



• 诊治分析 •

34例人类免疫缺陷病毒感染合并神经梅毒患者的临床特征、诊断及治疗分析

徐春华，池云，陈伟，胡志亮

【摘要】 目的 分析34例人类免疫缺陷病毒(HIV)感染合并神经梅毒(NS)患者的临床特征、诊断及治疗。**方法** 选取2012—2018年在南京市第二医院感染科住院的HIV感染合并确诊及疑似NS患者34例，回顾性分析其一般资料(包括性别、年龄、感染途径、治疗史、HIV感染情况、症状)，疾病分型及入院原因，血清学、脑脊液及影像学检查结果，治疗方法及预后。**结果** (1)34例患者中男33例(占97.1%)，女1例(占2.9%)；平均年龄(39.4 ± 11.6)岁；感染途径：同性冶游17例(占50.0%)，异性冶游5例(占14.7%)，同性冶游伴吸毒1例(占2.9%)，其他11例(占32.4%)；治疗史：驱梅治疗14例(占41.2%)，高效抗逆转录病毒治疗(HAART)10例(占29.4%)；HIV感染情况： CD_4^+ 细胞数目 <350 个/ μl 者23例(占67.6%)，机会性感染12例(占35.3%)；症状：有症状14例(占41.2%)，无症状20例(占58.8%)。(2)14例有症状患者疾病分型：脑膜型8例(占23.5%)，脑膜血管型2例(占5.9%)，脑实质型4例(占11.8%)；20例无症状患者入院原因：Ⅱ期梅毒4例(占11.8%)，门诊苄星青霉素驱梅效果欠佳7例(占20.6%)，初诊梅毒筛查NS11例(占32.4%)。(3)血清学、脑脊液及影像学检查结果：血清快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)滴度 $\geq 1:32$ 者18例(占52.9%)；34例患者脑脊液梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)均为阳性(占100.0%)，脑脊液RPR阳性者13例(占38.2%)，脑脊液白细胞计数升高者7例(占23.5%)，脑脊液蛋白含量升高者19例(占55.9%)；34例患者中行颅脑磁共振成像(MRI)检查者30例(占88.2%)，颅脑CT检查者2例(占5.9%)，其中颅脑MRI检查异常者13例(占43.3%)。(4)治疗方法：33例(占97.1%)患者采用水剂青霉素G联合苄星青霉素治疗，1例(占2.9%)患者因青霉素过敏而采用头孢曲松钠治疗。(5)预后：21例患者完成3个月~2年随访，其中17例(占81.0%)脑脊液RPR及TPPA转阴，9例(占42.9%)症状改善，1例(占4.8%)遗留神经系统损伤但血清学改善，2例(占9.5%)伴精神异常者症状有所改善。**结论** HIV感染合并NS患者临床表现复杂，以无症状NS多见，需结合血清学、脑脊液及影像学检查进行综合判断，而NS的治疗仍首选青霉素。

【关键词】 HIV；神经梅毒；脑脊液；疾病特征；诊断

【中图分类号】 R 373.9 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.018

徐春华，池云，陈伟，等.34例人类免疫缺陷病毒感染合并神经梅毒患者的临床特征、诊断及治疗分析[J].实用心脑肺血管病杂志，2019，27(12)：98-101. [www.syxnf.net]

XU C H, CHI Y, CHEN W, et al.Clinical features, diagnosis and treatment of HIV infection patients merged with neurosyphilis [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (12) : 98-101.

