

41例脑转移瘤出血性瘤卒中的相关临床因素分析

曹建平, 孙 鹏, 谷春雨, 王浩然, 张宏伟, 曲彦明, 宁威海, 于春江, 张明山
(首都医科大学三博脑科医院, 北京 100093)

摘要: [目的] 探讨脑转移瘤出血性瘤卒中发生的相关因素及临床特点。[方法] 回顾性分析 2014 年 1 月至 2021 年 6 月在北京首都医科大学三博脑科医院经手术切除、病理证实的脑转移患者共 278 例, 其中 41 例出血性瘤卒中患者(卒中组), 237 例无出血性瘤卒中(对照组)。单因素分析采用卡方或 Mann-Whitney *U* 检验, 多因素分析采用二元 Logistic 回归分析, 分析瘤卒中的危险因素。[结果] 脑转移瘤卒中率为 14.7%, 不同来源肿瘤卒中率: 黑色素瘤 39.3%、肾癌 15.8%、肺癌 15.7%、乳腺癌 3.4%。单因素分析显示不同病理类型、肿瘤质地、转移瘤数目、是否放疗与瘤卒中率有关(P 均 <0.05), 多因素分析显示黑色素瘤相比肺癌($P=0.015$)、实性肿瘤($P=0.019$)、接受放疗($P=0.040$)是发生出血性瘤卒中的独立危险因素。[结论] 实性脑转移肿瘤、接受放疗可增加脑转移瘤内出血风险。转移瘤卒中出血的诊断主要依靠术中诊断。

关键词: 脑转移瘤; 脑肿瘤卒中; 瘤内出血; 危险因素

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)04-0308-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B009

Risk Factors of Hemorrhagic Stroke in 41 Patients with Metastatic Brain Tumors

CAO Jian-ping, SUN Peng, GU Chun-yu, WANG Hao-ran, ZHANG Hong-wei, QU Yan-ming, NING Wei-hai, YU Chun-jiang, ZHANG Ming-shan
(Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China)

Abstract: [Objective] To investigate the risk factors of hemorrhagic stroke in patients with metastatic brain tumors. [Methods] A total of 278 patients with metastatic brain tumors who underwent craniotomy and confirmed by pathology at Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University between January 2014 and June 2021 were enrolled, including 41 cases with hemorrhagic brain metastases (hemorrhage group) and 237 cases without intratumoral hemorrhage (control group). The risk factors for hemorrhagic stroke were analyzed by univariable analysis and multivariate Logistic regression analysis. [Results] The incidence of hemorrhagic stroke in this series was 14.7%(41/278); the incidence in melanoma was 39.3%, renal carcinoma was 15.8%, lung cancer was 15.7% and breast cancer was 3.4%. The univariate analysis showed that the intratumoral hemorrhage was significantly associated with histology types, tumor texture, number metastatic foci, and radiotherapy (all $P<0.05$). The multivariate analysis showed that melanoma ($P=0.015$), solid tumor ($P=0.019$) and radiotherapy ($P=0.040$) were independent risk factors for intratumoral hemorrhage. [Conclusion] The study shows that metastatic melanoma has high risk of brain hemorrhagic stroke; and the solid tumor and radiotherapy also increase the risk of brain metastatic intratumoral hemorrhage.

Subject words: brain metastases; brain tumor apoplexy; intratumoral hemorrhage; risk factors

脑转移瘤是成人常见的脑肿瘤, 发病率 8.3/10 万~14.0/10 万, 约占颅内肿瘤的 50%^[1-2], 常见的原发灶来源于肺癌、黑色素瘤、肾癌、乳腺癌^[3-4]。部分脑转移瘤可发生出血性瘤卒中, 约占脑肿瘤卒中的

10%^[5], 不同来源脑转移瘤卒中发生率不同, 其中颅内转移性黑色素瘤、肾癌易出血, 最高可达 70%^[6]。瘤卒中多发生在脑实质内, 也可发生在蛛网膜下、硬膜下和硬膜外。由于出血部位、出血量不同, 发病形式可急性卒中表现或隐匿。关于脑转移瘤出血性卒中多数报道都是影像学诊断, 少有系统报道, 本文回顾性分析 2014 年 1 月至 2021 年 6 月首都医科大学

