LI D L, et al. Management of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Initially Diagnosed With 1 to 3 Synchronous Brain-Only Metastases: A Retrospective Study [J]. *Clinical lung cancer*, 2021, 22 (1): e25-e34.
- [62] NI J, LI G, YANG X, et al. Optimal timing and clinical value of radiotherapy in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer with or without baseline brain metastases: implications from pattern of failure analyses [J]. *Radiation oncology (London, England)*, 2019, 14 (1): 44.
- [63] DUAN H, HE Z Q, GUO C C, et al. Bone metastasis predicts poor prognosis of patients with brain metastases from colorectal carcinoma post aggressive treatment [J]. *Cancer management and research*, 2018, 10: 2467-74.
- [64] JIANG X B, YANG Q Y, SAI K, et al. Brain metastases from colorectal carcinoma: a description of 60 cases in a single Chinese cancer center [J]. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2011, 32 (6): 1249-56.
- [65] JIANG X B, KE C, ZHANG G H, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 49.
- [66] WANG Y, JI Z, LIN F H, et al. Outcome and prognostic value of treatment for brain metastases and the primary tumor in patients with breast cancer brain metastases [J]. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2018, 170: 43-6.
- [67] WANG H, OU Q, LI D, et al. Genes associated with increased brain metastasis risk in non-small cell lung cancer: Comprehensive genomic profiling of 61 resected brain metastases versus primary non-small cell lung cancer (Guangdong Association Study of Thoracic Oncology 1036) [J]. *Cancer*, 2019, 125 (20): 3535-44.
- [68] MIYAWAKI E, KENMOTSU H, MORI K, et al. Optimal Sequence of Local and EGFR-TKI Therapy for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases Stratified by Number of Brain Metastases [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2019, 104 (3): 604-13.

- [69] WANG C, LU X, ZHOU Z, et al. The Efficacy of Upfront Intracranial Radiation with TKI Compared to TKI Alone in the NSCLC Patients Harboring EGFR Mutation and Brain Metastases [J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10 (9): 1985–90.
- [70] KIM J M, MILLER J A, KOTECHEA R, et al. Stereotactic radiosurgery with concurrent HER2-directed therapy is associated with improved objective response for breast cancer brain metastasis [J]. *Neuro-oncology*, 2019, 21 (5): 659–68.
- [71] MAGNUSON W J, YEUNG J T, GUILLOD P D, et al. Impact of Deferring Radiation Therapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Who Develop Brain Metastases [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2016, 95 (2): 673–9.
- [72] ANDRATSCHKE N, KRAFT J, NIEDER C, et al. Optimal management of brain metastases in oncogenic-driven non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2019, 129: 63–71.
- [73] KOTECHEA R, KIM J M, MILLER J A, et al. The impact of sequencing PD-1/PD-L1 inhibitors and stereotactic radiosurgery for patients with brain metastasis [J]. *Neuro-oncology*, 2019, 21 (8): 1060–8.
- [74] LEHRER E J, PETERSON J, BROWN P D, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data [J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2019, 130: 104–12.
- [75] CHEN L, DOUGLASS J, KLEINBERG L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2018, 100 (4): 916–25.
- [76] SOCINSKI M A, LANGER C J, HUANG J E, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009, 27 (31): 5255–61.
- [77] TOLANEY S M, SAHEBJAM S, LE RHUN E, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2020, 26 (20): 5310–9.
- [78] SWAIN S M, BASELGA J, MILES D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2014, 25 (6): 1116–21.
- [79] LIN N U, DIÉRAS V, PAUL D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2009, 15 (4): 1452–9.
- [80] BACHELOT T, ROMIEU G, CAMPONE M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2013, 14 (1): 64–71.
- [81] KROP I E, LIN N U, BLACKWELL K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2015, 26 (1): 113–9.
- [82] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG Y H, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus

- Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2020, 38 (27): 3138-49.
- [83] LIN N U, BORGES V, ANDERS C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2020, 38 (23): 2610-9.
- [84] FREEDMAN R A, GELMAN R S, ANDERS C K, et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37 (13): 1081-9.
- [85] GOLDBERG S B, SCHALPER K A, GETTINGER S N, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21 (5): 655-63.
- [86] GAUVAIN C, VAULÉON E, CHOUAID C, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2018, 116: 62-6.
- [87] PAZ-ARES L, CIULEANU T E, COBO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22 (2): 198-211.
- [88] IUCHI T, SHINGYOJI M, SAKAIDA T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2013, 82 (2): 282-7.
- [89] ZENG Y D, LIAO H, QIN T, et al. Blood-brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (10): 8366-76.
- [90] YANG J J, ZHOU C, HUANG Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial [J]. *The Lancet Respiratory medicine*, 2017, 5 (9): 707-16.
- [91] SOLOMON B J, CAPPUZZO F, FELIP E, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014 [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34 (24): 2858-65.
- [92] DRILON A, SIENA S, DZIADZIUSZKO R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21 (2): 261-70.
- [93] LIU L, BAI H, SEERY S, et al. Efficacy and safety of treatment modalities across EGFR selected/unselected populations with non-small cell lung cancer and brain metastases: A systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2021, 158: 74-84.
- [94] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC [J]. *The New England journal of medicine*, 2020, 382 (1): 41-50.
- [95] MOK T, CAMIDGE D R, GADGEEL S M, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in

- the ALEX study [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2020, 31 (8): 1056-64.
- [96] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10212): 1929-39.
- [97] DUMMER R, GOLDINGER S M, TURTSCHI C P, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study [J]. *European journal of cancer (Oxford, England; 1990)*, 2014, 50 (3): 611-21.
- [98] MCARTHUR G A, MAIO M, ARANCE A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2017, 28 (3): 634-41.
- [99] LONG G V, TREFZER U, DAVIES M A, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2012, 13 (11): 1087-95.
- [100] DAVIES M A, SAIAG P, ROBERT C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF (V600) -mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (7): 863-73.
- [101] TAWBI H A, FORSYTH P A, ALGAZI A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain [J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 379 (8): 722-30.
- [102] LONG G V, ATKINSON V, LO S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19 (5): 672-81.
- [103] GUTZMER R, VORDERMARK D, HASSEL J C, et al. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020 [J]. *Cancer treatment reviews*, 2020, 89: 102083.
- [104] THUST S C, VAN DEN BENT M J, SMITS M. Pseudoprogression of brain tumors [J]. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 2018, 48 (3): 571-89.
- [105] WHITE A P, KWON B K, LINDSKOG D M, et al. Metastatic disease of the spine [J]. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2006, 14 (11): 587-98.
- [106] SCHIFF D, O'NEILL B P, SUMAN V J. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: Clinical features and diagnostic approach [J]. *Neurology*, 1997, 49 (2): 452-6.
- [107] SCHICK U, MARQUARDT G, LORENZ R. Intradural and extradural spinal metastases [J]. *Neurosurgical review*, 2001, 24 (1): 1-5; discussion 6-7.
- [108] FREY I, LE BRETON C, LEFKOPOULOS A, et al. Intradural extramedullary spinal canal secondary neoplasms: MR findings in 30 patients [J]. *European radiology*, 1998, 8 (7): 1187-92.
- [109] BEALL D P, GOOGE D J, EMERY R L, et al. Extradural intradural spinal tumors: a pictorial review [J]. *Current problems in diagnostic radiology*, 2007, 36 (5): 185-98.
- [110] HOOVER J M, KRAUSS W E, LANZINO G. Intradural spinal metastases: a surgical series of 15 patients [J]. *Acta neurochirurgica*, 2012, 154 (5): 871-7; discussion 7.
- [111] CABEZAS-CAMARERO S, SASTRE J, POLIDURA M C, et al. C8-T1 Radiculopathy Due to an Intradural Extramedullary Metastasis of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: Case Report and Review of the Literature [J]. *Pancreas*, 2016, 45 (5): 772-9.
- [112] MACKEL C E, ALSIDEIRI G, PAPAVALSILIOU E. Intramedullary-Extramedullary Breast Metastasis to the Caudal Neuraxis Two Decades after Primary Diagnosis: Case Report and Review of the Literature [J]. *World neurosurgery*, 2020, 140: 26-31.
- [113] AIELLO D, MAZZOLA R, GREGUCCI F, et al. Surprising complete response of intramedullary spinal cord metastasis from breast cancer: a case report and literature review [J]. *Tumori*, 2017, 103

