

综述

靶向循环肿瘤细胞治疗策略在抗肿瘤转移中的应用

夏振兴, 牟伟伟, 刘永军*, 张娜*

(山东大学药学院, 天然产物化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012)

摘要: 转移是肿瘤治疗的主要挑战, 90%的肿瘤相关死亡病例与肿瘤转移有关。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是肿瘤转移形成的关键, 与肿瘤转移的形成过程密切相关。因此, 靶向CTCs的治疗策略成为目前抗肿瘤转移研究的热点。基于此, 本文从CTCs的产生、CTCs的播散和CTCs的远端定植三个阶段综述了CTCs参与肿瘤转移的机制, 并分别从调节肿瘤转移相关基因表达和抑制EMT过程抑制肿瘤细胞脱落产生CTCs、激活自身免疫细胞和仿生细胞膜或特异性分子修饰纳米制剂在血液循环捕获消除CTCs、抑制CTCs黏附并穿过血管内皮细胞和破坏PMN处适宜肿瘤细胞生长的微环境等方面总结了控制肿瘤转移的研究进展, 以期为肿瘤转移预防和治疗提供新的思路。

关键词: 循环肿瘤细胞; 肿瘤转移机制; 抗转移治疗; 纳米载体; 转移前微环境

Application of circulating tumor cell-targeting therapy strategies in anti-tumor metastasis

XIA Zhenxing, MU Weiwei, LIU Yongjun*, ZHANG Na*

(Key Laboratory of Chemical Biology, Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Metastasis is the major challenge in cancer treatment and is responsible for 90% of cancer-related deaths. Circulating tumor cells (CTCs) are the key to the formation of tumor metastasis, which is closely related to the formation process of tumor metastasis. Therefore, the CTCs-targeting therapeutic strategies have become a hot spot in the research of anti-tumor metastasis. Based on this, this paper reviews the mechanism of CTCs involved in tumor metastasis from three stages: the generation of CTCs, the dissemination of CTCs, and the distal colonization of CTCs. In addition, the research progress of controlling tumor metastasis is summarized from the following aspects: regulating tumor metastasis-related gene expression and inhibiting EMT process to prevent tumor cells from shedding to produce CTCs, capturing and eliminating CTCs in the circulation through activation of autoimmune cells and biomimetic cell membranes or specific molecular-modified nanoparticles, inhibiting the adhesion and passage of CTCs to endothelial cells and disrupt the microenvironment of PMN for tumor cell growth. It provides new ideas for the prevention and treatment of tumor metastasis.

Key Words: circulating tumor cells; tumor metastasis mechanism; anti-metastatic therapy; nano-carrier; pre-metastatic niche

收稿日期: 2022-09-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82173757)

第一作者: E-mail: 202136894@mail.sdu.edu.cn

*通信作者: 张娜, E-mail: zhangnancy9@sdu.edu.cn; 刘永军, E-mail: liuyongjun@sdu.edu.cn

90%的肿瘤相关死亡病例与肿瘤转移有关,防治肿瘤转移是肿瘤治疗的主要挑战之一^[1]。肿瘤转移是具有侵袭性和运动性的肿瘤细胞进入循环系统并播散到远端器官组织后形成可见转移肿瘤的现象^[2],主要通过进入血管随着血液运输至远端定植部位,形成继发性肿瘤^[3]。临床数据显示,黑色素瘤转移患者通过血液转移的发生率为77%,胃食管癌转移患者通过血液转移的发生率为50%,小细胞肺癌转移患者通过血液转移的发生率为67%,是肿瘤转移形成的主要途径^[4-6]。其中,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是血性转移的主体,其与肿瘤转移以及肿瘤术后复发密切相关,是肿瘤转移的重要标志。在肿瘤发生后,相当一部分具有侵袭能力的肿瘤细胞会迁移进入血液成为CTCs,然而大部分CTCs会被机体免疫系统识别清除或受到血液剪切力的作用死亡,只有少量CTCs存活并在远端转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN)定植,进而增殖形成转移灶^[2,7]。目前临床应用的全身治疗虽然具有清除肿瘤患者远端转移灶的能力,但部分治疗手段会促进肿瘤细胞内渗而诱发新的转移,治疗药物不能完全清除血液中的CTCs,形成转移肿瘤降低患者有效生存期^[8]。因此,预防转移是提高肿瘤患者生存期和改善预后的重中之重。

