

恶性肿瘤合并转移的治疗进展

柳 刚, 秦 伟

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

摘 要

食管胃结合部癌是一种可怕的恶性肿瘤, 全球发病率正在上升, 总体预后仍然很差。在其诊断时, 相当一部分的食管胃结合部癌患者有远处转移, 被认为是无法治愈的。许多学者不建议对转移性疾病进行手术治疗。尽管有这些建议, 有限转移性(寡转移性)食管胃结合部癌的治疗目前正在向更积极且多模式的方向转变, 其中囊括了分子生物学及新的治疗手段的应用, 且在临床工作中确实观察到了受益。笔者在阅读大量文献及相关资料的前提下, 总结了食管胃结合部癌特有的分子水平的转移机制, 梳理了新的诊疗方法, 并以此为基础探讨了可行性和其前景。

关键词

恶性肿瘤, 寡转移, 调控, 影响

Advances in the Treatment of Malignant Tumors with Metastasis

Gang Liu, Wei Qin

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 31st, 2023

Abstract

Esophagogastric junction cancer is a terrible malignant tumor, the global incidence rate is rising, and the overall prognosis is still poor. At the time of diagnosis, a considerable number of patients with cancer at the junction of esophagus and stomach had distant metastasis, which was considered to be incurable. Many scholars do not recommend surgical treatment for metastatic diseases. Despite these suggestions, the treatment of limited metastatic (oligometastatic) esophagogastric junction cancer is currently changing to a more active and multi-mode direction, which includes the application of molecular biology and new treatment methods, and has indeed seen

benefits in clinical work. On the premise of reading a large number of literature and relevant materials, the author summarized the specific molecular level metastasis mechanism of esophageal gastric junction cancer, combed out new diagnosis and treatment methods, and discussed the feasibility and prospects on this basis.

Keywords

Malignant Tumor, Oligo Transfer, Regulation, Influence

Copyright © 2023 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. 恶性肿瘤转移的机制

1.1. 分子病理学机制

首先,我们要介绍一个概念,寡转移是一种潜在可治疗的肿瘤状态,定义为原发性肿瘤在身体其他一个或两个部位形成少量转移性肿瘤的一种转移。寡转移的概念最早由 Hellman 和 Weichselbaum 于 1995 年提出[1]。治疗寡转移性肿瘤的治疗方法已经成功实施,例如,手术切除结直肠癌中的局限性肝转移、软组织肉瘤中的肺转移和非小细胞肺癌的脑转移已成为全球许多中心的常见做法[2]。然而,到目前为止,尚不清楚是否存在针对寡转移性食管胃结合部癌的真正治疗方法[3]。因此,有必要加深我们对寡转移的分子病理生理学和关于这些特定肿瘤实体的临床特征的理解。

启动转移形成的关键步骤是上皮间充质转化、血管内渗入、循环肿瘤细胞易位和继发器官转移。肿瘤细胞形成转移的一个要求是能够逃避其原始组织并侵入新环境。对于这种转移过程,一系列作用是必不可少的:恶性肿瘤细胞的第一步是置换细胞外基质并突破基底膜。下一步是进入血管并迁移到新的定位。在迁移或渗透到新组织[4]后,最后也是最关键的一步是启动新环境中的细胞生长[5]。只有原发肿瘤的一个亚群进入血管,从这些循环肿瘤细胞中,更小的一部分(估计<0.01%)最终成功形成转移瘤[6]。

在早期的预转移生态位中,肿瘤分泌因子和肿瘤分泌外泌体精心策划了一个独特的生态系统或微环境的建立,该生态系统或微环境由无数的细胞组成,促进进入的肿瘤细胞生长,扩散和抵抗治疗。精细调整的预转移生态位微环境对于肿瘤细胞的存活是必需的。此外,由局部基质细胞分泌的细胞外基质(Extracellular Matrix,简称ECM)和外泌体是微环境和生长转移的功能异质性的重要贡献者。上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transformation,简称EMT)是癌症进展的重要步骤。信号转导抑制剂和紧密连接蛋白的单克隆抗体可用于抑制上皮-间充质转化、侵袭和转移[7]。