- (Suppl. 1): e28–e30.
- [114] SHAHIDEH M, FALLAH A, MUNOZ D G, et al. Systematic review of primary intracranial glioblastoma multiforme with symptomatic spinal metastases, with two illustrative patients [J]. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 2012, 19 (8): 1080–6.
- [115] ISHII T, TERAOKA T, KOMINE K, et al. Intramedullary spinal cord metastases of malignant melanoma: an autopsy case report and review of the literature [J]. *Clinical neuropathology*, 2010, 29 (5): 334–40.
- [116] DAM-HIEU P, SEIZEUR R, MINEO J F, et al. Retrospective study of 19 patients with intramedullary spinal cord metastasis [J]. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2009, 111 (1): 10–7.
- [117] MESFIN A, EL DAFRAWY M H, JAIN A, et al. Total En Bloc Spondylectomy for Primary and Metastatic Spine Tumors [J]. *Orthopedics*, 2015, 38 (11): e995–e1000.
- [118] THIBAUT I, AL-OMAIR A, MASUCCI G L, et al. Spine stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer spinal metastases: analysis of outcomes and risk of vertebral compression fracture [J]. *Journal of neurosurgery Spine*, 2014, 21 (5): 711–8.
- [119] WOSTRACK M, PAPE H, KREUTZER J, et al. Surgical treatment of spinal intradural carcinoma metastases [J]. *Acta neurochirurgica*, 2012, 154 (2): 349–57.
- [120] BOOGERD W, VAN DER SANDE J J. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease [J]. *Cancer treatment reviews*, 1993, 19 (2): 129–50.
- [121] COLE J S, PATCHELL R A. Metastatic epidural spinal cord compression [J]. *The Lancet Neurology*, 2008, 7 (5): 459–66.
- [122] BUHMANN KIRCHHOFF S, BECKER C, DUERR H R, et al. Detection of osseous metastases of the spine: comparison of high resolution multi-detector-CT with MRI [J]. *European journal of radiology*, 2009, 69 (3): 567–73.
- [123] BOLLEN L, DIJKSTRA S P D, BARTELS R, et al. Clinical management of spinal metastases—The Dutch national guideline [J]. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 2018, 104: 81–90.
- [124] JACOBS W B, PERRIN R G. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview [J]. *Neurosurgical focus*, 2001, 11 (6): e10.
- [125] PATCHELL R A, TIBBS P A, REGINE W F, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9486): 643–8.
- [126] PATIL C G, LAD S P, SANTARELLI J, et al. National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993–2002 [J]. *Cancer*, 2007, 110 (3): 625–30.
- [127] GAZZERI R, TELERA S, GALARZA M, et al. Surgical treatment of intramedullary spinal cord metastases: functional outcome and complications—a multicenter study [J]. *Neurosurgical review*, 2021, 44 (6): 3267–75.
- [128] NATER A, TETREAULT L L, DAVIS A M, et al. Key Preoperative Clinical Factors Predicting Outcome in Surgically Treated Patients with Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Results from a Survey of 438 AOSpine International Members [J]. *World neurosurgery*, 2016, 93: 436–48.e15.
- [129] BILSKY M H, LAUFER I, FOURNEY D R, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale [J]. *Journal of neurosurgery Spine*, 2010, 13 (3): 324–8.
- [130] FISHER C G, DIPAOLO C P, RYKEN T C, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group [J]. *Spine*, 2010, 35 (22): E1221–9.
- [131] TOKUHASHI Y, MATSUZAKI H, ODA H, et al. A revised scoring system for preoperative evalua-

- tion of metastatic spine tumor prognosis [J]. Spine, 2005, 30 (19): 2186-91.
- [132] BALAIN B, JAISWAL A, TRIVEDI J M, et al. The Oswestry Risk Index: an aid in the treatment of metastatic disease of the spine [J]. The bone & joint journal, 2013, 95-b (2): 210-6.
- [133] FEHLINGS M G, KOPJAR B, YOON T, et al. 1. Surgical Treatment for Cervical Spondylotic Myelopathy: One Year Outcomes of the AOSpine North America Multi-Center Prospective Study of 301 Patients [J]. Spine Journal, 2009, 9 (10): 1S-S.
- [134] KALOOSTIAN P E, ZADNIK P L, ETAME A B, et al. Surgical management of primary and metastatic spinal tumors [J]. Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center, 2014, 21 (2): 133-9.
- [135] NADER R, RHINES L D, MENDEL E. Metastatic sacral tumors [J]. Neurosurgery clinics of North America, 2004, 15 (4): 453-7.
- [136] ZHOU X, CUI H, HE Y, et al. Treatment of Spinal Metastases with Epidural Cord Compression through Corpectomy and Reconstruction via the Traditional Open Approach versus the Mini-Open Approach: A Multicenter Retrospective Study [J]. Journal of oncology, 2019, 2019: 7904740.
- [137] MARANZANO E, TRIPPA F, CASALE M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial [J]. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2009, 93 (2): 174-9.
- [138] JABBARI S, GERSZTEN P C, RUSCHIN M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases: Practice Guidelines, Outcomes, and Risks [J]. Cancer journal (Sudbury, Mass), 2016, 22 (4): 280-9.
- [139] 樊代明. 整合肿瘤学·基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.

