

ATUAÇÃO DOS COMPONENTES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NAS METÁSTASES CEREBRAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Marcela Monteiro Pimentel¹; Geovana Ferreira Guedes Silvestre²; Sabrina Barbosa da Silva³; Geilza Carla De Lima Silva⁴

¹Fisioterapeuta, Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: pimentellmarcela@gmail.com

²Farmacêutica, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: geovana_guedes@hotmail.com

³Graduanda em Fisioterapia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM). E-mail: sabrinabar82@gmail.com

⁴Bióloga, Mestre em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco. E-mail: geilza_55@yahoo.com.br

Resumo: As Metástases Cerebrais (MCs) diferem em muitos aspectos das metástases em outros órgãos, tendo em vista a arquitetura única e complexa do sistema nervoso central, que permite a aceleração progressiva dos déficits neurológicos e dificulta a eficácia de tratamento desta afecção. Cerca de 30% dos adultos e 6 a 10% das crianças com o diagnóstico de neoplasia maligna apresentarão MCs durante sua evolução clínica. Este trabalho tem como objetivo revisar estudos relacionados às MCs e o papel dos constituintes do sistema nervoso para o seu desenvolvimento. Foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando artigos publicados nas bases de dados PubMed, Lilacs e Medline, entre os anos 2013 e 2018, em inglês, português ou espanhol, com os termos: “*metastases*”, “*brain metastases*”, “*blood-brain barrier*”, “*tumor microenvironment*”. Foram identificados 219 artigos, sendo 28 considerados relevantes para o estudo. Os estudos abordaram as especificações do desenvolvimento de metástases, bem como a importância dos componentes estruturais e funcionais do sistema nervoso na estabilidade das MCs e consequentes dificuldades de tratamento. Observou-se que as células do tecido nervoso atuam como agentes de resistência para metástase de células tumorais no cérebro, entretanto também podem desempenhar papel sinérgico na evolução tumoral. De igual modo, a barreira hematoencefálica cria um microambiente cerebral único, que dificulta a colonização metastática.

Palavras-chave: Neoplasia Maligna, Microambiente Tumoral, Barreira Hematoencefálica.

01. INTRODUÇÃO

Os avanços nos tratamentos oncológicos têm aumentado a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Entretanto, o aumento no tempo de sobrevivência destes tem evidenciado consequente aumento na frequência de complicações metastáticas (SANTOS et al., 2001). O termo Metástase descreve o processo em que células neoplásicas de um tumor primário deixam sua localização inicial, deslocam-se para locais secundários em distância variada e proliferam em massa macroscópica clinicamente relevante. O processo envolve componentes genéticos e microambientais (BODENSTINE, WELCH, 2008).

A incidência das Metástases Cerebrais (MCs) é estimada em 11:100.000 na população em geral. Cerca de 30% dos adultos e 6 a 10% das crianças com o diagnóstico de neoplasia maligna apresentarão metástases cerebrais

durante sua evolução clínica (CAMBRUZZI et al., 2009). A grande maioria das MCs ocorre nos hemisférios cerebrais (80%) com uma minoria aparecendo no cerebelo (15%) e no tronco cerebral (5%). Estas percentagens correspondem aos volumes teciduais das respectivas porções do cérebro (SVOKOS, SALHIA, TOMS, 2014). As MCs são responsáveis por sintomas que levam à perda da independência funcional ou morte precoce e, muitas vezes, implicam na desistência do tratamento sistêmico por alguns médicos (SANTOS et al., 2001).

As MCs diferem em muitos aspectos das metástases em outros órgãos tendo em vista a estrutura única da barreira hematoencefálica (BHE), que oferece proteção ao cérebro. Entretanto, esta barreira também dificulta a eficácia de tratamento, o que permite aceleração progressiva dos déficits neurológicos (ROY et al., 2017). Além disso, a microglia parece fornecer um nicho metastático para as células do tumor primário, promovendo, assim, o crescimento e a sobrevivência de células tumorais no microambiente do sistema nervoso central (BERGHOFF et al., 2015; LIU et al., 2013). Em contrapartida, considera-se o cérebro um órgão privilegiado por possuir um sistema imunológico que fornece uma resposta inflamatória às células tumorais. A presença de linfócitos infiltrantes de tumor está associada à sobrevida favorável do paciente (BERGHOFF et al., 2016).