连接蛋白和膜联蛋白(Panx)形成的半通道(HC)和间隙连接(GJ)与细胞外基质和GJ细胞间通讯(GJIC)相互作用,因此它们参与癌症的发作和向侵袭性和转移的进展。当我们处理癌症时,忽略免疫系统以及忽视其在抵抗或屈服于早期肿瘤的形成和进展直到形成微转移方面的作用是不正确的,在这方面,我们可以得出结论,在癌症发生的早期阶段,增强GJIC可以预防癌症并抑制GJIC促进癌症。相反,在后期阶段,情况正好相反。HC将通过ATP释放信号作为身体盟友,发出威胁信号,而表达降解酶(CD39和CD73)的基质细胞能够麻痹免疫系统。可以使用两种不同的治疗组,抑制这些酶,或作用于调节免疫反应的嘌呤受体;在这种情况下,细胞使用的细胞因子和其他通讯策略出现在背景中。使用细胞因子作为治疗武器更加困难,因为几个个体的全身效应不同。此外,预防策略可能是增加Th1介导的防御并避免

对 Th2 臂的不平衡。通过使用抗炎药和免疫调节剂来增强身体防御能力, 在癌症的早期阶段是必不可少的。反之亦然, 在晚期阶段, 促炎细胞因子在促进癌症进展方面起着至关重要的作用, 也为癌细胞提供了新的盟友, 如 CAF 或 M2 巨噬细胞, 故促进能够清除入侵者的正确炎症反应可能是一种解决的策略[8]。

Bargash 等人发现 IGF2 mRNA 结合蛋白 IMP2 (或 IGF2BP2/p62) 在食管癌标本中过表达, 与转移和生存期缩短有关[9]。Wang 等人发现, 过表达 Wnt 抑制剂家族成员 Dickkopf-3 (DKK3) 的食管癌标本的淋巴结转移显著增加[10]。细胞-细胞连接的破坏和对血管的粘附是肿瘤转移的关键步骤。肿瘤相关糖蛋白 72 (TAG-72) 与食管胃交界处腺癌淋巴管转移状态和淋巴结侵犯程度呈正相关[11]。TAG-72 是胃食管粘膜中的一种膜粘蛋白, 负责肿瘤微环境中的细胞间接触。Xu 等人发现血清 TAG-72 水平与淋巴结比值显著相关, 表明它可以进一步用作潜在的临床预测因子。同样有研究表明, Toll 样受体 5 (TLR5) 的核表达与食管腺癌的淋巴结转移显著相关[12]。根据 Helminen 等人的说法, Toll 样受体 5 (TLR5) 的核表达与食管腺癌的淋巴结转移显著相关[12]。TLR5 能够识别细菌鞭毛蛋白, 据推测 TLR5 识别幽门螺杆菌可能导致胃癌中核因子- κ B (NF- κ B) 的活化[13]。在这种情况下, NF- κ B 似乎在转移中起重要作用。Yin 等人提出, OE19 癌细胞(一种来源于胃食管交界癌 of 的细胞系)中的 NF- κ B 抑制导致肿瘤转移的阻断[14]。该研究表明二烯丙基二硫醚作为一种潜在的新型抗癌剂, 可抑制基质金属蛋白酶(MMP), 诱导金属蛋白酶(TIMPS)的组织抑制剂, 并连续抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。总而言之, 数据表明 TLR5 和 NF- κ B 参与食管腺癌的发病机制和播散。上皮-间充质转化(EMT)描述了粘附特征被丢弃并迁移特性演变的细胞过程。EMT 对伤口愈合、胚胎发育和肿瘤进展至关重要[15]。Wang 等人可以证明异常的 Gli1/2 表达与 EAC 细胞系中 EMT 和 AKT 通路活性增加显著相关[16]。Gli1 和 Gli2 是转录因子, 被认为在 Hedgehog (Hh) 介导的细胞增殖中产生正反馈环。有人提出, 癌症干细胞(CSC)在肿瘤转移的机制中起着至关重要的作用[17]。迄今为止, 与 EAC 相比, ESCC 对 CSC 的调查程度要大得多。