Clinical Features, Diagnosis and Treatment of HIV Infection Patients Merged with Neurosyphilis XU Chunhua, CHI

Yun, CHEN Wei, HU Zhiliang

The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210000, China

Corresponding author: HU Zhiliang, E-mail: huzhiliangseu@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features, diagnosis and treatment of HIV infection patients merged with neurosyphilis (NS) . **Methods** From 2012 to 2018, a total of 34 HIV infection patients merged with confirmed or suspected NS were selected in the Department of Infectious Diseases, the Second Hospital of Nanjing, the general information (including gender, age, route of infection, history of treatment, infection status of HIV and symptoms) , disease classification and cause of hospitalization, examination results of serology, cerebrospinal fluid and imaging, therapeutic methods and prognosis were retrospectively analyzed. **Results** (1) Of the 34 patients, 33 cases (accounting for 97.1%) were male and the other 1 case (accounting for 2.9%) was female; the average age was (39.4 ± 11.6) years old; route of infection: 17 cases (accounting for 50.0%) due to same-sex venereal exposure, 5 cases (accounting for 14.7%) due to heterosexual venereal exposure, 1

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目(81701973)；江苏省青年医学重点人才培养项目(QNRC2016059)；南京市医学科技发展项目(ZKX17040)

210000 江苏省南京市第二医院

通信作者：胡志亮，E-mail: huzhiliangseu@163.com

case (accounting for 2.9%) due to same-sex venereal exposure and drug abuse, 11 cases (accounting for 32.4%) due to other causes; history of treatment: 14 cases (accounting for 41.2%) received anti-syphilitic treatment, 10 cases (accounting for 29.4%) received highly active antiretroviral therapy (HAART); infection status of HIV: 23 cases (accounting for 67.6%) with CD₄⁺ cells count <350/ μ l, 12 cases (accounting for 35.3%) with opportunistic infections; symptoms: 14 cases (accounting for 41.2%) with symptoms and 20 cases (accounting for 58.8%) without symptoms. (2) Disease classification of 14 cases with symptoms: 8 cases (accounting for 23.5%) were classified as meningeal type, 2 cases (accounting for 5.9%) as meningeal vascular type, 4 cases (accounting for 11.8%) as parenchymal type; cause of hospitalization of 20 cases without symptoms: 4 cases (accounting for 11.8%) due to II-stage syphilis, 7 cases (accounting for 20.6%) due to poor anti-syphilitic treatment effect of benzathine benzylpenicillin in Outpatient Service, 11 cases (accounting for 32.4%) due to screening for NS because of newly diagnosed syphilis. (3) Serological examination results found that 18 cases (accounting for 52.9%) performed as serum titer $\geq 1:32$; cerebrospinal fluid examination results found that all of the 34 patients (accounting for 100.0%) occur positive TPPA, 13 cases (accounting for 38.2%) occur positive RPR, 7 cases (accounting for 23.5%) occur elevation of WBC, 19 cases (accounting for 55.9%) occur elevation of protein content; 30 cases (accounting for 88.2%) underwent craniocerebral MRI examination and 2 cases (accounting for 5.9%) underwent craniocerebral CT examination, thereinto 13 cases (accounting for 43.3%) occurred abnormal craniocerebral MRI examination results. (4) Therapeutic methods: 33 cases (accounting for 97.1%) received penicillin G (aqueous solution) combined with benzathine benzylpenicillin, the other 1 case received ceftriaxone sodium due to allergy to penicillins. (5) Prognosis: a total of 21 patients completed the 3-month to 2-year follow-up, thereinto 17 cases (accounting for 81.0%) turned to negative RPR and TPPA in cerebrospinal fluid, 9 cases (accounting for 42.9%) got improvement of symptoms, 1 case (accounting for 4.8%) occurred residual nerve system injury with serological improvement, 2 cases (accounting for 9.5%) complicated with psychological problem got improvement of symptoms to some extent. **Conclusion** Clinical manifestations of HIV infection patients merged with NS are complex, which mainly performed as asymptomatic NS, thus it is necessary to combine the examination results of serology, cerebrospinal fluid and imaging to make a synthetic judgment, moreover penicillin is still the first choice in the treatment of NS.

