

· 综述 ·

乳腺癌脑转移研究进展

马莉¹ 王慧¹ 余春华¹ 谷峰² 马勇杰³ 付丽² 李文良¹

脑转移瘤是指原发于身体其他部位的肿瘤细胞进入颅内形成的转移灶,常见的原发肿瘤为肺癌、乳腺癌和恶性黑色素瘤^[1]。临床症状明显的乳腺癌脑转移的概率为 10%~15%,居于脑转移瘤的第 2 位,但加上无临床症状的乳腺癌脑转移患者,真正的发病率可高达 30%^[2]。尤其随着乳腺癌患者生存时间的明显延长和化疗药物对身体其他部位肿瘤复发的有效控制,乳腺癌脑转移的发病率逐年升高^[3]。因此,乳腺癌脑转移成为临床上一个亟待解决的难题。本文主要围绕乳腺癌分子亚型与脑转移瘤的发生,乳腺癌脑转移的治疗现状,乳腺癌脑转移发生的分子机制和乳腺癌脑转移临床前实验模型等几方面进行综述。

1 乳腺癌分子亚型与乳腺癌脑转移瘤的发生

近年来乳腺癌的分子分型逐渐受到研究者的重视,并直接影响到乳腺癌患者的治疗方案和预后^[4-6]。根据乳腺肿瘤组织检测 ER、PR、HER-2 的表达情况,可以将乳腺癌分为如下各亚型: luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性乳腺癌,其中,HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌是最容易发生脑转移的两种亚型^[7]。

虽然中枢神经系统不是 HER-2 过表达型乳腺癌患者的第一高发转移部位,但随着时间的延长和 HER-2 靶向化疗药物对身体其他部位肿瘤复发的有效控制,30%~55% 的此型患者最终会发生脑转移瘤^[2]。根据回顾性临床数据分析,三阴性乳腺癌患者发生脑转移瘤的风险高达 25%~46%^[8-9]。三阴性乳腺癌患者脑转移瘤发生时往往伴随颅外转移瘤的进展,且脑转移瘤的发生时间较早,这可能与此亚型患者目前缺乏有效的治疗药物及肿瘤细胞的恶性程度极高有关。三阴性

乳腺癌患者一旦发生脑转移后预后非常差,生存期一般短于 6 个月^[10]。

2 乳腺癌脑转移的治疗现状

虽然近年来乳腺癌脑转移的系统性全身化疗方案取得了很大进展,但 2014 年乳腺癌脑转移的一线治疗方案仍然是手术切除、全脑放射治疗(whole brain radiation therapy, WBRT)和立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)等局部疗法。

2.1 乳腺癌脑转移的局部治疗方案

乳腺癌脑转移瘤的手术指征:转移灶单发或≤3 个;肿瘤类型定性困难;肿瘤直径超过 3 cm 或中线移位>1 cm;有较严重的神经症状;预计生存期≥3 个月,原发病灶稳定,全身情况能耐受手术等。手术治疗单发的乳腺癌脑转移患者的中位生存期可达 12 个月。遗憾的是,临床上仅有少部分的脑转移患者适合手术治疗。

WBRT 可以有效改善脑转移瘤患者的生存质量和预后,往往被列为常规治疗方案不可或缺的一部分。WBRT 不仅能缓解 75%~85% 乳腺癌脑转移患者的神经系统症状,还能提高患者的中位生存期;未经正规治疗的脑转移患者的自然生存期一般为 1~2 个月,而 WBRT 可将乳腺癌脑转移患者的中位生存期提高至 4~6 个月^[11]。WBRT 适用于颅内多发肿瘤、瘤体直径<3 cm、肿瘤位置不适合手术或 SRS 治疗以及一般状况尚可的患者。但是, WBRT 治疗后并发症较多,可引起多种急性和迟发性不良反应,尤其可能导致放射治疗 90 d 后出现的坏死、性格及记忆改变、认知缺陷等神经系统的不可逆损伤^[12]。