ERBB2 (或 HER2/neu) 的扩增和过表达导致几种细胞内信号, 例如 MAPK 信号通路的激活, 在肠型胃癌中很常见, 但在弥漫型胃癌中不常见。进一步证明, HER2/neu 突变尤其发生在转移性胃癌中[18]。有证据表明 HER2/neu 表达与 TNM 状态相关, 并且进一步与组织学分级相关。值得一提的是, MAPK 通路负责胃癌细胞的血管生成、增殖、分化、凋亡和迁移。据报道, Wnt 通路在胃癌的侵袭和转移中起重要作用。其表达水平与肿瘤大小、肿瘤侵袭深度和淋巴结转移进一步相关。Wnt 通路本身对胚胎发育很重要, 并负责细胞命运的规范、增殖和迁移[19]。另一个归因于转移性胃癌的重要途径是 TGF β 途径。在胃癌晚期, TGF β 信号传导增加肿瘤细胞与细胞外基质的相互作用, 刺激血管生成和细胞运动[20]。这样, TGF β 最终促进癌细胞的侵袭和转移。TGF β 通路中的两个重要参与者是 RUNX3 和 SMAD4, 它们的下调可以关闭 TGF β 通路的肿瘤抑制信号。相比之下, 基于体外研究, TGF β 的过表达与淋巴结转移和肿瘤进展有关[21]。Lin 等人还能够检测到静脉侵犯胃癌患者血清 TGF β 水平升高[22]。有实验表明, 胃癌患者血清 Ang-2 水平与肝转移密切相关[23]。Ang-2 目前被视为独立于 VEGF 的肿瘤血管生成的驱动因素, 并且假设抗 VEGF 治疗期间 Ang-2 的上调是获得性肿瘤耐药的一种形式[24]。在这种情况下, Ang-2 募集髓系细胞以准备远处转移至关重要, 特别是在肺部[25], 从而导致更具侵略性的转移形式, 这与寡转移的概念不相容。此外, 肿瘤组织中高卵泡抑素水平与阳性淋巴结和远处转移显著相关。MET 是一种酪氨酸激酶受体, 它负责胚胎发育、器官发生和伤口愈合。MET 在约 2%~10% 的胃腺癌中扩增, 与肿瘤深度、淋巴结转移和不良结局相关[26]。MET 通路的异常激活导致通过 PI3K-AKT 和 RAS-MAPK 通路进一步的细胞内信号传导, 完全刺激肿瘤细胞的分离, 迁移和侵袭。

1.2. 手术对恶性肿瘤转移的影响机制

来自不同类型癌症的大量研究报告了活检和手术切除导致癌细胞释放到循环中[27]。在循环肿瘤细胞

(CTC)释放的同时, 侵入性手术干预会引发全身炎症的变化, 从而影响 CTC 的生存和外渗能力。另一方面, 手术等有创操作也会导致炎症细胞因子的释放, $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-1 是已知可刺激肿瘤细胞粘附[28], 侵袭[29]和新生血管生成[30]以及增强转移形成[31]的炎症最早和最有效的全身介质。

同时, 手术创伤的全身效应还可以增强先前存在的转移灶的进展, 并有助于产生所谓的转移前生态位。转移进展的增强也可能是原发性肿瘤施加的抑制控制改变的结果。原发性肿瘤分泌控制继发性转移生长的因子, 手术切除原发性肿瘤可释放这种抑制性对照[32]。血管生成的调节在这一过程中起着重要作用。据认为, 促血管生成因子和抑制剂都由原发性肿瘤分泌到循环中, 但抑制剂更稳定, 并且可以对远处微转移发挥抗血管生成作用。由于原发肿瘤切除, 血管生成抑制剂水平下降, 血管生成转换发生在远处肿瘤部位并引起肿瘤扩张。Folkman 的研究阐明了以血管抑素和内皮抑素为主要调节因子的分子机制[33]。

手术引起的全身炎症也可能导致远处微环境的改变, 并产生转移前的生态位。手术干预后组织灌注减少导致原发肿瘤部位缺氧, 也可能刺激远处转移前壁龛形成[34]。未来的研究应侧重于阐明在原发肿瘤部位响应手术干预而有助于形成转移前生态位的机制。

总而言之, 手术创伤会对患者的免疫系统产生强烈影响, 与重大手术创伤相关的术中失血导致血流减少、局部缺氧、代谢和微环境改变, 刺激炎症反应, 其特征是释放促炎细胞因子和急性期蛋白, 免疫抑制的严重程度与外科手术的强度和持续时间相关[35]。越来越多的证据表明, 出血和手术创伤后的免疫抑制状态可能不仅是术后并发症的危险因素, 而且还会促进肿瘤增殖、转移性生长和复发。尝试控制围手术期炎症从而减少术后免疫抑制的不良反应可能对肿瘤生长、转移形成和复发生产生积极影响[36]。

1.3. 麻醉对恶性肿瘤转移的影响机制

恶性肿瘤术后复发和转移难以控制, 这可能是由影响预后和机制不明的多种因素造成的。麻醉目前被认为是影响恶性肿瘤术后复发和转移的主要因素。某些麻醉剂和麻醉方法对肿瘤患者的免疫力表现出破坏性作用, 并进一步增加了肿瘤复发和转移的风险。一些麻醉剂对 NK 细胞活性、T 细胞分类和抗原呈递细胞功能具有抑制作用, 从而增加术后对复发和转移的敏感性。因此, 麻醉剂、镇痛药和镇静剂应谨慎使用, 尤其是癌症患者, 因为在围手术期或术后患者中使用麻醉剂仍存在争议。