【Key words】 HIV; Neurosyphilis; Cerebrospinal fluid; Disease attributes; Diagnosis

神经梅毒(neurosyphilis, NS)指梅毒螺旋体(treponemapallidum, TP)侵犯神经系统而导致脑膜、脑实质、脑血管、脊髓等损伤的一组临床综合征。随着近年梅毒患者数量增多,NS发病率呈逐年升高趋势。梅毒感染途径与人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)相似,男同性恋人群梅毒患病率较高^[1],而梅毒可增加HIV病毒载量,降低HIV感染患者CD₄⁺细胞分数,但梅毒、HIV感染患者神经系统感染风险均较高。研究表明,梅毒合并HIV感染患者NS发生率高于未合并HIV感染者^[2]。本研究旨在分析HIV感染合并NS患者的临床特征、诊断及治疗,以期为提高临床对该类患者的早期诊断及治疗水平提供参考。

1 对象与方法

1.1 诊断标准 (1) NS 诊断标准: ①脑脊液快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)阳性; ②脑脊液梅毒螺旋体明胶凝集试验(treponema pallidum particle agglutination test, TPPA)阳性且脑脊液蛋白含量升高(>500 mg/L)、白细胞计数升高(>20×10³/L); 梅毒血清学RPR试验阳性且符合上述任意条件即可确诊,仅符合②者为可疑NS^[3-5],但在无法进行性病研究实验室实验(VDRL)情况下可采用RPR替代诊断NS^[4]。(2) HIV 感染诊断标准: HIV抗体阳性。

1.2 研究对象 选取2012—2018年在南京市第二医院感染科住院的HIV感染合并梅毒患者172例,筛出HIV感染合并确诊及疑似NS患者34例。排除标准:(1)合并隐球菌、结核分枝杆菌感染及其他颅内感染者;(2)脑脊液检查正常及单纯脑脊液TPPA阳性者。

1.3 观察指标 回顾性分析所有患者一般资料(包括性别、年龄、感染途径、治疗史、HIV感染情况、症状)、疾病分型及其临床表现、入院原因,并分析患者血清学、脑脊液及影像学检查结果,治疗方法及预后。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计学软件进行描述性分析。

2 结果

2.1 一般资料 34例患者中男33例(占97.1%),女1例(占2.9%);平均年龄(39.4±11.6)岁;感染途径:同性治疗17例(占50.0%),异性治疗5例(占14.7%),同性治疗伴吸毒1例(占2.9%),其他11例(占32.4%);治疗史:驱梅治疗14例(占41.2%),高效抗逆转录病毒治疗(HAART)10例(占29.4%);HIV感染情况:CD₄⁺细胞数目<350个/ μ l者23例(占67.6%),机会性感染12例(占35.3%);症状:有症状14例(占41.2%),无症状20例(占58.8%)。

2.2 疾病分型及其临床表现、入院原因 14例有症状患者疾病分型:脑膜型8例(占23.5%),临床表现为头昏2例,听力下降2例,精神障碍2例,头痛1例,下肢麻木1例,记忆力减退1例,视力下降1例;脑膜血管型2例(占5.9%),临床表现为肢体麻木1例,头昏1例;脑实质型4例(占11.8%),临床表现为头痛1例,头昏1例,记忆力减退1例,痴呆1例。20例无症状患者入院原因:II期梅毒4例(占11.8%),其中合并骨梅毒1例;门诊苄星青霉素驱梅治疗效果欠佳7例(占20.6%);初诊梅毒筛查NS11例(占32.4%)。

2.3 血清学、脑脊液及影像学检查结果

2.3.1 血清RPR滴度 34例患者血清RPR滴度为1:1~1:256,

其中血清 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 者 18 例（占 52.9%），见表 1。

表 1 34 例 HIV 合并确诊及疑似 NS 患者血清 RPR 滴度（例）
Table 1 Serum RPR titer of the 34 HIV infection patients merged with confirmed or suspected NS