SRS 因其高精度、微创性等特点,目前已广泛用于脑转移瘤的治疗。SRS 适应于颅内 1~3 个转移灶、瘤体直径<3 cm、全身疾病被控制及健康状况较好的患者。有研究显示,应用 SRS 可使脑转移瘤患者的中位生存期延长为 10.5 个月^[13-15]。

2.2 乳腺癌脑转移的系统性全身化疗方案

化疗在乳腺癌脑转移治疗中的应用一直存在

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.03.008

基金项目:国家肿瘤临床医学研究中心 B 类培育项目;天津医科大学肿瘤医院 2013 年博士启动基金(B1318)

作者单位:300070 天津医科大学肿瘤医院脑系肿瘤科¹、乳腺病理研究室²、肿瘤研究所细胞生物学实验室³

通信作者:李文良, Email:liwenliang2338@163.com

争议。过去多数学者认为大多数化疗药物难以通过血脑屏障,影响化疗的效果。但近年来一些新型化疗方案在乳腺癌脑转移治疗中取得了显著的疗效,使其在乳腺癌脑转移中的应用日益受到重视^[16-17]。

2.2.1 乳腺癌脑转移治疗的传统化疗药 回顾性数据分析表明,有相当一部分化疗药能够透过血脑屏障,在脑脊液中达到有效浓度,如卡培他滨、铂类、微管抑制剂等^[18]。为了增加传统化疗药的血脑屏障透过率,研究者们尝试对多种传统化疗药进行结构改造,如 patupilone、ANG1005 等。patupilone 是一种可以透过血脑屏障的大环内酯类化疗药,在一个治疗乳腺癌脑转移的 2 期临床试验中获得了 19% 的中枢神经系统反应率,并且将平均无进展生存期延长至 2.8 个月^[19]。而 ANG1005 是一个紫杉醇衍生物,即在紫杉醇上偶联一个名为 angiopep-2 的肽段(该肽段被认为可以帮助化疗药通过血脑屏障),2 期临床试验有效^[20-21]。但这些新型细胞毒化疗药的大规模 3 期临床数据还没有结果。

2.2.2 靶向 HER-2 的化疗药 据文献报道,30%~55% 的 HER-2 过表达型乳腺癌患者会发生脑转移^[2]。有部分学者认为,HER-2 的过表达或异常扩增使得乳腺癌细胞向脑部转移和定居的能力增强^[22],且与乳腺原发灶相比,脑转移灶中 HER-2 的过表达或扩增更常见^[23]。也有部分学者认为,曲妥珠单抗抗体在 HER-2 过表达型乳腺癌患者中的应用极大地延长了患者的生存时间和显著地提高了生存质量,且由于曲妥珠单抗抗体不易透过血脑屏障,虽然身体其他部位肿瘤的复发得到了有效控制,但中枢神经系统却逐渐成为 HER-2 过表达型乳腺癌细胞的避难所,并最终形成脑转移瘤^[23-24]。对于发生乳腺癌脑转移并且转移瘤也呈现 HER-2 阳性的患者而言,术后或放射治疗后辅助靶向 HER-2 的化疗往往能取得生存的明显获益。

在一项纳入 377 例 HER-2 阳性乳腺癌脑转移瘤患者的大规模临床试验中,术后或放化疗后辅以曲妥珠单抗抗体治疗,平均总生存期(17.5 个月)与对照组(3.8 个月)相比,获得明显延长^[25]。学者们推测,像曲妥珠单抗抗体类大分子药物能部分透过血脑屏障的原因可能为脑转移瘤部位的血脑屏障结构即“血-肿瘤”屏障是异常的且高度渗透,容许一些大分子物质通过^[26]。近年来,HER-2 小分子抑制剂的开发成为 HER-2

