

# 非小细胞肺癌脑转移生物学及分子研究进展

邱小雯<sup>1\*</sup>, 朱兴壮<sup>2\*</sup>, 董 玮<sup>2</sup>, 张 炜<sup>2</sup>, 李红伟<sup>2</sup>, 宋轶鹏<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>滨州医学院, 山东 滨州

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院放疗科, 山东 烟台

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月21日

## 摘 要

随着医疗技术的进步, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者生存期延长, 脑转移(brain metastases, BM)成为其重要的治疗障碍。肿瘤的转移是一个多步骤过程中, 更好地了解疾病转移的发病机制将有助于我们确定合适的治疗策略, 从而避免脑转移的发生, 对患者的预后极其重要。本文就非小细胞肺癌脑转移生物学和分子研究的最新发现作一综述。

## 关键词

非小细胞肺癌, 脑转移, 生物学, 分子, 研究进展

# Advances in the Biology and Molecular Study of Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer

Xiaowen Qiu<sup>1\*</sup>, Xingzhuang Zhu<sup>2\*</sup>, Wei Dong<sup>2</sup>, Wei Zhang<sup>2</sup>, Hongwei Li<sup>2</sup>, Yipeng Song<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Binzhou Medical University, Binzhou Shandong

<sup>2</sup>Department of Radiotherapy, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: May 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

With the advancement of medical technology, patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) have prolonged survival and brain metastases (BM) have become an important therapeutic ob-

\*这些作者对这项工作做出了同等的贡献, 并共享第一作者身份。

#通讯作者。

文章引用: 邱小雯, 朱兴壮, 董玮, 张炜, 李红伟, 宋轶鹏. 非小细胞肺癌脑转移生物学及分子研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5561-5568. DOI: 10.12677/acm.2022.126804

stacle for them. Tumor metastasis is a multistep process, and a better understanding of the pathogenesis of disease metastasis will help us determine the appropriate treatment strategy to avoid brain metastases, which is extremely important for patient prognosis. In this paper, we present a review of recent findings on the biology and molecular studies of brain metastasis in non-small cell lung cancer.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Brain Metastasis, Biology, Molecular, Research Progress

Copyright © 2022 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. 背景

20%~40%的晚期恶性肿瘤患者发生脑转移,肺癌是脑转移最常见的原因之一,非小细胞肺癌(NSCLC)的脑嗜性对于腺癌(54.8%)和低分化癌(31.7%)高于鳞状细胞癌[1]。化学疗法和靶向疗法的最新进展提高了癌症患者的生存率。在这种系统性疾病得到更好控制的背景下,脑转移瘤(BMs)正在成为肿瘤学家面临的新挑战。由于缺乏模型系统,缺乏人体组织样本,以及许多临床试验将脑转移患者排除在外,治疗脑转移瘤的进展一直受到阻碍。虽然对脑转移的生物学仍知之甚少,但令人鼓舞的是,更多的努力正被引导到脑转移的研究上。

为了克服肺癌脑转移,了解脑转移的分子生物学是至关重要的。现就非小细胞肺癌脑转移的最新知识积累和该领域的最新进展作一综述。

## 2. 脑转移生物学

肿瘤的转移是一个多步骤的级联过程。首先是从原发性肿瘤脱离并侵入周围组织、血管内渗入血管和血行播散、停滞在脑毛细血管和外渗。最终,肿瘤细胞必须在周围组织中定殖,诱导血管生成并响应局部生长因子而增殖[2]。那些存活下来的细胞会找到有利于其生长发育的微环境,也称为“利基”[3],然后它们形成微转移,进而可能在相当可变的休眠期后进行细胞分裂,建立临床上显著的病变[4]。

大脑被认为是转移癌细胞的“避难所”,因为许多治疗药物无法通过血脑屏障(BBB)[5]。BBB是由内皮细胞和支持成分组成的网络,保护中枢神经系统微环境。与外周不同,脑微血管内皮细胞的特征是紧密(TJ),吞饮活性非常低和输出泵过度表达[6]。通过加强周围的细胞外基质(ECM)、基底膜、周细胞和星形胶质细胞的末端足部,血脑屏障有效地阻止了血液和脑间质液体之间的物质自由交换[7]。因此,由于血脑屏障的存在,大脑对肿瘤细胞形成了一种特殊的挑战,肿瘤细胞要通过血脑屏障入侵并存活,必须成功地完成所有步骤。