近年来,随着CTCs分离技术的不断发展,临床已经可以捕获分离CTCs并用于液体活检,例如获得食品和药物管理局(FDA)批准上市的

CellSearch系统可以利用免疫磁珠阳性富集法实现CTCs的高纯度分离和高效捕获,对于肿瘤的早期筛查、转移抑制、预后评估、复发监测、个性化治疗指导具有重要意义^[9]。此外,作为肿瘤转移过程中的关键细胞,以CTCs为靶点开发新的治疗技术被深入研究并受到越来越多的关注。该策略在减少肿瘤转移复发、提高肿瘤治疗效果中展现了良好的应用前景。

1 CTCs参与肿瘤转移的机制

原位肿瘤一方面释放细胞因子和肿瘤源性外泌体,在远端转移处通过外泌体上的特异性整合素 $\alpha v \beta 4$ 等激活静息内皮细胞,而细胞因子可以招募骨髓源细胞并分化为骨髓源抑制性细胞,形成免疫抑制的转移前生态位,为CTCs的定植和生长提供适宜的环境^[10];另一方面,相当一部分的肿瘤细胞脱落由血管基质内渗进入血液循环成为CTCs,血液中少量的CTCs在机体自身免疫和剪切力作用下存活并到达PMN与血管锚定后增加血管渗透性,外渗进入PMN定植并形成远端转移瘤。因此,CTCs促进肿瘤转移主要包括CTCs的产生、CTCs的血液播散和CTCs的远端定植三个阶段(图1)。