基金项目: 北京市海淀区卫生健康发展科研培育计划 (HP2021-04-50803)

通信作者: 张明山, E-mail: zhangms@cmmu.edu.cn

收稿日期: 2022-08-01; **修回日期:** 2022-10-14

三博脑科医院 41 例瘤卒中患者的临床资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2021 年 6 月首都医科大学三博脑科医院手术治疗的 278 例脑转移患者的临床资料、影像学资料、手术情况、预后及随访资料,其中诊断为脑转移瘤卒中患者共 41 例。41 例瘤卒中患者为卒中组,同期未卒中 237 例脑转移瘤患者作为对照组,采用以医院为基础的、回顾性不匹配病例对照研究探索瘤卒中危险因素。

41 例卒中患者中男性 22 例,女性 19 例,年龄 28~79 岁,中位年龄(四分位间距)56(14)岁;来源肺癌 26 例,黑色素瘤 11 例,肾癌 3 例,乳腺癌 1 例;急性卒中形式起病 10 例,其余 31 例为影像学及术中确诊。急性卒中 10 例临床表现为突发头痛 4 例、偏瘫 3 例、失语 1 例、癫痫 2 例、昏迷 2 例。慢性起病 31 例,表现头痛头晕 19 例,行走不稳/无力 13 例,言语不利 5 例,无症状体检发现 3 例,视野缺损 2 例,吞咽困难 1 例。既往接受过针对脑转移瘤的治疗方案中,其中 5 例接受抗肿瘤血管生成药物治疗,14 例接受过放疗,包括立体定向放疗 8 例,全脑放疗 4 例,全脑放疗联合立体定向放疗 2 例。

1.2 转移瘤卒中的诊断

出血性瘤卒中判断依据是手术中发现肿瘤内有陈旧性出血,术前 CT 高密度或 MRI 短 T1、短 T2 序列作为辅助标准。

1.3 手术治疗

患者颅内病情进展迅速,意识障碍加重或者出现脑疝风险者,需急诊手术,本组急诊手术 2 例,1 例为肺癌多发脑转移,1 例黑色素瘤脑转移。其余 39 例患者均限期手术。手术后颅压下降满意者,骨瓣同时复位,其中 1 例左桥小脑角区黑色素瘤卒中患者行肿瘤切除术同时行去骨瓣减压术。

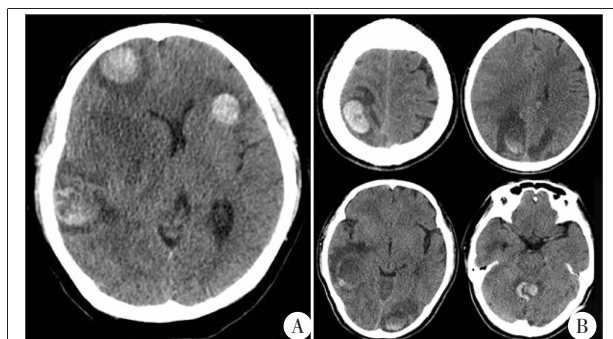
1.4 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 22 进行统计分析。单因素分析中计量资料如符合正态分布采用 t 检验,如为非正态则采用 Mann-Whitney U 秩和检验,以中位数表示;计数资料采用卡方检验。采用容差 <0.1 ,

VIF >10 进行共线性诊断后,多因素分析采用二元 Logistic 回归。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组 41 例发生肿瘤卒中,卒中率 14.7%(41/278),不同来源肿瘤卒中率依次为黑色素瘤 39.3%(11/28),肾癌 15.8%(3/19),肺癌 15.7%(26/166),乳腺癌 3.4%(1/29)。41 例中单发转移瘤 21 例,多发 20 例,肿瘤分布额叶 17 例,顶叶 14 例,枕叶 14 例,颞叶 9 例,小脑 9 例,脑干 2 例,桥小脑角 2 例,第四脑室 1 例。41 例包括单发转移灶出血 35 例,多发出血灶 6 例(Figure 1),多发出血中 5 例患者的所有转移灶同时出血。



Notes: A: intracranial metastatic melanoma with 3 bleeding foci in the same section; B: 5 bleeding foci of different section in a patient diagnosed lung adenocarcinoma brain metastases