当转移性癌细胞进入脑循环时,它们可能停滞在血管分支点的毛细血管床内缓慢流动的部位。然后,癌细胞与脑内皮细胞之间的相互作用或跨内皮细胞的迁移由肿瘤细胞表面受体和内皮细胞黏附分子相互作用介导[8]。在克服血脑屏障后,肿瘤细胞面对局部微环境的组成部分,包括ECM、顽固性脑实质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞)以及旁分泌信号分子,包括细胞因子和生长因子[8]。生存及成功的肿瘤生长需要适应这些因素并与之相互作用。大脑还通过血管生成、血管扩张、血管生成、血管生成拟态建立充足的血液供应,使脑转移瘤更好地生长和增殖[9]。在上述过程中,基因表达的功能意义、脑血管的改变、可溶性因子的异常分泌和自分泌/旁分泌信号的激活均参与了脑转移瘤的发生。

### 3. 肿瘤脑转移的分子机制研究进展

#### 3.1. 基因表达分析

肿瘤的发生发展受表观遗传学的影响。Grinberg 等对 142 例 NSCLC 组织中 12 个基因的表达进行研究,发现 CDH2、KIFC1 和 FALZ 三个基因的表达水平对早期和晚期肺癌 BM 有较高的预测价值,且与预后不良相关[10]。Yoo 等对 71 例有(n = 40)或没有(n = 31) BM 的 NSCLC 患者肿瘤组织 DCUN1D1 表达进行评估,发现 16 例 DCUN1D1 阳性的 NSCLC 患者中有 14 例(87.5%)出现 BM (OR = 3.112; p = 0.009),这表明 DCUN1D1 阳性原发性 NSCLC 具有向 BM 的生物学易感性[11]。Wang 对 61 例接受手术切除的 NSCLC BM 患者回顾性研究,发现 CDK4/CCND1、CDKN2A/2B 基因的改变在肺组织中表达丰富,提示它们与增加转移风险有关[12]。更多与 NSCLC BM 的基因还需进一步研究。

#### 3.2. 细胞表面分子

##### 3.2.1. 整合素

整合素可以促进肿瘤细胞的粘附,影响肿瘤细胞的粘附和血管生成,促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,还可以通过激活信号级联过程来调节细胞存活[13]。整合素  $\alpha 3\beta 1$  的表达与肺癌 BM 密切相关。与肺肿瘤亲代细胞系和骨转移胞系相比,转移到脑的肿瘤细胞高表达  $\alpha 3\beta 1$  整合素,抑制  $\alpha 3\beta 1$  整合素功能可减少裸鼠脑转移瘤的形成,可能是  $\alpha 3\beta 1$  整合素与层粘连蛋白的相互作用,促进了肿瘤细胞的迁移和侵袭[14]。因此,  $\alpha\beta$ -整合素家族可能是转移性癌症患者的诊断生物标记物和治疗靶点。

##### 3.2.2. 细胞黏附分子

内皮细胞表达多种黏附分子,包括细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)和血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecules, PECAM)。这些在免疫反应和炎症中都是必不可少的,其中一些也被证明参与了血管内皮细胞和肿瘤细胞的相互作用及转移的形成。最近, Sipos 等人发现 ICAM-1 和 VCAM-1 上调导致肿瘤细胞对脑毛细血管内皮的粘附增加,从而导致了 BM 的发生[15]。另有研究发现, NSCLC BM 中白细胞黏附分子(leukocyte adhesion molecules, ALCAM)表达显著上调,对 ALCAM 基因敲除后细胞粘附能力及 BM 的发生率显著降低[16]。

#### 3.3. 钙黏附素

在正常组织中,上皮细胞通过粘合蛋白紧紧地结合在一起,以保持组织的结构完整性。其中一种粘附蛋白 E-钙粘蛋白(E-cadherin)的下调已被证明与几种肿瘤类型的转移潜力相关[17][18]。E-cadherin 的表达缺失可诱导癌细胞发生上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT),从而增加细胞的运动能力和转移能力。Yoo 等对 54 例 NSCLC 手术病理标本进行免疫组化,结果显示,发生 BM 的风险显著增加与 NSCLC 患者中存在低 E-钙粘蛋白表达的原发肿瘤有关(p = 0.001) [19]。