1.1 CTCs的产生

原发肿瘤生长过程中,肿瘤细胞耗氧量增加,肿瘤细胞导致血管受损引起供氧不足,在肿瘤位置逐步形成缺氧环境,诱导肿瘤细胞内转移

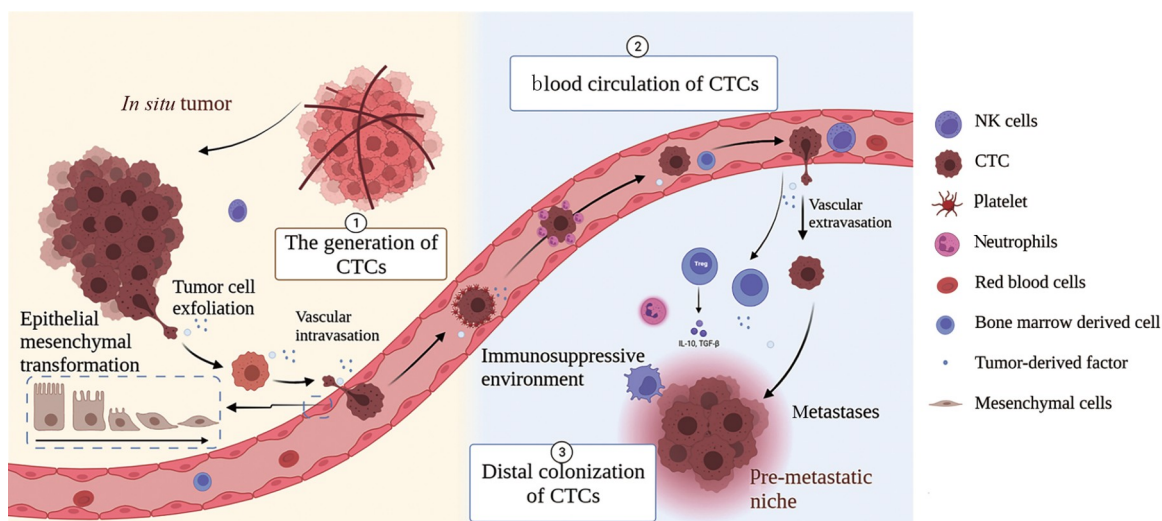


图1 CTCs参与的肿瘤转移机制

相关基因如人表皮生长因子受体相关基因 *C-erbB-2*、*TRIB2*(Tribble 2)致癌基因、含铜胺氧化酶1(amine oxidase copper containing 1, *AOC1*)等多种基因异常表达,降低肿瘤细胞之间的黏附作用,增加肿瘤细胞的运动性,促进肿瘤细胞脱落并内渗进入循环系统成为CTCs。另外,肿瘤微环境中的缺血缺氧条件和多种细胞因子诱导肿瘤细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),通过受体酪氨酸激酶Ras-MAPK通路、肉瘤基因激酶(sarcoma gene kinase)等使肿瘤细胞减少与基底膜之间的连接,获得更高的迁移和侵袭及降解周围细胞基质的能力^[11]。部分肿瘤细胞从原发肿瘤脱落并穿过血管内皮细胞进入血液循环成为CTCs。

1.2 CTCs的播散

CTCs进入血液循环后,血液剪切应力的作用会导致细胞变形、破裂,在CTCs充分暴露后也会受到机体NK细胞和T细胞等免疫细胞的杀伤作用^[12-14]。然而仍有极少量CTCs在血液循环中存活。一方面是由于CTCs通过P选择素与黏附分子PSGL-1或CD44结合血小板,促进血小板分泌趋化因子CXCL5和CXCL7,通过整合素GP II b/III a和 $\alpha_v\beta_3$ 相互作用使血小板在CTCs周围交联形成物理屏障,保护CTCs免受剪切应力和免疫杀伤细胞的作用,增加自身生存率^[15,16]。另一方面是中性粒细胞作为CTCs在血液中的另一个卫士,分泌组织蛋白酶G激活胰岛素样生长因子,增加E-钙黏蛋白介导的癌细胞聚集引导癌细胞进入血管,并通过细胞聚集中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)与CTCs结合形成CTCs-中性粒细胞簇避免来自免疫细胞的杀伤作用,增加CTCs的存活率^[17]。同时,有研究表明,CD11b⁺/Ly6G⁺中性粒细胞通过抑制NK细胞杀伤功能增加CTCs在血液循环中的存活时间^[18]。

1.3 CTCs的远端定植

CTCs在机体中参与肿瘤转移的最后一个阶段是在远端器官和组织处的血管黏附停留并进入远端转移处定植^[19]。在CTCs定植之前,转移部位就已经在原发肿瘤产生的血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)和血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4,

ANGPTL4)等肿瘤分泌因子的作用下增强了肺中微血管的通透性,导致血管完整性丧失和转移增强。在肿瘤源性细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)和肿瘤源性分泌因子(tumor derived secreted factors, TDSF)作用下招募VEGFR⁺造血干/祖细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)和Treg,促进整合素、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达和血管新生导致ECM重塑并在肺中形成增殖、免疫抑制和发炎的PMN,为CTCs的定植提供了适宜的环境^[10,20]。CTCs以单个形态或CTCs簇的形态通过血液运输至PMN处的血管,与血管内皮细胞通过选择素、钙黏蛋白、整合素、CD44和免疫球蛋白家族受体等配体和受体形成特异型黏附,将自身锚定在血管内皮细胞上^[21],并借助BMDC释放MMP或ANGPTL4打开内皮细胞处的紧密连接,促进CTCs穿过基底膜外渗^[22]。外渗进入PMN的CTCs会首先进入休眠状态,在成纤维细胞分泌的趋化因子配体9(chemokine ligand 9, CXCL9)趋化因子受体3(chemokine ligand 3, CXCR3)与肿瘤细胞结合激活并增殖CTCs后,在PMN中完成定植形成新的转移^[23]。

三个阶段对于肿瘤转移均具有重要的影响。针对三个阶段开发相应的治疗策略对于预防CTCs参与的肿瘤转移是目前研究的主要方向。本文将从抑制CTCs的产生、CTCs的血液播散和CTCs的远端定植三个阶段介绍现有的预防转移的治疗策略(图2)。