Figure 1 Multiple tumor stroke foci

2.1 治疗情况

41 例患者包括手术切除 1 个转移灶 32 例,切除 2 个转移灶 4 例,切除 3 个转移灶 4 例,切除 4 个转移灶 1 例。39 例镜下肿瘤全切,2 例因与脑干粘连未全切,肿瘤全切率为 95.1%(39/41)。术后患者临床症状好转 35 例,稳定 3 例,加重 3 例,无围手术期死亡。术后随访 1~60 个月,失访 3 例,中位生存时间(14.0 $\pm$ 4.2)个月,随访中 2 例颅内转移性黑色素瘤患者再次瘤卒中,1 例采取再次手术(术后 1 个月),1 例保守治疗(术后 70 d)。

2.2 瘤卒中影响因素分析

不同来源肿瘤,肺癌、黑色素瘤、肾癌、乳腺癌的卒中率差异有统计学意义($P=0.011$),肿瘤多发与单发卒中率分别为 22.7%(20/88) 和 11.1%(21/190)($P=0.011$),囊变与实性肿瘤卒中率分别为 6.4%(5/78)和

18.0%(36/200)($P=0.014$), 是否接受放疗者的卒中率分别为 26.9% (14/52) 和 11.9% (27/226) ($P=0.006$) (Table 1)。

对肿瘤病理类型、囊实性、单多发及是否放疗进行共线性判断,容差>0.1,VIF<10,表示排除共线性 (Table 2)。多因素瘤卒中影响因素分析,二元 Logistic 回归 (Enter 法) 显示黑色素瘤相比肺癌 (OR=3.085,95%CI:1.239~7.679, $P=0.015$),实性肿瘤 (OR=3.370,95%CI:1.219~9.313, $P=0.019$),接受放疗 (OR=2.305,95%CI:1.039~5.112, $P=0.040$) 为瘤卒中危险因素 (Table 3)。

3 讨论

本中心 278 例脑转移瘤主要来源于肺癌、乳腺癌、黑色素瘤和肾癌,与以往报道一致^[4-5]。转移瘤卒中率依次为黑色素瘤 (39.3%)、肾癌 (15.8%)、肺癌 (15.7%)、乳腺癌 (3.4%),与既往报道不完全一致,这既与不同转移瘤就诊病例数量有关,也与不典型瘤卒中诊断困难有关。典型出血 (Figure 2) 影像为 CT 高密度,伴周围水肿,核磁 SWI 序列低信号,但转移瘤出血表现多样,容易误诊漏诊。如结直肠癌脑转移瘤影像 (Figure 3) 常表现 CT 高密度,经手术证实无瘤内出血,易误诊为出血^[7]。颅内转移性黑色素瘤的 CT 平扫一般高密度,瘤内黑色素细胞比例不同或出现血肿使 MRI 表现多样,Isiklar 等^[8]将其分为 4 型,以此标准本组包括混合型 50%,血肿型 39%,无色素型 11%,未见黑色素型。临床中出血性瘤卒中需结合发病缓急、CT 和 MRI 综合判定,术中确诊更重要。

脑转移瘤是颅内常见恶性肿瘤,目前主要采取放化疗、靶向药物、免疫治疗和手术相结合的综合治疗。在治疗过程中,一部分会发生出血性瘤卒中,加速病情进展危及生命,本组病例平均瘤卒中率达 14.7%,有必要总结脑转移瘤卒中危险因素进行预防预警。肿瘤自身原因如原发肿瘤高出血倾向、肿瘤中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,VEGF) 过表达造成的新生血管不成熟、肿瘤质地、肿瘤直接压迫、侵袭和相关治疗的不良

Table 1 Univariate analysis of 41 patients with brain metastasis hemorrhage[n(%)]