血清 RPR 滴度	例数
1:1	1
1:2	0
1:4	5
1:8	3
1:16	7
1:32	4
1:64	4
1:128	8
1:256	2

注：RPR= 快速血浆反应素环状卡片试验

2.3.2 脑脊液检查结果 34 例患者脑脊液 TPPA 均为阳性（占 100.0%），脑脊液 RPR 阳性者 13 例（占 38.2%），脑脊液白细胞计数升高者 7 例（占 23.5%），脑脊液蛋白含量升高者 19 例（占 55.9%）。

2.3.3 影像学检查 34 例患者中行颅脑磁共振成像（MRI）检查者 30 例（占 88.2%），颅脑 CT 检查者 2 例（占 5.9%）。颅脑 MRI 检查异常者 13 例（占 43.3%），其中表现为缺血灶 4 例，累及部位包括额叶（3 例）、颞叶（1 例），以点状缺血灶为主；腔隙性脑梗死 3 例，累及部位包括基底核区（1 例）、半卵圆中心（2 例）；颅内软化形成 3 例，累及部位包括基底核区（3 例）、放射冠区（1 例）、半卵圆中心（3 例）；脑萎缩 2 例；右侧额叶深部团状不均长信号影 1 例。颅脑 CT 检查结果主要表现为基底核区、放射冠区、颞叶区团块状高密度影。

2.4 治疗方法 33 例（占 97.1%）患者采用水剂青霉素 G（华东制药股份有限公司生产，国药准字 H13020657）1 800 万~2 400 万 U/d，持续治疗 10~14 d，而后给予苄星青霉素（华东制药股份有限公司生产，国药准字 H20044727）240 万 U/次，1 次/周，持续治疗 1~3 周；1 例（占 2.9%）患者因对青霉素过敏而采用头孢曲松钠（上海罗氏制药有限公司生产，国药准字 H10983036）2 g 静脉滴注，2 次/d，持续治疗 14 d。

2.5 预后 21 例患者完成 3 个月~2 年随访，其中 17 例（占 81.0%）治疗后 2 年内血清 RPR 滴度下降 4 倍及以上，7 例（占 33.3%）脑脊液 RPR 及 TPPA 转阴；9 例（占 42.9%）症状改善，1 例（占 4.8%）遗留神经系统损伤但血清学改善，2 例（占 9.5%）伴有精神异常者症状有所改善。

3 讨论

梅毒各期均可出现中枢神经系统改变^[6]，其中 NS 临床表现复杂且部分患者无症状，增加了 NS 早期诊断难度，而 HIV 感染合并 NS 患者的临床表现及诊断更复杂^[7]。研究表明，HIV 感染合并梅毒患者神经系统感染发生风险较高^[8]。本研究结果显示，HIV 合并梅毒患者 NS 发生率为 19.8%（34/172），与既往研究结果一致^[9]，究其原因可能为：HIV 感染患者免疫功能低下，机体 TP 清除能力下降。

VDRL 是一种可明确诊断 NS 的标准实验^[5]，在无法进

行 VDRL 的情况下一般采用脑脊液 RPR 作为替代试验，但脑脊液各反应素含量低于血浆，30%~70% 的 NS 尤其是无症状、晚期梅毒及合并 HIV 感染患者脑脊液 RPR 阴性，漏诊、误诊可能性大，因此脑脊液 RPR 试验阴性亦不能排除 NS，需结合脑脊液白细胞计数、蛋白含量等指标进行综合评判。

多数 HIV 感染患者脑脊液白细胞计数、蛋白含量轻度升高^[10]，因此 HIV 感染合并 NS 的诊断标准需更加严谨。本研究参照 2018 年美国 AIDS 机会性感染治疗指南^[4]、2016 年《世界卫生组织梅毒螺旋体（梅毒）的治疗指南》^[5]及《2015 美国疾病控制中心性传播疾病（梅毒）治疗指南》^[11]区别无症状及仅脑脊液 TPPA 阳性与 HIV 抗体阴性者，进而提高 HIV 感染患者 NS 诊断特异性。本研究结果显示，34 例患者脑脊液 TPPA 均为阳性，而脑脊液 RPR 阳性率仅为 38.2%，部分患者脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白含量升高，表明 HIV 感染合并梅毒患者需结合脑脊液白细胞计数、蛋白含量等指标以提高 NS 诊断率。