A consolidação das MCs depende de um equilíbrio entre os fatores de defesa e os fatores sinérgicos ao desenvolvimento tumoral. Diante disso, as estratégias terapêuticas não conseguem ter resultados satisfatórios por muito tempo. Tsao et al. (2005), em estudo de revisão sistemática, observaram que não há benefício de sobrevida associado ao uso de radiocirurgia e radioterapia cerebral em pacientes com múltiplas MCs. Ainda neste contexto, a quimioterapia e os radiosensibilizadores não mostram um claro benefício nos parâmetros de sobrevida e sobrevida livre de progressão metastática. Sendo assim, diante da complexidade dos eventos envolvidos nas MCs e das dificuldades de manejo destas, esta revisão de literatura tem como objetivo identificar o papel dos constituintes do sistema nervoso para o desenvolvimento das MCs.

02. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura especializada relacionada aos componentes estruturais e funcionais envolvidos nas metástases cerebrais. Uma busca abrangente foi feita nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Lilacs* e *Medline*. Os descritores específicos utilizados

foram: “*metástases*”, “*brain metastases*”, “*blood-brain barrier*”, “*tumor microenvironment*”.

Os critérios de elegibilidade foram: (1) estudos em inglês, português ou espanhol; (2) estudos epidemiológicos, (3) estudos pré-clínicos, (4) pesquisas experimentais, como livros e teses disponíveis na íntegra, (5) publicados de 2013 até 2018. Estudos em outras línguas, estudos de condições de metástases em outros órgãos ou de tumores cerebrais primários foram excluídos.

03. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca retornou 219 artigos relacionados ao tema em estudo. Os trabalhos envolviam aspectos diagnósticos, prognósticos, etiológicos e terapêuticos. Para esta revisão, foram selecionados 28 estudos após a aplicação dos critérios de elegibilidade definidos na metodologia.

3.1. Metástases – Contexto Geral

Células tumorais são geneticamente heterogêneas e seu potencial de metastatizar é variável. Estas células podem migrar da organização normal do tecido, sobreviver apesar das alterações ambientais locais, tais como hipóxia, deficiência de nutrientes e hipoperfusão. Dentro do processo metastático, as células são capazes de invadir tecidos adjacentes, disseminar, aderir à novos tecidos e iniciar a neoangiogênese. As células tumorais têm a capacidade de evitar os supressores de crescimento e inibidores da proliferação celular através de mecanismos como a resistência à apoptose, via superexpressão de Bcl-2 e Bcl-xL (SVOKOS, SALHIA, TOMS, 2014).

No tecido íntegro, as células epiteliais são mantidas justapostas por proteínas que exercem função de manutenção da integridade estrutural. A desregulação de uma destas proteínas, como as E-caderinas, está correlacionada com o potencial metastático. Neste sentido, células tumorais invadem o tecido e secretam enzimas proteolíticas que degradam o epitélio da membrana basal. Essas células se prendem aos leitos capilares, acessam o parênquima do tecido subjacente, ativando, assim, programas angiogênicos. Células tumorais recrutam células endoteliais microvasculares adjacentes, assim como células circulantes derivadas da medula óssea e células endoteliais precursoras para desenvolver um novo suprimento vascular e aumentar a probabilidade de disseminação do câncer (SVOKOS, SALHIA, TOMS, 2014).

Segundo Winkler (2018), todas as células cancerígenas devem seguir passos obrigatórios para eventualmente crescer para uma macrometástase cerebral. Esses passos incluem: 1 - prisão em microvasos cerebrais e interações específicas com células endoteliais; 2 - processo de extravasamento ativo; 3 - permutação estrita de um nicho perivascular, crucial para a sobrevivência e também para a manutenção de dormência de uma subpopulação de células cancerígenas no cérebro; e 4 - crescimento adicional por interação com vasos sanguíneos ou indução de angiogênese.

3.2. Metástases Cerebrais

Entre os tumores primários, o melanoma tem a maior tendência a metastizar para o cérebro. O risco de MCs neste tipo de tumor aumenta com a duração da doença. As MCs foram identificadas em até 75% de pacientes com diagnóstico de melanoma em autópsia (KUSKE et al., 2018). Segundo Jin et al. (2018), o câncer de mama é o segundo tipo de tumor primário mais comum a metastizar para o cérebro, constituindo 7,56% de todos os sítios metastáticos, sofrendo variação de acordo com o *status* de receptores hormonais. Os prejuízos neurológicos afetam as funções cognitivas e sensoriais e, após o diagnóstico de metástase cerebral, a mortalidade em um ano chega a atingir 80% dos indivíduos acometidos. As MCs também são comuns em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, inclusive em populações molecularmente selecionadas, tais como mutações de EGFR e translocações de ALK (REMON, BESSE, 2018). Outros tumores como linfoma de Hodgkin, câncer de próstata, ovário e testículo raramente apresentam MCs (SHOU et al., 2018).