Index	Control (n=237)	Hemorrhagic BM(n=41)	χ^2/Z	P
Age(years old)	56.0	57.0	0.380	0.704
Gender				
Male	139(86.3)	22(13.7)	0.357	0.550
Female	98(83.8)	19(16.2)		
Hypertension				
No	190(87.2)	28(12.8)	2.913	0.088
Yes	47(78.3)	13(21.7)		
Pathology				
Lung cancer	140(84.3)	26(15.7)	17.868	0.011
Melanoma	17(60.7)	11(39.3)		
Renal carcinoma	16(84.2)	3(15.8)		
Breast cancer	28(96.6)	1(3.4)		
Gastrointestinal	15(100)	0		
Gynecologica	8(100)	0		
Thyroid	3(100)	0		
Mesenchymal	2(100)	0		
Unclear	8(100)	0		
Tumor texture				
Solid	164(82.0)	36(18.0)	5.995	0.014
Cystic	73(93.6)	5(6.4)		
Tumor number				
Single	169(88.9)	21(11.1)	6.520	0.011
Multiple	68(77.3)	20(22.7)		
VEGF immunohistochemical				
Negative	28(82.4)	6(17.6)	0.230	0.631
Positive	59(88.1)	8(11.9)		
Anti-angiogenic therapy				
No	225(86.2)	36(13.8)	1.979	0.159
Yes	12(70.6)	5(29.4)		
Radiotherapy				
No	199(88.1)	27(11.9)	7.541	0.006
Yes	38(73.1)	14(26.9)		

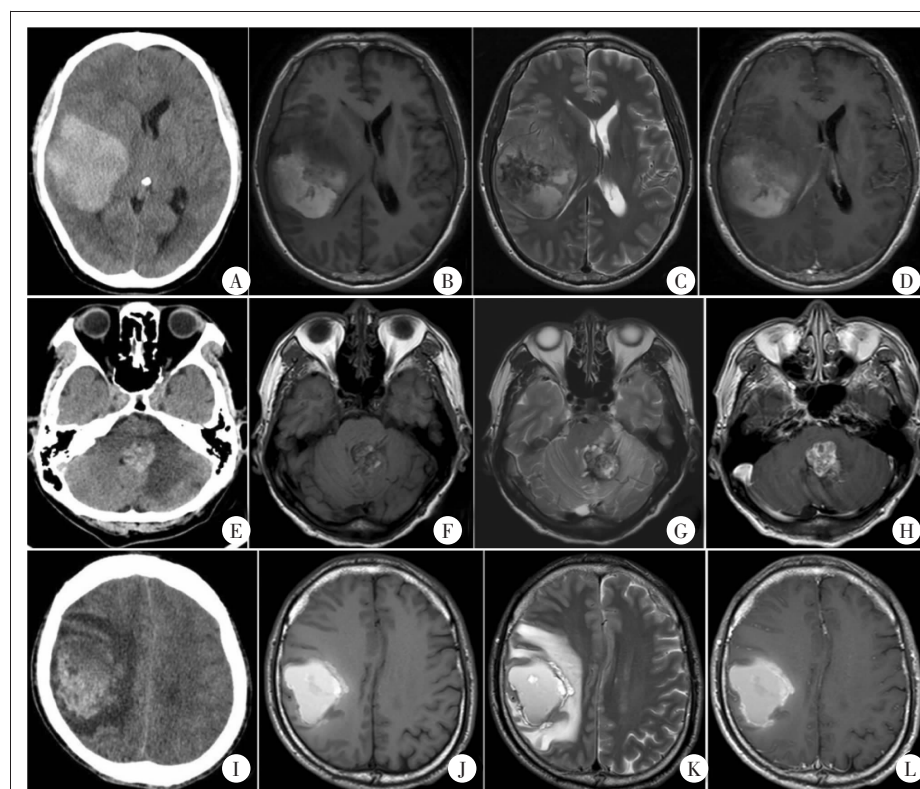
Note;a total of 101 patients underwent VEGF immunohistochemistry

Table 2 Collinearity diagnostics

Index	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	t	P	Collinearity statistics	
	B	SE	Beta			Tolerance	VIF
Constant	0.064	0.050		1.292	0.197		
Pathology	-0.023	0.011	-0.129	-2.180	0.030	0.964	1.037
Tumor texture	0.116	0.046	0.147	2.542	0.012	1.000	1.000
Tumor number	0.091	0.045	0.119	2.014	0.045	0.966	1.035
Radiotherapy	0.122	0.053	0.135	2.297	0.022	0.977	1.023