#### 3.4. 可溶性因子

##### 3.4.1. 血管内皮生长因子(VEGF)

血管生成是肿瘤转移的一个重要方面, VEGF 可同时影响血管生成和血管通透性[20]。Yano 等人在裸鼠模型的 BM 异种移植中检测到 VEGF 分泌增加;相反,将反义 VEGF 基因转染 PC14-PE6 肺腺癌细胞系可降低实验性 BM 的发生率,提示 VEGF 在 BM 肿瘤细胞中高表达[21]。Jubbet 等人比较了匹配的原发性 NSCLC 和 BM 瘤中 VEGF 的表达、增殖、微血管密度、血管形态和血管成熟度,他们发现,脑

转移瘤中增殖率和血管成熟度明显高于其匹配的原发肿瘤[22]，这亦表明 VEGF 与 BM 的发生是有关系的。

### 3.4.2. 趋化因子

趋化因子在细胞迁移、侵袭和肿瘤血管生成中发挥重要作用[23]。有研究发现，CXCR4/CXCL12(CXC 趋化因子亚家族成员)信号轴可能参与非小细胞肺癌 BM 的发生[24]。最近的一项研究中，Paratoreet 等研究了 CXCR4/CXCL12 在有 BM 和无 BM 患者的原发性 NSCLC 标本中的表达，结果显示，CXCL12 和 CXCR4 在转移性 NSCLC 组织中的表达明显高于配对的非转移性 NSCLC 组织( $p < 0.05$ ) [25]，提示 CXCR4 和 CXCL12 与 NSCLC BM 相关。

### 3.5. 蛋白酶

蛋白水解酶参与了肿瘤细胞通过血脑屏障、内皮细胞的形成和迁移等过程。基质金属蛋白酶(MMPs)在肿瘤细胞通过血脑屏障的跨内皮迁移过程中可能具有特殊的重要性。例如，MMP1 和 MMP2 具有降解血管内皮细胞(ECM)的能力，并促进新血管的形成，从而帮助肿瘤细胞到达血液循环中[26] [27]。Hu 等人的研究发现，BM 肺腺癌细胞过表达 MMP9 [28]。ADAM-9 是一种膜结合型蛋白酶，Shintaniet 等研究者发现 ADAM9 能够上调整合素  $\alpha 3\beta 1$  的表达，从而促进 BM 的形成[29]。

### 3.6. miRNA

miRNA 是调节肿瘤细胞侵袭和转移的重要分子。Chen LT 等人发现 miR-378 在 BM 患者手术标本中高表达，可能与 miR-378 促进的高平均微血管密度(MVD)和血管生成拟态(VM)的存在保证了肿瘤的血供有关，这也许是 NSCLC 发生 BM 的关键机制[30]。Aroraet 等人报道，miR-328 赋予了 NSCLC 细胞迁移潜能的作用[31]。Wei 等对 122 名 NSCLC 患者进行了 Logistic 回归分析，发现患有 BM 的 NSCLC 患者的血清 miR-330-3p 水平高于没有 BM 的患者，并发现 miR-330-3p 的过表达促进了 NSCLC 细胞的体外增殖，迁移，侵袭和 EMT [32]。Wang 等人研究表明，在肺癌 BM 中，miR-143-3p 的表达较肺癌组织上调，这可能与提高了血脑屏障侵袭能力有关[33]。综上，多种 miRNA 的表达均与 NSCLC BM 有关，在肿瘤生长、迁移、侵袭及 EMT 过程中均发挥了作用。关于 miRNA 介导 NSCLCBM 的机制，还需进一步研究。

### 3.7. 驱动基因改变

#### 3.7.1. 表皮生长因子受体(EGFR)突变

EGFR 是一种具有酪氨酸激酶依赖活性的跨膜蛋白，存在于所有上皮细胞的膜上。EGFR 突变发生在 10%~20%的非亚洲患者和约 40%的亚洲患者中。有多项研究发现，EGFR 突变的患者更易出现 BM [34] [35] [36]。Hus 学者等回顾性研究了 121 名 EGFR 阳性和 422 名 EGFR 野生型患者，发现 EGFR 阳性患者与 EGFR 野生型的脑转移累计发生率分别为 39.2%和 28.2% ( $p = 0.038$ ; HR 1.4)，中位生存率分别为 22.4 个月和 7.9 个月( $p < 0.001$ ) [37]。随后，一项包含 1522 名 NSCLC 患者的回顾性研究报告，确诊时携带 EGFR 突变的患者发生 BM 的风险较未发生突变的患者几乎高出两倍[38]。上述结果表明，EGFR 突变状态可能对 NSCLC 的中枢神经系统进展(CNS)产生影响，这种现象可能与 EMT 有关。