3.2.1. Microambiente cerebral e estabilidade de metástases

3.2.1.1. A Barreira Hematoencefálica

A Barreira Hematoencefálica (BHE) assegura a hipótese de criar e interagir com um microambiente cerebral único, e tal fato pode influenciar na colonização metastática. Essa barreira é formada pela presença das junções endoteliais que controlam a abertura e fechamento coordenados das junções célula-célula. As células endoteliais estão apoiadas em uma lâmina basal e envolvidas por pericitos e astrócitos. A impermeabilidade da BHE resulta da permeabilidade muito restrita do endotélio, além da presença de enzimas degradantes presentes em grande número no interior do endotélio. A BHE trabalha com a barreira sangue-

liquórica para proteger o ambiente neural (TENG, TSIEN, LAWRENCE, CAO, 2017).

Dessa maneira, no cérebro normal, microvasos têm uma permeabilidade muito baixa e não permitem o extravasamento de células circulantes no parênquima cerebral. Em contrapartida, a BHE é a estrutura que toda célula cancerosa circulante tem que atravessar para acessar o cérebro. Sabe-se que o cérebro não possui um sistema linfático clássico, logo, a metástase hematogênica é o caminho exclusivo para as células tumorais o acessarem. A enzima sintetizadora de prostaglandina ciclooxygenase 2 (COX-2), o fator de crescimento epidérmico de ligação a heparina (HBEGF) e a alfa-2,6-sialiltransferase são considerados mediadores de passagem de células tumorais de câncer de mama através da BHE (WINKLER, 2018). A catepsina S foi citada também como componente que medeia a transmigração pela BHE através de processamento proteolítico da molécula de adesão juncional JAM-B (SEVENICH et al., 2014).

Além disso, a permeabilidade da BHE é o fator crucial que limita a atividade de drogas, o que apoia a proposição de que é necessário o desenvolvimento de uma terapêutica oncológica que melhor penetre esta barreira, visando prevenção e tratamento das MCs (OSSWALD et al., 2016).

3.2.1.2. Células residentes no ambiente cerebral

A interação com células do tecido nervoso tem sido citada como um mecanismo de potencial resistência para metástase de células tumorais no cérebro. Segundo Winkler (2018), a alta ineficiência do processo metastático cerebral, onde 95-99% de células tumorais no cérebro não conseguem crescer com sucesso para uma macrometástase, sugere que esses componentes podem dificultar o extravasamento de células cancerígenas no cérebro.

a) Astrócitos

Os astrócitos surgiram como o principal tipo de célula hospedeira que as células cancerígenas encontram e interagem durante a formação de metástases cerebrais. Similarmente a outras desordens do SNC, astrócitos tornam-se reativos e respondem à presença de células tumorais mudando seu fenótipo e influenciando significativamente o resultado da disseminação do câncer (WASILEWSKI et al., 2017). De acordo com Liddelow e Barres (2017), Astrócitos Reativos (ARs) estão onipresentes em qualquer lesão cerebral. Existem muitos estímulos que podem ser informativos para os astrócitos sobre condições que comprometem a homeostase cerebral. Estes são

comumente classificados como Padrões Moleculares Associados ao Dano (DAMPs) e Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs).

PAMPs são gerados por infecções microbianas e geralmente provocam uma resposta imune primária no SNC, através de células microgлияis e macrófagos perivasculares. Os DAMPs, por sua vez, não apresentam identidade e origem exata responsáveis pela ativação de ARs no contexto das MCs. Um número muito limitado de células cancerígenas em estágios iniciais de colonização, independentemente da origem do tumor primário ou perfis oncogênômicos, são capazes de desencadear uma resposta imunológica. Isso sugere que, pelo menos nas fases iniciais, a lesão tecidual por células cancerígenas seria responsável por desencadear a ativação astrocitária (BURDA, SOFRONIEW, 2014).