Table 3 Multivariate analysis of binary Logistic in brain metastasis hemorrhage

Cancer	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)(95%CI)
Lung cancer			8.619	8	0.375	
Melanoma	1.127	0.465	5.862	1	0.015	3.085(1.239~7.679)
Renal carcinoma	0.318	0.696	0.209	1	0.648	1.375(0.351~5.381)
Breast cancer	-1.472	1.053	1.952	1	0.162	0.230(0.029~1.810)
Gastrointestinal	-19.500	10027.892	0.000	1	0.998	0.000
Gynecologica	-19.124	13900.586	0.000	1	0.999	0.000
Thyroid	-19.281	23205.422	0.000	1	0.999	0.000
Mesenchymal	-19.660	28203.706	0.000	1	0.999	0.000
Unclear	-19.192	13747.176	0.000	1	0.999	0.000
Solid tumor	1.215	0.519	5.487	1	0.019	3.370(1.219~9.313)
Tumor number	0.675	0.380	3.152	1	0.076	1.965(0.932~4.142)
Radiotherapy	0.835	0.406	4.221	1	0.040	2.305(1.039~5.112)
Constant	-3.137	0.552	32.320	1	0.000	0.043



Notes: A~D: brain metastasis from lung cancer; E~H: renal cell carcinoma brain metastasis; I~L: intracranial metastatic melanoma

Figure 2 Typical imaging in 3 cases of hemorrhagic brain metastases

反应等都可能是潜在因素。

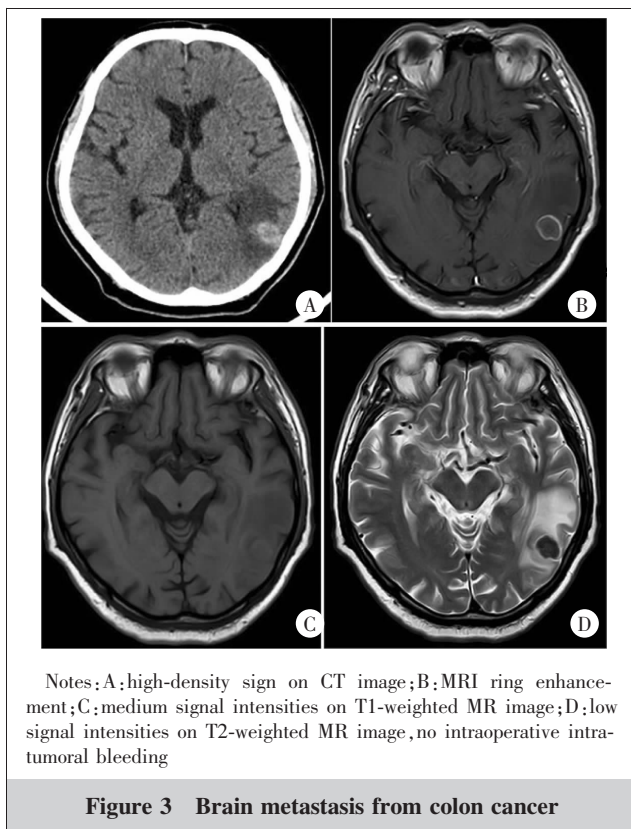
3.1 肿瘤自身原因

本组病例中来源于黑色素瘤和肾癌的脑转移瘤相比肺癌的出血性瘤卒中率更高,前两者病理结构上有丰富血运基础,呈高出血倾向。黑色素瘤采取由血管生成拟态模式,过渡为马赛克血管,最终为内皮依赖性的血液供应模式^[9],保证高血供、高通透性利

于肿瘤生长、侵袭,这一定程度导致了易出血特点。本组中2例颅内转移性黑色素瘤患者在手术后再次发生瘤卒中,说明其高自发出血倾向。而肾癌组织相比正常结构,其微血管密度显著增高,弥漫不规则^[10],这种病理特点也是易出血的基础。本组肾癌转移瘤病例术中见瘤组织具有海绵状团样血管,符合上述特点。

VEGF生理性驱动血管生成,维持内皮细胞存活,而在肿瘤细胞中过度表达则促进肿瘤生长和转移。VEGF诱发的新生血管多发育不完全,管壁薄弱,在血流作用下扩张变形,进而引起肿瘤出血^[11-12]。已有小鼠动物模型证明胶质母细胞瘤过表达VEGF催生瘤周大量新生血管^[13],容易发生瘤卒中。但是本组中VEGF免疫组化阳性病例没有出现高出血率,可见VEGF只是导致瘤内出血的一个因素。Jung等^[14]提出破坏血管基膜的基质金属蛋白酶协同VEGF才能引发出血性瘤卒中。此外癌细胞也可直接侵袭破坏血管壁造成出血。随着肿瘤不断生长,增大的瘤体也可压迫周围脑组织造成其变性、坏死出血,压迫回流静脉发生出血性梗死^[15]。