#### 3.7.2. 间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变

ALK 是一种酪氨酸受体激酶，对脑组织的发育与神经元的调控发挥了重要的作用。大约 1.4%的 NSCLC 具有 ROS1 重排。Rangachari 等对 21 例 ALK 突变的 NSCLC 患者的研究发现，23.8% (5/21)的患者在初诊时就有 BM，随着时间的推移，诊断后 BM 的累积发病率逐年增加：1 年 23.8%，2 年 45.5%，3 年 58.4% [39]。随后，Gainor 等人的研究也发现，对于晚期非小细胞肺癌 ALK 基因重排的患者，BM 的

发生率明显升高,有趣的是,其不仅可以转移至脑实质,脊髓及脑膜等均可以发生转移[40]。尽管有人提出过脊髓转移与静脉扩散和相邻结构的直接侵袭有关,但大多数人认为其主要是通过动脉播散引起的[41]。而脑膜转移则被认为主要是由于血行扩散或实质病变的直接扩散[42]。

#### 4. 总结

脑转移已成为一个日益严重的临床问题,这在很大程度上是由于最近对全身转移疾病的临床控制有所改善。虽然对脑转移的生物学了解仍然很少,但令人鼓舞的是,越来越多的研究开始转向脑转移的研究。这篇综述中提到的生物标记物将是预测脑转移瘤发生的有前途的工具。然而,目前还没有一种方法可以单独预测脑转移的发生,还有许多挑战需要将其转化为实践。在本文中,我们描述了非小细胞肺癌脑转移的机制基础(见表1),更好地了解肺癌脑转移的分子生物学。脑转移的发生反映了这种肿瘤-微环

**Table 1.** Risk factors for the development of non-small cell brain metastases.

**表 1.** 非小细胞脑转移发生的危险因素

危险因素	作者	参考文献 NO.
基因		
高表达 CDH2	Grinberg-Rashi H <i>et al.</i>	10
高表达 KIFC1	Grinberg-Rashi H <i>et al.</i>	10
低表达 FALZ	Grinberg-Rashi H <i>et al.</i>	10
高表达 DCUN1D1	Yoo <i>et al.</i>	11
高表达 CDK4/CCND1	Wang H <i>et al.</i>	12
高表达 CDKN2A/2B	Wang H <i>et al.</i>	12
细胞表面分子		
高表达 $\alpha 3\beta 1$	Yoshimasu T <i>et al.</i>	14
高表达 ICAM	Sipos E <i>et al.</i>	15
高表达 VCAM	Sipos E <i>et al.</i>	15
高表达 ALCAM	Münsterberg J <i>et al.</i>	16
低表达 E-cadherin	Yoo JY <i>et al.</i>	19
可溶性因子		
高表达 VEGF	Yano S <i>et al.</i> Jubb AM <i>et al.</i>	21 22
高表达 CXCR4	Paratore S <i>et al.</i>	24
高表达 CXCL12	Paratore S <i>et al.</i>	24
蛋白酶		
高表达 MMP9	Hu L <i>et al.</i>	28
高表达 ADAM9	Shintani Y <i>et al.</i>	29
mi-RNA		
高表达 miR-378	Chen LT <i>et al.</i>	30
高表达 miR-328	Arora S <i>et al.</i>	31
高表达 miR-330-3p	Wei C <i>et al.</i>	32

## Continued

高表达 miR-143-3p	Wang H <i>et al.</i>	33
驱动基因		
EGFR	Mok TS <i>et al.</i>	34
	Ouyang W <i>et al.</i>	35
	Burel-Vandenbos F <i>et al.</i>	36
	Hsu, F <i>et al.</i>	37
ALK	Bhatt VR <i>et al.</i>	38
	Rangachari D <i>et al.</i>	39
	Gainor JF <i>et al.</i>	40

境相互作用的高潮。特别是脑的特殊生理学不仅与转移瘤的定植有关，而且对治疗干预的疗效和结果也有重要影响。未来治疗脑转移患者的临床干预必须考虑到这些重要的微环境决定因素的影响。