De modo geral, os ARs recém-ativados atuam como defesa primária do hospedeiro e limitam eficientemente a progressão das células metastáticas de entrada, enquanto astrócitos reativos crônicos têm capacidade de promover o crescimento de células cancerígenas. Os principais achados relacionados aos ARs no contexto das MCs incluem a natureza secretora desta célula glial. No primeiro encontro com células metastáticas, ARs produzem ativadores de plasminogênio (APs), que têm a capacidade de transformar o plasminogênio na protease plasmina - responsável pela eliminação de muitas células cancerígenas que atravessam a barreira hematoencefálica. Conseqüentemente, a capacidade secretora dos ARs durante os estágios iniciais da colonização limitam a progressão metastática. No entanto, poucas células cancerígenas produzem anti-APs serpinas e, em seqüência, bloqueiam o programa antitumoral derivado de ARs e continuam colonizando o cérebro (VALIENTE et al., 2014).

b) Microglia/Macrófagos

Células da microglia com propriedades fagocíticas pertencem à população de macrófagos associados a tumores (TAM) dentro das MCs. Dois fenótipos funcionais de TAM foram postulados - M1 e M2. Os M1 são caracterizados por suas funções supressoras de tumor, como a inibição da proliferação celular. Acredita-se que os M2, por sua vez, exerçam funções de progressão do tumor, incluindo a supressão da resposta imune adaptativa e promoção da migração de células tumorais, invasão, bem como intravasamento no sistema vascular, angiogênese e crescimento persistente (BERGHOFF et al., 2013). A expressão da neurotrofina NT-3 foi associada a aumento da formação de MCs e redução da ativação de citotóxicos microglia (LOUIE et al., 2013).

Outra função importante das células da microglia no microambiente inflamatório das MCs é a ativação de células T via expressão do antígeno HLA ABC, principal antígeno de histocompatibilidade classe I. Portanto, a ativação da microglia é obrigatória para a indução de uma resposta imune específica, incluindo ativação de células T e B. No entanto, as células da microglia também são capazes de exercer funções imunossupressoras. Por meio da ativação de CTLA4 ou PD1, as células da microglia podem suprimir a resposta antitumoral das células T e participar da geração de um microambiente tumoral supressor imunológico (BERGHOFF et al., 2014).

c) Linfócitos T

O cérebro é considerado um órgão “imunoprivilegiado” por gerar respostas inflamatórias diferentes do resto do corpo. As células T são as principais células efetoras do sistema imune adaptativo. Os linfócitos estão praticamente ausentes no parênquima cerebral saudável e migram para o SNC em condições patológicas (PLATTEN et al., 2014). Neste contexto, considera-se crucial o papel das células imunológicas contra o extravasamento de células cancerígenas isoladas e micrometástases, quando o parênquima cerebral, incluindo a BHE, ainda está praticamente intacto. Macrometástases cerebrais mostram infiltração relevante de células T, que parece estar correlacionada positivamente com a taxa de sobrevivência (BERGHOFF et al., 2015). Considera-se que as células T impedem o crescimento metastático, exercendo excelentes efeitos antitumorais no cérebro, mas essa função pode ser limitada a fases posteriores da formação da MCs (WINKLER, 2018).

d) Linfócitos B

Segundo Cimino-Mathews (2013), o papel das células B no microambiente inflamatório das MCs tem sido pouco investigado até o momento. Entretanto, um número reduzido de linfócitos B foi observado na MC em comparação com o tumor primário em câncer de mama. Sugere-se o envolvimento de células B no processo metastático uma vez que estudos pré-clínicos observaram que a carga metastática é aumentada como resultado da depleção dessas células (BERGHOFF, PRESSER, 2015). A depleção de células B causa redução da resposta de células T (HAMILTON, SIBSON, 2013).

e) Neurônios

Venkatesh et al. (2015) observaram que a atividade neuronal leva à secreção de neurologina-3, estimulando a proliferação de glioma de maneira parácrina. Neman et al. (2013), sugerem que, para metastatizar, as células tumorais mamárias podem escapar de suas restrições genéticas normativas acomodando-se e co-habitando no nicho neural. Uma vantagem proliferativa foi conferida pela capacidade das metástases mama-cérebro de assumir e catabolizar GABA em succinato. Tal fato sugere assim que os cânceres de mama exibem modificação fenotípica ao ocupar microambiente cerebral e optam pelo GABA como um oncometabólito.