2 靶向CTCs抗肿瘤转移的策略

2.1 源头控制——抑制CTCs的产生及内渗

2.1.1 抑制肿瘤转移相关基因表达

肿瘤的发展与肿瘤细胞内相关基因表达密切相关,多种肿瘤转移相关基因如*C-erbB-2*、*TRIB2*、*AOC*等基因的异常表达会改变缺氧诱导因子或肿瘤血管的生成,形成免疫抑制微环境促进肿瘤转移。例如在多种类型肿瘤如乳腺癌、子宫内膜癌、胃癌和肺癌中异常高表达的*C-erbB-2*可以通过下调抑制肿瘤基因*P21*和*P27*以促进肿瘤细胞增殖和迁移,因此降低*C-erbB-2*基因的表达可以减少肿瘤细胞增殖迁移。Hua^[24]等和Peng等^[25]基于这

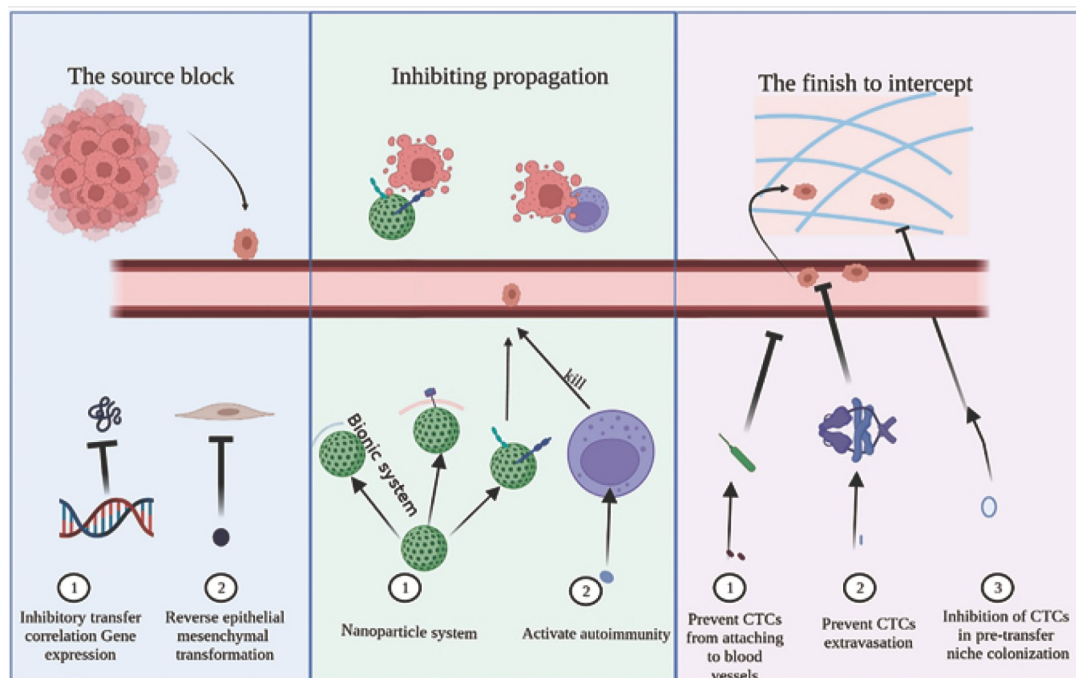


图2 基于靶向CTCs预防肿瘤转移的策略

一策略开发了一种利用充满阳离子气体的微泡(cationic microbubbles, CMB),在超声照射下携带紫杉醇(paclitaxel, PTX)和CRISPR/Cas9基因靶向编辑系统降低*C-erbB-2*基因表达的方法,显著抑制了肿瘤细胞的增殖和迁移。此外,*TRIB2*作为一种致癌基因能够促进相关蛋白的泛素化和降解,促进癌细胞的增殖和迁移。有研究发现,通过敲除E3泛素连接酶*RFWD2*的基因,可以逆转*TRIB2*在体内外对肿瘤的生长促进作用,抑制肿瘤细胞迁移,作为肿瘤转移治疗的潜在靶点^[26]。*AOC1*已被证实肝癌细胞中的表达量增加,并通过基因富集分析发现其表达上调与肝癌进展相关,Ding等^[27]通过si-*AOC1*-1转染肝癌细胞后,降低*AOC1*在肝癌细胞中的表达,调节IL-6/JAK/STAT3通路抑制肝细胞癌的转移和进展,表明*AOC1*基因在抗肝癌转移治疗中具有很大潜力。