## 参考文献

- [1] Jin, J., *et al.* (2013) Brain Metastases as the First Symptom of Lung Cancer: A Clinical Study from an Asian Medical Center. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **139**, 403-408. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1344-6>
- [2] Svokos, K.A., Salhia, B. and Toms, S.A. (2014) Molecular Biology of Brain Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 9519-9530. <https://doi.org/10.3390/ijms15069519>
- [3] Winkler, F. (2015) The Brain Metastatic Niche. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, **93**, 1213-1220. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1357-0>
- [4] Luzzi, K.J., *et al.* (1998) Multistep Nature of Metastatic Inefficiency: Dormancy of Solitary Cells after Successful Extravasation and Limited Survival of Early Micrometastases. *The American Journal of Pathology*, **153**, 865-873. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65628-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65628-3)
- [5] Palmieri, D., *et al.* (2007) The Biology of Metastasis to a Sanctuary Site. *Clinical Cancer Research*, **13**, 1656-1662. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2659>
- [6] Deeken, J.F. and Löscher, W. (2007) The Blood-Brain Barrier and Cancer: Transporters, Treatment, and Trojan Horses. *Clinical Cancer Research*, **13**, 1663-1674. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2854>
- [7] Abbott, N.J., Rönnbäck, L. and Hansson, E. (2006) Astrocyte-Endothelial Interactions at the Blood-Brain Barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, **7**, 41-53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
- [8] Preusser, M., *et al.* (2012) Brain Metastases: Pathobiology and Emerging Targeted Therapies. *Acta Neuropathologica*, **123**, 205-222. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0933-9>
- [9] Eichler, A.F., *et al.* (2011) The Biology of Brain Metastases-Translation to New Therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **8**, 344-356. <https://doi.org/10.1038/nrcclinonc.2011.58>
- [10] Grinberg-Rashi, H., *et al.* (2009) The Expression of Three Genes in Primary Non-Small Cell Lung Cancer Is Associated with Metastatic Spread to the Brain. *Clinical Cancer Research*, **15**, 1755-1761. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2124>
- [11] Yoo, J., *et al.* (2012) Immunohistochemical Expression of DCUN1D1 in Non-Small Cell Lung Carcinoma: Its Relation to Brain Metastasis. *Cancer Research and Treatment*, **44**, 57-62. <https://doi.org/10.4143/crt.2012.44.1.57>
- [12] Wang, H., *et al.* (2019) 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). *Cancer*, **125**, 3535-3544. <https://doi.org/10.1002/ncr.32372>
- [13] Desgrosellier, J.S. and Cheresh, D.A. (2010) Integrins in Cancer: Biological Implications and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc2748>
- [14] Yoshimasu, T., *et al.* (2004) Increased Expression of Integrin  $\alpha 3 \beta 1$  in Highly Brain Metastatic Subclone of a Human Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line. *Cancer Science*, **95**, 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03195.x>
- [15] Sipos, E., *et al.* (2012) Proinflammatory Adhesion Molecules Facilitate Polychlorinated Biphenyl-Mediated Enhancement of Brain Metastasis Formation. *Toxicological Sciences*, **126**, 362-371. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr349>
- [16] Münsterberg, J., *et al.* (2020) ALCAM Contributes to Brain Metastasis Formation in Non-Small-Cell Lung Cancer