本组病例中实性肿瘤内部可以部分坏死造成出血呈不均匀团块状,囊性肿瘤多为边缘出血,术中证实囊内为坏死组织或液体,出血则发生在囊壁的肿瘤部分。本文中无囊变的实质性肿瘤卒中率更高,在临床中警惕具有此类特点患者,当怀疑瘤卒中时应



及时检查、采取治疗措施。

3.2 放疗与瘤内出血

本研究结果显示放疗后瘤卒中发生率升高。放疗作为脑转移瘤的重要治疗手段，但也会引发副损伤，如脑水肿、脑内多发微出血^[16]和致命性脑内血肿等。Morrison等^[17]利用7T MRI检查放疗2年后患者，发现100%患者的脑组织存在多发微出血。这种微出血能直接损害周围脑组织，对神经功能、认知等产生不利影响，还能预测将来的大出血^[16,18]。放疗后还可以引起瘤内病理改变，如毛细血管内膜的玻璃样变及海绵状血管瘤改变^[19]，从而引发血肿。放疗后发生瘤卒中时间窗不确定，相关文献认为可在放疗疗程中或放疗后一段时间^[19-20]。本组中1例肺腺癌患者放疗疗程中即出现瘤卒中而入院手术。临床中更关心放疗中哪些因素更容易导致出血，有文献指出女性、高剂量放疗^[21]、放疗前瘤周少量渗血^[20]、立体定向放疗后7~15 d内进行靶向/免疫检查点抑制剂治疗^[22]、碘125植入1个月内使用抗血管生成药物^[23]，是发生转移瘤卒中的危险因素。放疗后不良反应研究中剂量是一个关注点，当5 cm³脑转移瘤组织接受12 Gy放疗^[24]，诱发放射性坏死可能性较

低，但是未见放疗剂量与脑转移瘤卒中的系统研究。

3.3 抗血管靶向药与瘤内出血

新型抗血管生成靶向药物，如大分子贝伐单抗、小分子酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼、舒尼替尼等，在抑制肿瘤生长同时会影响血管内皮更新，有引起继发出血风险。早期报道过1例肝癌脑转移患者I期试验使用贝伐单抗后出现致命性脑出血^[25]，8例肾癌脑转移瘤患者使用索拉菲尼、舒尼替尼后有5例出现致命性颅内出血^[26]。但后续研究认为肺癌脑转移患者应用贝伐单抗后并没有增加出血风险^[27]，相反抗血管治疗还减少了放疗后微出血发生^[18]。临床中使用抗血管靶向药常见的是黏膜相关鼻出血，而肿瘤相关出血少见，本组中数据也未提示增加瘤内出血风险。

综上，实质性转移瘤、接受放疗可增加脑转移瘤瘤内出血风险，转移瘤卒中出血的诊断主要靠术中诊断。

参考文献：

- [1] Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, et al. Epidemiology of metastatic brain tumors [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(1): 1-6.
- [2] Smedby KE, Brandt L, Backlund ML, et al. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006 [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(11): 1919-1924.
- [3] Fecci PE, Champion CD, Hoj J, et al. The evolving modern management of brain metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6570-6580.
- [4] Boire A, Brastianos PK, Garzia L, et al. Brain metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 4-11.
- [5] 武琛, 王硕, 赵继宗. 105例脑肿瘤卒中的临床诊治和病理基础 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2004, 9(7): 303-304, 306.
Wu C, Wang S, Zhao JZ. Clinical diagnosis, treatment and pathological changes in 105 cases of brain tumor apoplexy [J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery*, 2004, 9(7): 303-304, 306.
- [6] Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? [J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(4): 624-630.
- [7] 谷春雨, 王浩然, 张明山, 等. 结直肠癌脑转移的影像学特点 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2019, 24(11): 507-508.
Gu CY, Wang HR, Zhang MS, et al. Imaging features of brain metastases in colorectal cancer [J]. *Chinese Journal*