3.3. Dificuldades de Tratamento das Metástases Cerebrais

Cheng et al. (2014) afirmam que os principais obstáculos para o tratamento bem sucedido dos tumores cerebrais, de modo geral, incluem fatores como (1) a complexidade estrutural do cérebro, (2) a natureza heterogênea e invasiva de muitos tumores cerebrais, (3) a dificuldade na identificação das margens do tumor e disseminação do mesmo, (4) o acúmulo insuficiente de agentes terapêuticos na região acometida, bem como (5) a consequente resistência adquirida à quimioterapia. Devido à complexidade das funções cerebrais, o tratamento dos tumores requer eliminação robusta e altamente seletiva de todos os tecidos cancerígenos.

A primeira barreira que dificulta o tratamento das MCs é a BHE, anteriormente citada, que faz a proteção do cérebro. A segunda barreira que bloqueia a passagem de agentes terapêuticos administrados sistemicamente é conhecida como barreira do líquido cefalorraquidiano, que impede a passagem da maioria das macromoléculas através da corrente sanguínea. A barreira hematológica do tumor constitui uma terceira barreira para o transporte de agentes terapêuticos. A alta pressão intersticial intratumoral criada pela vasculatura tumoral gotejante limita a penetração da droga a partir da corrente sanguínea no tumor (CHENG et al., 2014).

Para superar tais barreiras, agentes quimioterapêuticos e terapias baseadas em ácidos nucleicos estão sendo sintetizados e testados como estratégias de tratamento para tumores cerebrais. Novos agentes incluem nanopartículas lipossômicas e poliméricas, *wafers*, microchips, nanopartículas baseadas em micropartículas e vetores baseados em células. Resultados pré-clínicos sugerem fortemente que essas nanotecnologias estão prestes a transformar o paradigma terapêutico para o tratamento do tumor cerebral (MANGRAVITI, GULLOTTI, TYLER, BREM, 2016).

Neste sentido, Bteich et al. (2018) utilizaram uma família de nanopartículas compostas de polímeros anfifílicos de cabazitaxel-carboximetilcelulose para investigar o potencial de liberação de um taxano cerebral-penetrante em tumores cerebrais intracranianos em camundongos. Entre um pequeno conjunto de formulações de nanopartículas, foram encontradas evidências de acúmulo de nanopartículas no cérebro, e uma dessas formulações demonstrou atividade em um modelo ortotópico de glioma, sugerindo que tais nanopartículas poderiam ser úteis para o tratamento de glioma e MCs de outros tipos de tumor.

Mohammad et al. (2018), também em modelo pré-clínico, observaram que o irinotecano lipossomal se acumula nas MCs, atua como depósito para liberação sustentada de irinotecano e SN-38, devido ao efeito de permeação e retenção aprimorada, o que resulta em sobrevida prolongada de pacientes com MCs do câncer de mama.

04. CONCLUSÃO

Diante do exposto, observou-se que as células do tecido nervoso atuam, de modo geral, como agentes de resistência para metástase de células tumorais no cérebro. Entretanto, dependendo do estágio metastático, essas células também podem atuar em sinergia na progressão tumoral. A barreira hematoencefálica, por sua vez, cria um microambiente cerebral único, que dificulta a colonização metastática. Todos estes componentes comprometem também o tratamento das metástases cerebrais. Sendo assim, espera-se que mais estudos sobre a interação de células cancerígenas metastizantes com o parênquima cerebral sejam desenvolvidos, a fim de que novas possibilidades terapêuticas possam ser aprimoradas.

05. REFERÊNCIAS

BERGHOFF, Anna Sophie et al. Tumor infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in brain metastases of small cell lung cancer (SCLC). **Journal of Neuro-oncology**, v.130, 2016, p. 19–29.

BERGHOFF, Anna Sophie et al. Tumour infiltrating lymphocytes and expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in melanoma brain metastases. **Histopathology**, v. 66, 2015, p. 289–299.

BERGHOFF, Anna Sophie; PRESSER, Matthias. The inflammatory microenvironment in brain metastases: potential treatment target? **Chinese Clinical Oncology**, v. 4, n.2, 2015.

BERGHOFF, Anna Sophie et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating

lymphocytes in glioblastoma. **Journal of Neuro-oncology**, 2014.

BERGHOFF, Anna Sophie et al.. Characterization of the inflammatory response to solid cancer metastases in the human brain. **Clinical & Experimental Metastasis**, v.30, 2013, p. 69–81.

BODENSTINE, Thomas M.; WELCH, Dany R. Metastasis Suppressors and the Tumor Microenvironment. **Cancer Microenvironment**, v.1, 2008, p.1-11.