HIV 感染合并梅毒患者应考虑腰椎穿刺术以排查 NS^[4, 11]，而男性，血清 RPR 滴度 $>1:32$ ，神经、精神症状及 HIV 感染程度（CD₄⁺ 细胞数目 ≤ 350 个/ μ l）是 HIV 感染合并 NS 患者的独立危险因素^[12-13]。本研究结果显示，血清 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 者占 52.9%，CD₄⁺ 细胞数目 ≤ 350 个/ μ l 者占 67.6%，且无症状 NS 发生率为 58.8%，可见 HIV 感染合并 NS 患者漏诊可能性大，需更多指标联合诊断。本研究结果还显示，30 例行颅脑 MRI 检查患者中 MRI 检查异常者 13 例（占 43.3%），提示 MRI 可作为 HIV 感染合并梅毒患者行腰椎穿刺术前 NS 筛查手段，尤其对年轻且无心血管疾病患者具有辅助诊断意义。

青霉素是治疗 NS 的首选药物^[11]，但 HIV 感染合并 NS 患者是否需加大剂量或延长疗程尚不完全明确。MOULTON 等^[14]研究表明，青霉素治疗 NS 所致认知功能损伤患者短期疗效良好，但尚缺乏足够证据证实该药对认知功能损伤患者有长期疗效。本研究经 3 个月~2 年随访发现，9 例患者（占 42.9%）症状改善，1 例患者（占 4.8%）遗留神经系统损伤但血清学改善，2 例患者（占 9.5%）伴精神异常但症状有所改善，究其原因为青霉素无法修复实质性血管、脑、脊髓等病变。有研究表明，HAART 可有效降低 HIV 病毒载量，提升 CD₄⁺ 细胞数目，进而降低 NS 发生率^[11]，本研究中 1 例患者曾接受 HAART。

综上所述，HIV 感染合并 NS 患者临床表现复杂，以无症状 NS 多见，需结合血清学、脑脊液及影像学检查进行综合判断，而 NS 的治疗仍首选青霉素；但本研究并未完成所有 HIV 感染合并梅毒患者的筛查，且腰椎穿刺术指征并未统一，大部分门诊未做腰椎穿刺术的梅毒患者的 NS 流行状况未知，存在一定选择性偏倚，因此今后还需扩大样本量、延长随访时间并对 HIV 感染合并 NS 患者进行更细化的分层分析。

参考文献

- [1] GHANEM K G, MOORE R D, ROMPALO A M, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients [J]. AIDS, 2008, 22 (10): 1145-1151. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32830184df.