靶向治疗的特点,较成功有拉帕替尼(lapatinib),来那替尼(neratinib),阿法替尼(afatinib),ARRY-380 等。

虽然脑转移瘤患者放化疗后单用拉帕替尼的有效率仅为 6%,但当其与卡培他滨联合化疗时,中枢神经系统有效率可达 18%~38%^[27-29]。法国的一个临床试验曾获得过更高的有效率,即在没有任何接受过任何治疗的乳腺癌脑转移瘤患者中,拉帕替尼联合卡培他滨的中枢神经系统有效率达到了 66%,平均无进展生存期为 5.5 个月,且 70% 的达到了一年的总生存期^[30]。对于 HER-2 阳性的乳腺癌脑转移瘤患者,拉帕替尼和卡培他滨联合化疗能否取代放射治疗成为一线治疗方案的多个 3 期临床试验正在进行中^[31]。拉帕替尼还可以作为放射治疗增敏剂用于 WBRT 中,增加放射治疗效果^[32]。

来那替尼是 EGFR 和 HER-2 的不可逆小分子抑制剂。无论来那替尼单用还是与卡培他滨联合化疗,均在 2 期乳腺癌脑转移患者临床试验中获得了明显收益^[33-35]。

2.2.3 靶向血管生成的药物 出于对抗血管新生抑制剂可能引起颅内出血的考虑,传统观念将脑转移瘤患者排除在血管抑制剂临床试验之外。但近几年若干项大规模的 meta 分析研究表明,抗血管新生抑制剂并没有增加脑转移患者颅内出血的风险(颅内出血的风险仅有 0.8%~3.3%)^[23,36-37]。基于以上数据,欧洲国家药品管理局才修改了指南并准许贝伐珠单抗抗体可用于治疗来源于非小细胞肺癌、肾癌、结肠癌和乳腺癌的脑转移瘤^[38]。近期两个贝伐珠单抗抗体单独或联合化疗治疗乳腺癌脑转移的临床试验证实了血管抑制在乳腺癌脑转移治疗中的可行性,神经系统的反应率均超过了 60%^[39-40]。但考虑到诸多其他严重的不良反应和潜在的致肿瘤增长性,该类制剂能否作为乳腺癌脑转移的常规化疗方案须更多的临床试验来证明。

2.2.4 其他的分子靶向药物 已经有许多临床前研究表明,mTOR、PI3K 和 AKT(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,serine/threonine kinase)等信号通路在乳腺癌脑转移瘤的发生发展中发挥了重要作用,可以成为新的治疗靶点。目前已有许多 mTOR、PI3K 和 AKT 的小分子抑制剂问世,但这些小分子抑制剂大多处于个例应用或 1 期临床试验阶段^[41-43]。BKM120 是一种能穿过完整血脑屏障的广谱的 PI3K 小分子抑制剂,它的疗效已经在