BURDA, Joshua E.; SOFRONIEW, Michael V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. **Neuron**, v.81, n.2, 2014, p.229-248.

BTEICH, Joseph et al. A Novel Nanoparticle Formulation Derived from Carboxymethyl-Cellulose, Polyethylene Glycol and Cabazitaxel for Chemotherapy Delivery to the Brain. **Bioconjugate Chemistry**, 2018.

CAMBRUZZI, Eduardo et al. Perfil imunoistoquímico de metástases do sistema nervoso central. **Revista da AMRIGS**, v. 53, n.4, 2009, p.382-387.

CIMINO-MATHEWS A. et al. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. **Human Pathology**, v. 44, 2013, p. 2055-2063.

CHENG, Yu et al. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 66, 2014, p. 42–57.

HAMILTON, A.; SIBSON, N. Role of the systemic immune system in brain metastasis. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v.53, 2013, p.42-51.

JIN, Jia et al. Incidence, pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer. **BMC Cancer**, v.18, 2018.

KUSKE, Marvin et al. Melanoma Brain Metastases: Local Therapies, Targeted Therapies, Immune Checkpoint Inhibitors and Their Combinations—Chances and Challenges. **American Journal of Clinical Dermatology**, 2018.

LIDDELOW, S.A.; BARRES, B.A. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. **Immunity**, v.46, n.6, 2017, p.957-967.

LIU, Yan et al. Premetastatic soil and prevention of breast cancer brain metastasis. **Neuro-Oncology**, v. 15, n. 7, 2013, p. 891–903.

LOUIE, E. et al. . Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis. **Oncogene**, v. 32, 2013, p. 4064–4077.

MANGRAVITTI, Antonella; GULLOTI, David; TYLER, Betty; BREM, Henry. Nanobiotechnology-based delivery strategies: New frontiers in brain tumor targeted therapies. **Journal of Controlled Release**, v.240, 2016, p.443-453.

MOHAMMAD, Afroz S. et al. Liposomal Irinotecan Accumulates in Metastatic Lesions, Crosses the Blood-Tumor Barrier (BTB), and Prolongs Survival in an Experimental Model of Brain Metastases of Triple Negative Breast Cancer. **Pharmaceutical Research**, v.35, n.31, 2018.

NEMAN, Josh et al. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche. **PNAS**, v.111, n.3, 2013, p.984-989.

OSSWALD, M et al. Impact of Blood-Brain Barrier Integrity on Tumor Growth and Therapy Response in Brain Metastases. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n.24, 2016, p.6078-6087.

PLATTEN, M. et al. Microenvironmental clues for glioma immunotherapy. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 14, 2014.

REMON, J.; BESSE, Benjamin. Brain Metastases in Oncogene- Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: incidence and Treatment. **Frontiers in Oncology**, v.8, 2018.

ROY, Ananya et al. Mast cell infiltration in human Brain Metastases Modulates the Microenvironment and contributes to the Metastatic Potential. **Frontiers in Oncology**, v.7, 2017.

SANTOS, Adrialdo José et al. Metástases Cerebrais. **Revista Neurociências**, v.9, n.1, 2001, p. 20-26.

SEVENICH, L. et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. **Nature Cell Biology**, v.16, 2014, p. 876–888.

SHOU, J. et al. The prognosis of different distant metastases pattern in prostate cancer: A population based retrospective study. **Prostate**, v. 78, n.7, 2018, p.491-497.

SVOKOS, Konstantina A.; SALHIA, Bodour; TOMS, Steven A. Molecular Biology of Brain Metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.15, 2014, p. 9519-9530.

TENG, Feifei et al. Blood–tumor barrier opening changes in brain metastases from pre to one-month post radiation therapy. **Radiotherapy and Oncology**, v.125, 2017, p. 89–93.

TSAO, M.N. et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, v.31, n.4, 2005, p.256-273.

VALIENTE, Manuel et al. Serpins Promote Cancer Cell Survival and Vascular Cooption in Brain Metastasis. **Cell**, v. 156, n.5, 2014, p.1002–1016.

VENKATESH, Humsa S. et al. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. **HHS Public Access**, v.161, n.4, 2015, p. 803-816.

WASILEWSKI, David et al. Reactive Astrocytes in Brain Metastasis. **Frontiers in Oncology**, v,7, 2017.



WINKLER, Frank. Pathogenesis and biology. In: SCHIFF, D.; VAN DEN BENT, M.J. **Metastatic Disease of the Nervous System**. 3^a Ed. Elsevier, 2018.