2.1.2 抑制或逆转上皮-间质转化

CTCs从原位肿瘤脱落,进入肿瘤周围的缺氧酸性的肿瘤环境后,可以通过EMT过渡状态获得穿过血管内皮细胞内渗进入血液循环的能力,阻止肿瘤细胞的EMT过渡状态可以减少肿瘤细胞进入血液循环形成转移肿瘤^[28]。Lai等^[29]推测,雷公藤甲素(triptolide, TP)可以通过诱导皮下瘤细胞自噬和下调EMT关键标志E-钙黏蛋白表达增加肿瘤

细胞与基质的连接,逆转EMT过程抑制CTCs迁移。通过裸鼠实验研究发现,治疗后皮下肿瘤组织的上皮标志物E-钙黏蛋白和间质标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)等表达明显下调。基质金属蛋白酶-12(matrix metalloproteinase-12, MMP-12)在肺癌细胞中高表达,与非小细胞肺癌患者晚期复发和转移相关,调节肺腺癌细胞的运动和黏附。Hung等^[30]通过研究证明,戊氟啶醇可以通过尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)/uPA受体/转化生长因子- β /Akt轴下调MMP-12的表达,逆转肿瘤的EMT发挥治疗作用。

2.2 播散阻断——消除血液循环中的CTCs

2.2.1 靶向血液循环中的CTCs

在血液循环中识别捕获CTCs是消除血液循环中CTCs的前提,目前靶向识别并捕获CTCs主要探索了两种途径:(1)利用细胞膜修饰纳米粒仿生系统靶向CTCs;(2)利用表面修饰特异抗体纳米粒系统靶向CTCs^[31,32]。

(1) 仿生系统

目前利用细胞膜修饰纳米粒靶向CTCs的策略主要包括两种。一种是基于血液循环中被激活的血小板可以特异性黏附CTCs并维持肿瘤细胞稳定性,促进肿瘤转移的特性,开发利用血小板靶向CTCs抗转移治疗策略^[33]。Zhang等^[34]对肿瘤细胞进

入血液循环后的特定“微环境”进行探究,发现活化的血小板和CTCs之间存在一定联系,通过将血小板膜与脂质膜融合形成纳米血小板,并发现开发的纳米血小板与CTCs之间有效结合后通过干扰CTCs停滞和内皮细胞外渗,在小鼠乳腺癌模型中有效抑制了炎症和CTCs逃逸,开辟了抑制肺转移的新途径。

另一种是基于中性粒细胞膜表面表达CTCs特异性靶向蛋白,协助CTCs在血液循环中存活促进肿瘤转移的特点,开发了通过将中性粒细胞膜上的相关蛋白混合物修饰在药物载体聚合物上,特异性捕获并清除血液循环中CTCs的策略^[31]。例如, Kang等^[35]在装载卡非佐米的聚乳酸-乙醇酸纳米颗粒表面包裹一层中性粒细胞膜,利用中性粒细胞膜表面的多种蛋白靶向结合血液循环中的CTCs,选择性地清除CTCs,抑制肿瘤细胞播散。

(2) 纳米粒系统

以CTCs表面的特异性受体为靶点,增加药物对CTCs细胞的靶向性已经在临床应用中取得了进展。对纳米颗粒使用肿瘤亲和力高或者具有特异性靶向肿瘤细胞的抗体修饰增加纳米颗粒对肿瘤细胞的靶向性,是一种有效的治疗策略^[36]。研究表明,血管黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1)和肝癌特异性抗原GPC3可以作为对肝癌的CTCs识别捕获靶点提高药物的靶向性,因此本课题组使用GPC3单克隆抗体和VCAM1抗体修饰包载IR780和索拉非尼的脂质体,特异性靶向捕获血液中的CTCs并检测到制剂对CTCs具有良好的杀伤作用^[37],为肿瘤治疗提供了一种新的思路。