然而, 丙泊酚静脉麻醉已被证明可以降低骨髓瘤大鼠肺转移的发生率。因此, 各种麻醉剂对恶性肿瘤的不同作用已成为麻醉研究的新课题。未来的研究应集中在麻醉药与恶性肿瘤的生物学关系, 麻醉过程中它们如何相互作用, 以及如何揭示麻醉对术后肿瘤复发和转移的影响和机制, 这将显着提高癌症患者的存活率。此外, 应提供正确使用麻醉剂的标准和开发新型麻醉剂和麻醉方法的实验证据, 这将具有重要的临床意义[37]。

2. 恶性肿瘤合并转移的检测方法

2.1. 基于肿瘤的生物标志物

miRNA 已成为寡转移性疾病中最常见的基于肿瘤的生物标志物。miRNA 是非编码 RNA 分子, 通过抑制 mRNA 翻译来调节基因表达。已知 miRNA 在调节癌症基因表达方面发挥着多种作用[38]。miRNA 也在血液中自由循环, 或作为外泌体的一部分, 并且被认为对癌症的生物学和临床评估都很重要[39]。使用 miRNA 表达来预测寡转移部位是否可以单独通过局部治疗成功治疗, 或者用作手术后或放疗后的监测方法, 预计将成为未来研究的一个途径。

2.2. 基于血液的生物标志物

CTC 的计数可以预测癌症患者的总生存期和无进展生存期。循环肿瘤细胞(CTC)是一种快速发展的

工具, 可作为寡转移瘤的生物标志物应用于各种临床应用, 包括预后, 预测对局部或全身治疗的反应或耐药性, 以及反映肿瘤负担作为成像研究的补充。其中同型和异型 CTC 簇的文献清楚地表明它们倾向于作为转移过程的主要驱动因素。靶向或预防 CTC 簇的形成可能导致转移形成显著延迟, 而与原发性肿瘤缩小无关[40]。所以, CTC 可用于监测接受根治性放疗的寡转移患者。

此外, 液体活检领域包括来自血液或其他体液的生物标志物的其他几种分析物。因此, 将来, 这些循环的生物标志物应该以组合的方式进行分析, 其中可以平衡每种分析物的优缺点, 以获得更好的结果[41]。一般而言, 通过液体活检获得的 CTC 分子分析也可能导致个性化治疗的发展。值得一提的是, 肿瘤相关糖蛋白 72 (TAG-72)是胃食管粘膜中与细胞微环境接触的关键膜粘蛋白。因此, TAG-72 值可能是食管胃交界处腺癌(EGAC)患者淋巴结恶性受累的指标[11]。

2.3. 基于成像的生物标志物

传统的计算机断层扫描(CT)和基于 FDG 的正电子发射断层扫描(PET)是记录原发性和/或转移性肿瘤的标准成像方法。这些成像方式的局限性包括常规 CT 的空间分辨率低、PET 在代谢活跃器官(如大脑)中的敏感性不完全和特异性差, 以及无法区分炎症或感染性病变与转移, 现在只能通过侵入性活检或临床环境来协调, 但侵入性活检势必也会面临造成人为肿瘤转移的风险。最近, 出现了针对癌细胞表面发现的特定抗原的成像模式。其中研究得最好的是前列腺特异性膜抗原(PSMA), 它在前列腺腺癌细胞表面高度表达[42]并作为使用基于图像的生物标志物检测和管理寡转移状态的示例。PSMA 定向成像的早期成功证明了使用基于图像的生物标志物治疗寡转移性疾病的效用, 并鼓励它们在其他恶性肿瘤中的发展。

为了有效和准确地选择患者进行转移灶切除术, 继续定义寡转移瘤的生物学以及随后的生物标志物鉴定至关重要。现在, 我们对寡转移瘤的遗传、信号传导和免疫生物学的理解已经开始扩大, 组织和血液检测的发展应该继续结合。最终, 这些研究将得到多学科和多机构战略规划的巨大帮助, 包括汇集生物样本库和其他资源。一旦确定了候选生物标志物, 就应该在临床试验中进行前瞻性研究和验证, 这应该是该领域未来研究的重点[43]。