- of Minimally Invasive Neurosurgery, 2019, 24(11):507-508.
- [8] Isiklar I, Leeds NE, Fuller GN, et al. Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content[J]. AJR Am J Roentgenol, 1995, 165(6): 1503-1512.
 - [9] 张诗武, 郭华, 张丹芳, 等. 黑色素瘤组织内三种血液供应模式时间关系的初步探讨 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(2):96-99.
Zhang SW, Guo H, Zhang DF, et al. Preliminary studies on the correlation between time and three modes of blood supply in melanoma tissue [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(2):96-99.
 - [10] 顾闻宇, 杨斌, 郭长城, 等. 微血管密度在肾细胞癌中的表达和意义[J]. 上海医学, 2013, 36(7):891-893, 830.
Gu WY, Yang B, Guo CC, et al. Expression of microvessel density in renal cell carcinoma and its significance [J]. Shanghai Medical Journal, 2013, 36(7):891-893, 830.
 - [11] 窦平. 出血性脑转移瘤的 CT 诊断 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2006, 4(4):8-10.
Dou P. Diagnosis of hemorrhagic cerebral metastatic tumors using CT[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2006, 4(4):8-10.
 - [12] 陈坚, 陈刚. 出血性脑肿瘤卒中的病理基础和临床诊治 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2001, 9(6):364-365.
Chen J, Chen G. Pathologic basis and clinical diagnosis and treatment of hemorrhagic cerebral tumor apoplexy[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2001, 9(6):364-365.
 - [13] Cheng SY, Nagane M, Huang HS, et al. Intracerebral tumor-associated hemorrhage caused by overexpression of the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF121 and VEGF165 but not VEGF189[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(22):12081-12087.
 - [14] Jung S, Moon K S, Jung T Y, et al. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in metastatic brain tumor-associated intracerebral hemorrhage [J]. J Neurooncol, 2006, 76(3):257-263.
 - [15] 银忠, 高红丽. 出血性脑瘤卒中早期诊断中 CT 的临床表现分析[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(21):7-9.
Yin Z, Gao HL. Clinical analysis of CT in early diagnosis of hemorrhagic brain tumor [J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2018, 2(21):7-9.
 - [16] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2):165-174.
 - [17] Morrison MA, Mueller S, Felton E, et al. Rate of radiation-induced microbleed formation on 7T MRI relates to cognitive impairment in young patients treated with radiation therapy for a brain tumor[J]. Radiother Oncol, 2021, 154: 145-153.
 - [18] Lupo JM, Molinaro AM, Essock-Burns E, et al. The effects of anti-angiogenic therapy on the formation of radiation-induced microbleeds in normal brain tissue of patients with glioma[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(1):87-95.
 - [19] Takaki T, Tsugu H, Hirata Y, et al. A case of radiation necrosis in the right occipital lobe accompanied with massive hemorrhage: histopathological analysis [J]. No Shinkei Geka, 2020, 48(6):541-546.
 - [20] Yomo S, Hayashi M. Fatal tumoral hemorrhage after stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: report of three cases and review of literature[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(9):1685-1690.
 - [21] Suzuki H, Toyoda S, Muramatsu M, et al. Spontaneous haemorrhage into metastatic brain tumours after stereotactic radiosurgery using a linear accelerator [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(7):908-912.
 - [22] Zoga E, Wolff R, Ackermann H, et al. Factors associated with hemorrhage of melanoma brain metastases after stereotactic radiosurgery in the era of targeted/immune checkpoint inhibitor therapies[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(10):2391.
 - [23] 姜涵, 刘士锋, 韩燕, 等. 颅内肿瘤 ^{125}I 粒子治疗并发颅内出血危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 298-303.
Jiang H, Liu SF, Han Y, et al. Risk factors of intracranial hemorrhage with ^{125}I seeds for the treatment of brain tumors[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(3):298-303.
 - [24] Milano MT, Grimm J, Niemierko A, et al. Single- and multifraction stereotactic radiosurgery dose/volume tolerances of the brain [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 110(1):68-86.
 - [25] Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(3):843-850.
 - [26] Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor[J]. Eur Urol, 2008, 53(2):376-381.
 - [27] Yang L, Chen CJ, Guo XL, et al. Bevacizumab and risk of intracranial hemorrhage in patients with brain metastases: a meta-analysis[J]. J Neurooncol, 2018, 137(1):49-56.