HER-2 过表达型乳腺癌临床前试验模型中得到有力证实,并且 1 期临床试验中有一例三阴性乳腺癌脑转移患者出现了非常明显和客观的神经症状缓解^[42, 44]。

3 乳腺癌脑转移发生的分子机制

关于乳腺癌脑转移发生的具体分子机制,学者们的研究才刚刚起步。第一个取得突破性进展的是 Bos 和他的同事们,研究成果发表在《自然》(2009)上^[45]。他们分别用了两种不同的乳腺癌细胞系 CN34 和 MDA-MB-231 来进行体内的器官靶向转移细胞亚型的筛选,并最终得到器官高特异性转移的 BrM2、LM2 和 BoM2 细胞株。利用基因芯片分析 BrM2 细胞和母代细胞的基因表达差异,发现了 243 个在 CN34 和 MDA-MB-231 细胞系列中均下调或均上调的基因;又经过与 368 例临床标本的相关性匹配分析,最终确定了 17 个基因与乳腺癌脑转移密切相关。这 17 个基因与乳腺癌的骨转移、肝转移或淋巴结转移无关,但与乳腺癌的肺转移密切相关的 18 个基因有部分重合。重合的基因包括:COX2、MMP1、ANGPTL4、LTBP1、FACN1 和 RAPPE3^[46]。Bos 等^[45]人发现了 ST6GALNAC5 基因,一种 $\alpha 2, 6$ -唾液酸转移酶基因,只在小鼠和人的脑组织中有表达,且它的表达在 CN34-BrM2 和 MDA-MB-231-BrM2 细胞中较初代细胞分别上调了 100 倍和 30 倍。这种基因表达的上调又进一步在 CN37-BrM1(上调 95 倍)和 CN41-BrM1(上调 72 倍)中得到了验证。他们还采用基因敲除(knockdown)技术降低了 CN34-BrM2 和 MDA-MB-231-BrM2 中 ST6GALNAC5 基因的表达,发现 BrM2 细胞的跨血脑屏障能力和向脑组织的迁移定居能力均出现明显下降。而统计分析表明 ST6GALNAC5 与乳腺癌的肺转移、骨转移无关,与脑肿瘤转移密切相关。

恶性肿瘤的特性之一是肿瘤细胞可以向远处器官播散,但这种“播散”其实效率是很低的。尤其是在乳腺癌脑转移中,从初诊乳腺癌到出现脑转移需要数年的时间。学者们推测可能的原因为血液循环系统中的极少数能适应脑部微环境的乳腺癌细胞才能在脑中存活下来,大多数癌细胞不能穿越血脑屏障,或者肿瘤细胞进入脑组织后走向凋亡^[47]。这种“脑部集落适应性(brain colonization)”表明乳腺癌细胞“分享”和“适应”了神经细胞的某些特性,能在脑组织中形成优势生长增殖,同时避免免疫细胞的识别和攻击^[47-48]。

Neman 等^[48]2013 年发表在《美国科学院院报》上的一篇文章为上述理论提供了有力支持。在动物体内, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)几乎只存在于神经组织中,是中枢神经系统的重要递质之一,并能以“GABA 旁路”的形式参与神经细胞的能量代谢过程。Neman 等^[48]发现,乳腺癌脑转移灶的肿瘤细胞与配对的原发乳腺癌细胞相比,前者更能模拟神经细胞的“GABA 性质”,即 GABA_A 受体、GABA 转运体、GABA 转氨酶、鼠骨肌钙蛋白(parvalbumin)及 reelin 等参与 GABA 代谢的大部分蛋白都出现了明显的上调。并且,从患者体内转移灶来源的经过有限几次传代的原代细胞与 SkBr3、MDA-MB-231 等无限传代的细胞系相比,“GABA 性质”得到了更好地保留。Neman 等^[48]还发现,在乳腺癌脑转移灶中 reelin 蛋白与 HER-2 存在“99%”的共定位现象,进一步的实验也表明两者存在某种直接相互作用。这一现象也与临床实践中 HER-2 阳性的乳腺癌患者更易发生脑转移一致,但具体机制尚不明确。

serpins 是 Valiente 等^[49]发现的另一类肿瘤细胞适应脑部微环境的分子。Neurosepin(NS)由 SERPIN1 基因编码,主要存在于脑组织中,是血纤维蛋白溶酶原激活剂(plasminogen activator, PA)的抑制因子。PA 可以将血纤维蛋白溶酶原裂解活化成血浆酶从而降解纤维蛋白溶解血栓,及参与许多其他的神经基质反应^[50]。活化的神经胶质细胞是脑缺血及神经退行性损伤时 PA 的主要来源,而机体为了抵抗血浆酶分泌过多带来的不良反应,让神经元细胞高表达 NS,维持脑部微环境的平衡。Valiente 等最近发现脑转移灶的肿瘤细胞可以通过高表达 serpins(包括 NS 和 serpin B2 等),来抵抗血浆酶对进入脑部的乳腺癌或肺癌细胞的杀伤作用和血管黏附的破坏作用,从而让转移来的乳腺癌或肺癌细胞成功地在脑组织里定居和存活下来^[49]。并且 serpins 这类分子只与肿瘤细胞的脑转移特性相关,与向其他器官的转移特性无关。在肿瘤细胞中干扰 serpins 后,脑转移的发生率显著降低,而其他器官的转移率不受影响^[49]。