- [2] BUCHACZ K, PATEL P, TAYLOR M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections [J]. AIDS, 2004, 18 (15) : 2075-2079. DOI: 10.1097/00002030-200410210-00012.
- [3] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学分会性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014) [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47 (5) : 365-372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.05.022.
- [4] AIDSinfo A: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2018. doi.org/10.1186/s12941-018-0298-1.
- [5] World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of treponema pallidum (syphilis) [M]. Geneva: WHO, 2016.
- [6] MARRA C M, MAXWELL C L, DUNAWAY S B, et al. Cerebrospinal fluid treponema pallidum particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis [J]. J Clin Microbiol, 2017, 55 (6) : 1865-1870. DOI: 10.1128/JCM.00310-17.
- [7] 钱芳, 田地, 王琳, 等. 合并人免疫缺陷病毒感染的神经梅毒患者临床特点及诊治 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11 (2) : 151-155. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.010.
- [8] HOBBS E, VERA J H, MARKS M, et al. Neurosyphilis in patients with HIV [J]. Pract Neurol, 2018, 18 (3) : 211-218. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001754.
- [9] GLIDDON H D, PEELING R W, KAMB M L, et al. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis [J]. Sex Transm Infect, 2017, 93 (S4) : S3-15. DOI: 10.1136/sextrans-2016-053069.
- [10] DELLI F S, MOURELLOU O, CHAIDEMENOS G, et al. Neurosyphilis: a reality again [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21 (3) : 398-399. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01874.x.
- [11] 柯吴坚, 杨斌. 2015 美国疾病控制中心性传播疾病(梅毒)治疗指南 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22 (4) : 343-344.
- [12] DUMARESQ J, LANGEVIN S, GAGNON S, et al. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early Syphilis [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51 (12) : 4060-4066. DOI: 10.1128/JCM.01989-13.
- [13] LIBOIS A, DE WIT S, POLL B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture [J]. Sex Transm Dis, 2007, 34 (3) : 141-144. DOI: 10.1097/01.olq.0000230481.28936.e5.
- [14] MOULTON C D, KOYCDEV I. The effect of penicillin therapy on cognitive outcomes in neurosyphilis: a systematic review of the literature [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37 (1) : 49-52. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.10.008.

(收稿日期: 2019-07-06; 修回日期: 2019-11-27)

(本文编辑: 李越娜)

• 指南 • 共识 • 标准 •

《美国国家综合癌症网络(NCCN)非小细胞肺癌2020年第1版指南》更新要点

☆表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变阳性(19del/L858R)患者一线治疗中关于系统治疗的说明 如果非小细胞肺癌患者治疗方案中包含免疫检查点抑制剂(PD1/PD-L1单抗), 则医师需注意此类药物较长的 $t_{1/2}$, 而联合使用免疫检查点抑制剂和奥西替尼时应报告不良事件。

☆对于有症状的全身多发转移病灶的说明 非小细胞肺癌患者经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)靶向治疗出现耐药后需行组织活检, 以排除小细胞肺癌病理转化。

☆对于ROS1重排阳性患者一线治疗后进展的说明 需谨慎对待部分患者停用EGFR-TKIs后出现的复燃现象, 若肿瘤出现复燃, 则应重新启用EGFR-TKIs治疗。

☆PD-L1表达阳性($\geq 1\%$)、突变驱动基因阴性且无使用帕博利珠单抗或阿特珠单抗禁忌患者的一线治疗 不再强调对一线治疗后疗效评价为缓解或稳定的鳞癌、腺癌、大细胞癌及非小细胞肺癌组织不明确(NSCLC-NOS)患者进行“密切观察”, 建议继续进行维持治疗。

☆鳞癌、腺癌、大细胞癌、NSCLC-NOS患者的初始系统治疗的两个说明 ①建议非小细胞肺癌患者在维持治疗前先进行4个周期以铂类(卡铂或顺铂)为基础的初始系统治疗, 如患者对初始系统治疗的耐受性良好则继续治疗至6个周期。②不推荐非小细胞肺癌患者接受一种PD-1/PD-L1抑制剂治疗过程中出现疾病进展时换用另一种PD-1/PD-L1抑制剂。

☆化疗联合放疗的说明 使用德瓦鲁单抗(durvalumab)单抗同步放化疗的非小细胞肺癌患者若未在放疗时接受全剂量化疗, 则不建议再额外进行2个周期的化疗; 建议不可切除的、接受2个或多个周期化疗后未出现进展的非小细胞肺癌患者采用durvalumab单抗进行持续12个月的巩固治疗, 推荐剂量为10 mg/kg, 1次/2周。

☆晚期或转移性非小细胞肺癌的系统治疗 推荐一线接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者继续接受2年的免疫维持治疗, 而二线开始接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者免疫维持治疗应持续至疾病进展。

(原文链接: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)