2.2.2 激活自身免疫杀伤CTCs

机体自身免疫细胞具备对CTCs的杀伤作用。然而由于自身免疫杀伤不足或受到免疫抑制导致部分CTCs发生免疫逃逸,因此增强免疫细胞识别和杀伤发生免疫逃逸CTCs的能力,能够减少肿瘤细胞的转移^[38]。NK细胞能够杀伤大多数血液循环中的CTCs,然而由于CTCs发生外溢以及肿瘤细胞因子对NK细胞的免疫抑制作用,部分CTCs可以逃逸NK细胞的杀伤作用。因此有效激活NK细胞可以减少血液中存在的CTCs以此防治播散^[39]。有研究表明,胰腺导管癌等侵袭性恶性肿瘤的放射治疗

中,调节性T细胞的浸润增加会导致患者体内的NK细胞招募出现困难,不利于肿瘤治疗。Piper等^[40]发现,STAT3反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)可以针对调节性T细胞的STAT3靶向抑制,增强患者体内NK细胞的招募和激活,基于NK细胞的转移免疫检测和对肿瘤细胞的杀伤,有效改善患者的生存率。

2.3 终点拦截——阻止CTCs在转移处定植

2.3.1 阻止CTCs在血管壁上的黏附和外渗

血液循环中的CTCs在远端转移处定植的第一步是通过细胞表面的分子与血管内皮细胞结合^[41]。CTCs在血管内皮细胞黏附聚集后通过中性粒细胞、骨髓抑制性细胞和肿瘤相关巨噬细胞释放的MMP促进肿瘤细胞穿过内皮细胞进入转移前微环境^[42],因此抑制CTCs在内皮细胞处的黏附和外渗能够阻断转移肿瘤的形成。Coppo等^[43]发现,在神经磷脂样分子缺失鼠中注射黑色素瘤细胞后,E选择素蛋白表达上升,导致在原发肿瘤无进展的情况下肿瘤细胞外渗和转移增加,在使用E选择素抑制剂西咪替丁治疗后,肿瘤的黏附和外渗情况明显改善,证明了E选择素在肿瘤转移中的保护作用 and 用于肿瘤治疗的潜力。

CTCs的外渗与内皮细胞的形态改变和多种信号通路如TGF- β 信号通路的作用相关,因此抑制相关通路的作用可用于预防肿瘤的转移。Yang等^[44]研究发现,葡萄籽原花青素(grape seed proanthocyanidins, GSPs)通过抑制TGF- β 信号通路抑制EMT和MMP分泌等过程阻止肿瘤细胞外渗。另外,MMP-9可以促进肿瘤细胞穿过内皮细胞外渗至PMN并形成转移,降低MMP的活性可阻断这一过程发挥治疗效果。Zhang等^[45]以MMP-9为模板合成能够特异性捕获并抑制MMP-9活性的纳米颗粒,通过抑制MMP-9来阻止肿瘤外渗转移。

2.3.2 抑制CTCs在转移前生态位定植

CTCs外渗进入PMN后,由于PMN处免疫抑制性的环境适宜CTCs定植,易于形成转移肿瘤和结节,为肿瘤转移提供了机会^[46]。因此,阻止或逆转肿瘤前生态位的形成以及改善转移前微环境内免疫抑制微环境,可以预防CTCs的定植,抑制肿瘤的转移。有研究表明,通过STAT3信号通路和JNK信号通路,肿瘤相关分泌因子可以诱导原发性

肿瘤和远端部位的成纤维细胞,受到肿瘤“教育”的成纤维细胞能够重建ECM,诱导内皮细胞的血管生成和促炎反应,支持循环细胞的定植和生长。Zhou等^[47]发现了一种可酶激活的组装肽FR17,其在MMP-2的作用下释放单体FG8,在PMN处构建纳米毯,有效抑制肿瘤相关分泌因子对成纤维细胞的活化,阻断PMN的形成,有效抑制肿瘤转移。