4 研究乳腺癌脑转移的常用实验模型

由于脑并不是乳腺癌转移的第一好发部位且疾病进展到此多为晚期,因此进行脑转移灶切除手术的病例较少,直接通过大样本的临床标本来研究脑转移的发生机制和特性比较困难。学者们

只能通过多种临床前实验模型进行初步探索,再用一定例数的临床标本和病例进行验证。

4.1 乳腺癌脑转移动物模型

乳腺癌脑转移动物模型大致可以归为两类:第一类是用特定的具有“嗜脑转移”特性的乳腺癌细胞注射入动物的心室或颈内动脉,1~2 个月后大部分动物发生脑转移瘤;第二类是用立体定向技术将乳腺癌细胞系或无菌瘤块注入动物脑部的特定位置,构建脑转移瘤移植模型^[2, 51]。第一类模型更能模拟临床上脑转移瘤发生的病程和特性,并且较长的发病过程为预防脑转移瘤发生的药物的研发提供了可能。但“嗜脑转移”特性的乳腺癌细胞亚型需要经过特殊的体内筛选,不经筛选的普通乳腺癌细胞脑转移发生率较低,脑转移模型构建成功率低。而第二类模型中使用的乳腺癌细胞可以不经筛选,直接异位接种形成脑转移瘤,并能在一定程度上反映乳腺癌细胞在脑微环境中的适应和存活情况。但与临床脑转移瘤发生的实际病程相去甚远,故应用不如第一类模型广泛。

目前,学者们已经成功地从某些三阴性乳腺癌细胞系中筛选得到了“嗜脑转移”特性的细胞亚型,例如 MDA-MB-231、4T1 和 CN34 中已筛选得到了稳定的 BR (brain-seeking) 亚型^[52]。其中 MDA-MB-231-BR 应用最为广泛,最接近临床乳腺癌脑转移发生的实际过程和特性,且脑转移特异性最高,故下面以其为例介绍“嗜脑转移”特性的乳腺癌细胞亚型的普遍筛选过程。Yoneda 等^[52-54]利用 MDA-MB-231 细胞注射小鼠,得到脑转移瘤后,分离脑转移瘤细胞群,再将此种细胞群进行一定扩增后再次注射入小鼠体内得到脑转移瘤,如此进行反复 6 个循环筛选后,得到了特异性脑转移乳腺癌细胞株 MDA-MB-231-BR,同时其他器官无转移灶。历史上 MDA-MB-435 也曾被广泛用于“嗜脑转移”特性乳腺癌细胞的筛选和脑转移动物模型的建立,且成功率比 MDA-MB-231 更高,但后来学者们发现 MDA-MB-435 的特性更接近黑色素瘤细胞而非乳腺癌细胞,故现在用该细胞系进行各种乳腺癌相关研究的报道越来越少^[1]。

除了三阴性乳腺癌细胞系,学者们也尝试从 HER-2 阳性型细胞系中筛选得到“嗜脑转移”特性的乳腺癌细胞亚型。例如,经过 3 轮体内筛选,Zhang 等^[55]从 BT474 中筛选出了 BT474-BR3,有较高的“嗜脑转移”特性。在 MDA-MB-231-BR 中导入 HER-2 基因后,与导入空基因载体的对照组