- through Interaction with the Vascular Endothelium. *Neuro-Oncology*, **22**, 955-966. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa028>
- [17] Jiang, W.G. (1996) E-cadherin and Its Associated Protein Catenins, Cancer Invasion and Metastasis. *British Journal of Surgery*, **83**, 437-446. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800830404>
- [18] Kreiseder, B., et al. (2013)  $\alpha$ -Catulin Downregulates E-cadherin and Promotes Melanoma Progression and Invasion. *International Journal of Cancer*, **132**, 521-530. <https://doi.org/10.1002/ijc.27698>
- [19] Yoo, J.Y., et al. (2012) E-cadherin as a Predictive Marker of Brain Metastasis in Non-Small-Cell Lung Cancer, and Its Regulation by Pioglitazone in a Preclinical Model. *Journal of Neuro-Oncology*, **109**, 219-227. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0890-8>
- [20] London, N.R., Whitehead, K.J. and Li, D.Y. (2009) Endogenous Endothelial Cell Signaling Systems Maintain Vascular Stability. *Angiogenesis*, **12**, 149-158. <https://doi.org/10.1007/s10456-009-9130-z>
- [21] Yano, S., et al. (2000) Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Is Necessary but Not Sufficient for Production and Growth of Brain Metastasis. *Cancer Research*, **60**, 4959-4967.
- [22] Jubb, A.M., et al. (2011) Vascular Phenotypes in Primary Non-Small Cell Lung Carcinomas and Matched Brain Metastases. *British Journal of Cancer*, **104**, 1877-1881. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.147>
- [23] Keeley, E.C., Mehrad, B. and Strieter, R.M. (2010) CXC Chemokines in Cancer Angiogenesis and Metastases. *Advances in Cancer Research*, **106**, 91-111. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(10\)06003-3](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(10)06003-3)
- [24] Fokas, E., Steinbach, J.P. and Rödel, C. (2013) Biology of Brain Metastases and Novel Targeted Therapies: Time to Translate the Research. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1835**, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.10.005>
- [25] Paratore, S., et al. (2011) CXCR4 and CXCL12 Immunoreactivities Differentiate Primary Non-Small-Cell Lung Cancer with or without Brain Metastases. *Cancer Biomarkers*, **10**, 79-89. <https://doi.org/10.3233/CBM-2011-0232>
- [26] Rizzo, A., et al. (2015) Melanoma Cells Homing to the Brain: An *in Vitro* Model. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 476069. <https://doi.org/10.1155/2015/476069>
- [27] Liu, H., et al. (2012) The Role of MMP-1 in Breast Cancer Growth and Metastasis to the Brain in a Xenograft Model. *BMC Cancer*, **12**, Article No. 583. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-583>
- [28] Hu, L., et al. (2010) Biological Characteristics of a Specific Brain Metastatic Cell Line Derived from Human Lung Adenocarcinoma. *Medical Oncology*, **27**, 708-714. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9273-1>
- [29] Shintani, Y., et al. (2004) Overexpression of ADAM9 in Non-Small Cell Lung Cancer Correlates with Brain Metastasis. *Cancer Research*, **64**, 4190-4196. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3235>
- [30] Chen, L.T., et al. (2012) MicroRNA-378 Is Associated with Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastasis by Promoting Cell Migration, Invasion and Tumor Angiogenesis. *Medical Oncology*, **29**, 1673-1680. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0083-x>
- [31] Arora, S., et al. (2011) MicroRNA-328 Is Associated with (Non-Small) Cell Lung Cancer (NSCLC) Brain Metastasis and Mediates NSCLC Migration. *International Journal of Cancer*, **129**, 2621-2631. <https://doi.org/10.1002/ijc.25939>
- [32] Wei, C., et al. (2019) MicroRNA-330-3p Promotes Brain Metastasis and Epithelial-Mesenchymal Transition via GRIA3 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Aging (Albany NY)*, **11**, 6734-6761. <https://doi.org/10.18632/aging.102201>
- [33] Wang, H., et al. (2019) N6-Methyladenosine Induced miR-143-3p Promotes the Brain Metastasis of Lung Cancer via Regulation of VASH1. *Molecular Cancer*, **18**, 181. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1108-x>
- [34] Mok, T.S., et al. (2009) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 947-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
- [35] Ouyang, W., et al. (2020) Risk Factors of Metachronous Brain Metastasis in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 699. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07202-8>
- [36] Burel-Vandenbos, F., et al. (2013) EGFR Mutation Status in Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **111**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0990-5>
- [37] Hsu, F., et al. (2016) EGFR Mutation Status on Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **96**, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.004>
- [38] Bhatt, V.R., et al. (2017) Epidermal Growth Factor Receptor Mutational Status and Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Global Oncology*, **3**, 208-217. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.003392>
- [39] Rangachari, D., et al. (2015) Brain Metastases in Patients with EGFR-Mutated or ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancers. *Lung Cancer*, **88**, 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.020>
- [40] Gainor, J.F., et al. (2013) The Central Nervous System as a Sanctuary Site in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 1570-1573. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000029>
- [41] Okamoto, H., et al. (1993) Intradural Parenchymal Involvement in the Spinal Subarachnoid Space Associated with

Primary Lung Cancer. *Cancer*, **72**, 2583-2588.

[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931101\)72:9<2583::AID-CNCR2820720912>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931101)72:9<2583::AID-CNCR2820720912>3.0.CO;2-K)

- [42] Grossman, S.A. and Krabak, M.J. (1999) Leptomeningeal Carcinomatosis. *Cancer Treatment Reviews*, **25**, 103-119.  
<https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0119>