3 总结与展望

针对CTCs参与原发肿瘤转移的各个阶段,以CTCs为靶点的治疗主要从三个方面进行:(1)通过调节肿瘤转移相关基因表达和抑制EMT过程抑制原位肿瘤脱落产生CTCs;(2)在血液循环中通过激活自身免疫细胞和仿生细胞膜或特异性分子修饰纳米制剂捕获消除CTCs;(3)通过抑制CTCs黏附和穿过血管内皮并逆转PMN处的适宜肿瘤细胞微环境阻止CTCs在PMN定植产生新的转移。

然而,目前针对CTCs的治疗的研究还不够成熟,通过基因治疗介入肿瘤转移产生的研究许多还停留在靶点基因的层面,无法完全抑制肿瘤转移的产生。基于自身免疫细胞杀伤作用清除血液中的CTCs和阻止CTCs在PMN处定植的相关治疗不够完善,有待更深入的研究。以CTCs为靶点的预防肿瘤转移的治疗将会受到越来越多的关注和研究,癌症患者治疗后的有效生存期也会得到极大的改善^[48]。

参考文献

- [1] Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(2): 166-174
- [2] Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*, 2016, 529(7586): 298-306
- [3] Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 25-40
- [4] Hsu CC, Lee TL, Lin MH, et al. Risk factors for lymphatic and hematogenous metastasis after diagnosis of cutaneous melanoma in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(9): 1823-1831
- [5] Xu H, Zhang L, Miao J, et al. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a retrospective study. *World J Surg Onc*, 2020, 18(1): 144-151
- [6] Yu L, Xu J, Qiao R, et al. Patterns of recurrence and survival rate after complete resection of pathological stage N2 small-cell lung cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 675354
- [7] Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, 2006, 127(4): 679-695
- [8] Lau A, Yang W, Li KY, et al. Systemic Therapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma- a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 153: 102984
- [9] Castro-Giner F, Aceto N. Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis. *Genome Med*, 2020, 12(1): 31-43
- [10] Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-827
- [11] Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10): 764-776
- [12] Follain G, Herrmann D, Harlepp S, et al. Fluids and their mechanics in tumour transit: shaping metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2): 107-124
- [13] Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85-100
- [14] de Miguel M, Calvo E. T cell engagers in solid tumors kick the door down. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1461-1463
- [15] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 125-140
- [16] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437
- [17] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173-190
- [18] Spiegel A, Brooks MW, Houshyar S, et al. Neutrophils suppress intraluminal NK cell-mediated tumor cell clearance and enhance extravasation of disseminated carcinoma cells. *Cancer Discovery*, 2016, 6(6): 630-649
- [19] Bidard FC, Proudhon C, Pierga JY. Circulating tumor cells in breast cancer. *Mol Oncol*, 2016, 10(3): 418-430
- [20] Zhu L, Liu R, Zhang W, et al. Application of EGFR inhibitor reduces circulating tumor cells during transcatheter arterial embolization. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(5): 639-646
- [21] Strlic B, Offermanns S. Intravascular survival and