相比,脑转移的发生率提高了 2.5~3.0 倍^[56]。其他 HER-2 阳性型细胞系的脑转移亚型正在研发中。

4.2 血脑屏障模型

血脑屏障的基本结构特点包括:毛细血管内皮细胞之间的紧密连接;毛细血管基膜致密;毛细血管基膜外有星形胶质细胞终足围绕形成的胶质膜^[57]。侵袭和穿越血脑屏障是乳腺癌细胞形成脑转移灶的首要步骤。为了研究乳腺癌细胞透过血脑屏障的能力,学者们开发出了许多体外血脑屏障模型,应用最广泛的是基于波登小室的 Transwell 模型;在已经包被基质明胶的波登小室薄膜两侧分别种植脑微管内皮细胞和星形胶质细胞,培养后模拟血脑屏障。这种细胞模型可以在基质胶层面形成管状样网络结构,用来研究肿瘤细胞跨越上皮细胞的迁移能力和肿瘤细胞的侵袭能力,并且可以用来检测肿瘤细胞与血脑屏障的黏附能力。通过检测带有标记的乳腺癌细胞浸润微管上皮细胞的程度和血脑屏障被破坏的程度以说明肿瘤细胞对血脑屏障侵袭的程度^[49, 58]。这种模型也可以用来研究药物透过血脑屏障的效率^[59]。

5 结语

随着乳腺癌脑转移发病率的逐年升高,现有的诊疗指南越来越难以达到理想的治疗效果。目前乳腺癌脑转移的一线疗法仍是手术和放射治疗,化疗只是后期可选的辅助手段,因为血脑屏障的存在极大地削弱了大部分化疗药物对脑肿瘤的杀伤作用。但手术和放射治疗通常很难彻底清除体内的肿瘤细胞,因此,新的化疗药物和小分子靶向药物的研发对此部分患者意义重大。现阶段,只有拉帕替尼和卡培他滨联用最有希望成为 HER-2 阳性型乳腺癌脑转移患者的一线化疗方案。乳腺癌脑转移发生机制的研究刚刚起步并取得了一定进展,如 ST6GALNAC5 和 serpins 的发现,但尚未在临床大规模患者样本中得到验证,距离实际的临床应用还很远。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 分子分型; 血脑屏障

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Loriger M, Felding-Habermann B. Capturing changes in the brain microenvironment during initial steps of breast cancer brain metastasis[J]. Am J Pathol, 2010,176(6):2958-2971.
- [2] Lin NU, Amiri-Kordestani L, Palmieri D, et al. CNS

- metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers[J]. Clin Cancer Res, 2013,19(23):6404-6418.
- [3] Lombardi G, Di Stefano AL, Farina P, et al. Systemic treatments for brain metastases from breast cancer, non-small cell lung cancer, melanoma and renal cell carcinoma: an overview of the literature[J]. Cancer Treat Rev, 2014,40(8):951-959.
- [4] Singh R, Gupta S, Pawar SB, et al. Evaluation of ER, PR and HER-2 receptor expression in breast cancer patients presenting to a semi urban cancer centre in Western India[J]. J Cancer Res Ther, 2014,10(1):26-28.
- [5] Verma S, Joy AA, Rayson D, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer[J]. Oncologist, 2013,18(11):1153-1166.
- [6] Mitrovic O, Cokic V, Dikic D, et al. Correlation between ER, PR, HER-2, Bcl-2, p53, proliferative and apoptotic indexes with HER-2 gene amplification and TOP2A gene amplification and deletion in four molecular subtypes of breast cancer[J]. Target Oncol, 2013,9(4):367-379.
- [7] Jorns JM, Healy P, Zhao L. Review of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu immunohistochemistry impacts on treatment for a small subset of breast cancer patients transferring care to another institution[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013,137(11):1660-1663.
- [8] Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ, et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers[J]. Cancer, 2011,117(14):3093-3100.
- [9] Tripsianis G, Papadopoulou E, Romanidis K, et al. Overall survival and clinicopathological characteristics of patients with breast cancer in relation to the expression pattern of HER-2, IL-6, TNF-alpha and TGF-beta1[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013,14(11):6813-6820.
- [10] Thriveni K, Deshmane V, Ramaswamy G, et al. Diagnostic significance of CA15-3 with combination of HER-2/neu values at 85th percentiles in breast Cancer [J]. Indian J Clin Biochem, 2013,28(2):136-140.
- [11] Robins HI, O'Neill A, Mehta M, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT & SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320; in regard to Sperduto et al[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013,86(5):809-810.
- [12] Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013,85(5):1312-1318.
- [13] Weiss SE, Kelly PJ. Neurocognitive function after WBRT plus SRS or SRS alone[J]. Lancet Oncol, 2010,11(3):220-221.
- [14] Rades D, Kueter JD, Hornung D, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases [J]. Strahlenther Onkol, 2008,184(12):655-662.
- [15] Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT + SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis[J]. Eur J Cancer, 2009,45(3):400-404.
- [16] Lin NU. Targeted therapies in brain metastases[J]. Curr Treat Options Neurol, 2014,16(1):276.
- [17] Bachelot T, Le Rhun E, Labidi-Gally I, et al. Systemic treatment of brain metastases from breast cancer: cytotoxic chemotherapy and targeted therapies[J]. Bull Cancer, 2013,100(1):7-14.
- [18] Lim E, Lin NU. New insights and emerging therapies for breast cancer brain metastases [J]. Oncology (Williston Park), 2012,26(7):652-659, 663.
- [19] Peereboom DM, Murphy C, Ahluwalia MS, et al. Phase II trial of patupilone in patients with brain metastases from breast cancer[J]. Neuro Oncol, 2014,16(4):579-583.
- [20] Regina A, Demeule M, Che C, et al. Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2 [J]. Br J Pharmacol, 2008,155(2):185-197.
- [21] Thomas FC, Taskar K, Rudraraju V, et al. Uptake of ANG1005, a novel paclitaxel derivative, through the blood-brain barrier into brain and experimental brain metastases of breast cancer[J]. Pharm Res, 2009,26(11):2486-2494.
- [22] Palmieri D, Bronder JL, Herring JM, et al. Her-2 overexpression increases the metastatic outgrowth of breast cancer cells in the brain[J]. Cancer Res, 2007,67(9):4190-4198.
- [23] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2010,28(20):3271-3277.
- [24] Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases [J]. J Clin Oncol, 2009,27(31):5278-5286.
- [25] Swain SM, Im YH, Im SA, et al. Safety profile of Pertuzumab with Trastuzumab and Docetaxel in patients from Asia with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: results from the phase III trial CLEOPATRA [J]. Oncologist, 2014,19(7):693-701.
- [26] Neugut AI, Hillyer GC, Kushi LH, et al. Non-initiation and early discontinuation of adjuvant trastuzumab in women with localized HER2-positive breast cancer [J]. Breast Cancer, 2014,21(6):780-785.
- [27] Chiba A, Shimizu S, Yoshida A, et al. Efficacy and toxicity of lapatinib plus capecitabine therapy in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012,39(11):1675-1679.
- [28] Cetin B, Benekli M, Oksuzoglu B, et al. Lapatinib plus capecitabine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) experience[J]. Onkologie, 2012,35(12):740-745.
- [29] Kaplan MA, Isikdogan A, Koca D, et al. Clinical outcomes in

- patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy; a study by the Anatolian Society of Medical Oncology[J]. *Breast Cancer*, 2013,21(6):677-683.
- [30] 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]. *Lancet Oncol*, 2013,14(1):64-71.
- [31] Bartolotti M, Franceschi E, Brandes AA. Treatment of brain metastases from HER-2-positive breast cancer: current status and new concepts[J]. *Future Oncol*, 2013,9(11):1653-1664.
- [32] Sambade MJ, Kimple RJ, Camp JT, et al. Lapatinib in combination with radiation diminishes tumor regrowth in HER2+ and basal-like/EGFR+ breast tumor xenografts[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010,77(2):575-581.
- [33] Zhang X, Munster PN. New protein kinase inhibitors in breast cancer: afatinib and neratinib[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014,15(9):1277-1288.
- [34] Canonici A, Gijzen M, Mullooly M, et al. Neratinib overcomes trastuzumab resistance in HER2 amplified breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2013,4(10):1592-1605.
- [35] Lopez-Tarruella S, Jerez Y, Marquez-Rodas I, et al. Neratinib (HKI-272) in the treatment of breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2012,8(6):671-681.
- [36] Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009,10(8):757-763.
- [37] Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(31):5255-5261.
- [38] Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2010,16(1):269-278.
- [39] De Braganca KC, Janjigian YY, Azzoli CG, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *J Neurooncol*, 2010,100(3):443-447.
- [40] Kumler I, Christiansen OG, Nielsen DL. A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014,40(8):960-973.
- [41] Adamo B, Deal AM, Burrows E, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in breast cancer brain metastases[J]. *Breast Cancer Res*, 2011,13(6):R125.
- [42] Bendell JC, Rodon J, Burris HA, et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(3):282-290.
- [43] Tabchy A, Ma CX, Bose R, et al. Incorporating genomics into breast cancer clinical trials and care[J]. *Clin Cancer Res*, 2013,19(23):6371-6379.
- [44] Nanni P, Nicoletti G, Palladini A, et al. Multiorgan metastasis of human HER-2+ breast cancer in Rag2-/-; Il2rg-/- mice and treatment with PI3K inhibitor[J]. *PLoS One*, 2012,7(6):e39626.
- [45] Bos PD, Zhang XH, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain[J]. *Nature*, 2009,459(7249):1005-1009.
- [46] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung[J]. *Nature*, 2005,436(7050):518-524.
- [47] Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation[J]. *Nat Med*, 2010,16(1):116-122.
- [48] Neman J, Termini J, Wilczynski S, et al. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(3):984-989.
- [49] Valiente M, Obenaus AC, Jin X, et al. Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis[J]. *Cell*, 2014,156(5):1002-1016.
- [50] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2010,119(1):7-35.
- [51] Sim HW, Morris PG, Patil S, et al. Brain metastases in breast cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014,14(2):173-183.
- [52] Yoneda T, Williams PJ, Hiraga T, et al. A bone-seeking clone exhibits different biological properties from the MDA-MB-231 parental human breast cancer cells and a brain-seeking clone in vivo and in vitro[J]. *J Bone Miner Res*, 2001,16(8):1486-1495.
- [53] Nakamura H, Hiraga T, Ninomiya T, et al. Involvement of cell-cell and cell-matrix interactions in bone destruction induced by metastatic MDA-MB-231 human breast cancer cells in nude mice[J]. *J Bone Miner Metab*, 2008,26(6):642-647.
- [54] Stark AM, Anuszkiewicz B, Mentlein R, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in brain- and bone-seeking clones of metastatic MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *J Neurooncol*, 2007,81(1):39-48.
- [55] Zhang S, Huang WC, Zhang L, et al. SRC family kinases as novel therapeutic targets to treat breast cancer brain metastases[J]. *Cancer Res*, 2013,73(18):5764-5774.
- [56] Gril B, Palmieri D, Bronder JL, et al. Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008,100(15):1092-1103.
- [57] Fokas E, Steinbach JP, Rodel C. Biology of brain metastases and novel targeted therapies: time to translate the research[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013,1835(1):61-75.
- [58] Bicker J, Alves G, Fortuna A, et al. Blood-brain barrier models and their relevance for a successful development of CNS drug delivery systems: A review[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014,87(3):409-432.
- [59] Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Drug targeting to brain: a systematic approach to study the factors, parameters and approaches for prediction of permeability of drugs across BBB[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013,10(7):927-955.

(收稿日期:2014-12-05)

(本文编辑:宗贝歌)