- extravasation of tumor cells. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 282-293
- [22] Yang L, Joseph S, Sun T, et al. TAK1 regulates endothelial cell necroptosis and tumor metastasis. *Cell Death Differ*, 2019, 26(10): 1987-1997
- [23] Micalizzi DS, Maheswaran S, Haber DA. A conduit to metastasis: circulating tumor cell biology. *Genes Dev*, 2017, 31(18): 1827-1840
- [24] Hua S, Chuanbo F, Zhonglin W, et al. The expression and prognostic significance of Topo-II and c-erbB-2 in breast cancer. *Minerva Med*, 2020. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06637-9
- [25] Peng S, Cai J, Bao S. CMBs carrying PTX and CRISPR/Cas9 targeting C-erbB-2 plasmids interfere with endometrial cancer cells. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 830-842
- [26] Hao R, Hu J, Liu Y, et al. RFWD2 knockdown as a blocker to reverse the oncogenic role of TRIB2 in lung adenocarcinoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 733175
- [27] Ding Q, Lin D, Zhou Y, et al. Downregulation of amine oxidase copper containing 1 inhibits tumor progression by suppressing IL-6/JAK/STAT3 pathway activation in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2021, 22(6): 857-866
- [28] Papanikolaou S, Vourda A, Sygdelos S, et al. Cell plasticity and prostate cancer: the role of epithelial-mesenchymal transition in tumor progression, invasion, metastasis and cancer therapy resistance. *Cancers*, 2021, 13(11): 2795-2824
- [29] Lai M, Liu L, Zhu L, et al. Triptolide reverses epithelial-mesenchymal transition in glioma cells via inducing autophagy. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1304
- [30] Hung WY, Lee WJ, Cheng GZ, et al. Blocking MMP-12-modulated epithelial-mesenchymal transition by repurposing penfluridol restrains lung adenocarcinoma metastasis via uPA/uPAR/TGF- β /Akt pathway. *Cell Oncol*, 2021, 44(5): 1087-1103
- [31] Wang H, Zang J, Zhao Z, et al. The advances of neutrophil-derived effective drug delivery systems: a key review of managing tumors and inflammation. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 7663-7681
- [32] Oroojalian F, Beygi M, Baradaran B, et al. Immune cell membrane-coated biomimetic nanoparticles for targeted cancer therapy. *Small*, 2021, 17(12): 2006484
- [33] Chen Y, Zhao G, Wang S, et al. Platelet-membrane-camouflaged bismuth sulfide nanorods for synergistic radio-photothermal therapy against cancer. *Biomater Sci*, 2019, 7(8): 3450-3459
- [34] Zhang L, Zhu Y, Wei X, et al. Nanoplateletsomes restrain metastatic tumor formation through decoy and active targeting in a preclinical mouse model. *Acta Pharmaceutica Sin B*, 2022, 12(8): 3427-3447
- [35] Kang T, Zhu Q, Wei D, et al. Nanoparticles coated with neutrophil membranes can effectively treat cancer metastasis. *ACS Nano*, 2017, 11(2): 1397-1411
- [36] Gupta J, Safdari HA, Hoque M. Nanoparticle mediated cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 307-324
- [37] Mu W, Jiang D, Mu S, et al. Promoting early diagnosis and precise therapy of hepatocellular carcinoma by glypican-3-targeted synergistic chemo-photothermal theranostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(26): 23591-23604
- [38] Zhong X, Zhang H, Zhu Y, et al. Circulating tumor cells in cancer patients: developments and clinical applications for immunotherapy. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 15-27
- [39] Wang R, Bao W, Pal M, et al. Intermediate monocytes induced by IFN- γ inhibit cancer metastasis by promoting NK cell activation through FOXO1 and interleukin-27. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003539
- [40] Piper M, Van Court B, Mueller A, et al. Targeting treg-expressed STAT3 enhances NK-mediated surveillance of metastasis and improves therapeutic response in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 1013-1026
- [41] Horiguchi H, Tsujimoto H, Shinomiya N, et al. A potential role of adhesion molecules on lung metastasis enhanced by local inflammation. *Anticancer Res*, 2020, 40(11): 6171-6178
- [42] Reymond N, d'Água BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12): 858-870
- [43] Coppo R, Orso F, Virga F, et al. ESDN inhibits melanoma progression by blocking E-selectin expression in endothelial cells via STAT3. *Cancer Lett*, 2021, 510: 13-23
- [44] Yang N, Gao J, Hou R, et al. Grape seed proanthocyanidins inhibit migration and invasion of bladder cancer cells by reversing EMT through suppression of TGF- β signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5564312
- [45] Zhang T, Dar KK, Li Y, et al. Abiotic mimic of matrix metalloproteinase-9 inhibitor against advanced metastatic cancer. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(7): 3190-3200
- [46] Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review. *Med Oncol*, 2021, 38(1): 3-20
- [47] Zhou Y, Ke P, Bao X, et al. Peptide nano-blanket impedes fibroblasts activation and subsequent formation of pre-metastatic niche. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2906-2920
- [48] Zhou M, Zuo Q, Huang Y, et al. Immunogenic hydrogel toolkit disturbing residual tumor "seeds" and pre-metastatic "soil" for inhibition of postoperative tumor recurrence and metastasis. *Acta Pharmaceutica Sin B*, 2022, 12(8): 3383-3397