3. 对于寡转移恶性肿瘤的非手术治疗手段

值得注意的是, 一些寡转移性患者在随访中不会进展为广泛疾病。因此, 可以合理地假设局部积极的治疗有可能“治愈”这些患者或提供更好的长期疾病控制[44]。传统上, 这通常通过手术来完成。然而, 由于疾病部位存在合并症或无法手术, 这通常不是一种选择。越来越多的临床证据支持使用图像引导消融术治疗患者肝脏、肺、肾和肌肉骨骼组织中的原发性和转移性肿瘤。前瞻性和比较试验表明, 对于特定患者, 消融术可以提供与手术切除相当的治疗结果, 具有较低的治疗相关发病率和更好的残余器官功能保留[45]。非侵入性消融方法, 如立体定向消融放射治疗、化学消融、射频消融、冷冻消融和高强度聚焦超声成为更具吸引力的选择。

3.1. 立体定向消融放射治疗

转移性疾病的立体定向消融放射治疗正迅速成为一种更成熟的选择, 现在有越来越多的文献支持其使用。立体定向放疗可能是实现局部控制的一种非侵入性替代方法。立体定向体部放疗, 也称为立体定向消融放疗, 是一种外部放射治疗, 通过精确地将辐射传递到体内肿瘤(大脑除外)来帮助保留正常组织[46]。放射治疗不仅可以转化肿瘤微环境以促进强大的肿瘤免疫力, 还可以增强新抗原和新雌雄同体的产生。

同样有观点提出, 应当将立体定向放疗与免疫治疗相结合。近年来, 免疫疗法彻底改变了各种类型癌症的治疗。该组合的益处被认为源于刺激和抑制各种免疫途径, 并进一步得到远隔效应的帮助, 其中

肿瘤即使在未放疗的转移部位也对放射治疗有反应。当与免疫疗法相结合时, 辐射通过暴露肿瘤抗原来激活免疫反应, 从而使肿瘤的作用与疫苗非常相似[47]。总之, 应高度重视制定合理的策略, 在临床环境中将放射治疗与免疫治疗相结合, 重点是仔细选择患者并确定重要的相关终点[48]。

3.2. 射频消融

射频消融被证实是一种可行的替代方案, 无论是在手术不可能或被拒绝的情况下, 预期寿命延长, 生活质量更好, 并发症发生率非常低, 并且可以作为肺癌治疗的补充作用。CT 引导下射频消融作为非手术候选患者的替代疗法, 在原发性和转移性肺癌患者中具有长期有效性、安全性和影像学特征[49]。

3.3. 冷冻消融

近年来, 通过消融技术治疗实体瘤的发展势头强劲, 因为它们的技术简单性以及手术并列的发病率降低。冷冻消融就是其中一种技术, 以其通过冷冻到致命温度来破坏肿瘤的独特性而闻名。局部冷冻肿瘤并使其保持在原位释放出一系列肿瘤抗原暴露给免疫系统, 为产生抗肿瘤免疫反应铺平了道路。然而, 在大多数情况下触发的免疫反应不足以根除全身扩散的肿瘤。因此, 冷冻消融和免疫治疗的结合是目前正在评估其疗效的一种新的治疗策略, 特别是在转移性疾病患者中。本文研究了冷冻消融产生针对肿瘤的有效免疫反应的机制结构, 以及其与能够诱导特殊治疗反应的不同免疫疗法相结合的各种可能性。本文讨论的组合治疗途径如果深入探讨, 可能会达到未来癌症医学的顶峰[50]。

4. 对于寡转移恶性肿瘤的手术治疗手段

寡转移患者可能受益于多模式治疗。关于实体内脏器官中食管胃结合部癌的孤立复发, 已经提出了手术干预作为一种可能在个体基础上提供生存获益的治疗方法。关于手术治疗孤立性复发性病变的潜在生存优势, 尚无明确结论。然而, 最近手术治疗的改善和围手术期管理的优化保证了可接受的手术风险, 使得手术切除孤立性复发病变成为一种相当大的治疗选择[51]。

5. 总结与展望

晚期食管胃结合部癌仍然是一种预后不良的肿瘤病理学。然而, 其管理最初仅限于支持性和姑息性护理, 现已发展为更全面和多模式的管理。无论是在治疗多个器官的同步转移还是异时转移时, 外科手术都在这一治疗中发挥作用。结直肠癌已经发生了这种范式转变, 这种转变越来越占优势[52]。因此, 我们需要做的工作就是尽可能地去继续探索并做到个体化治疗。

随着医学科技日新月异地发展, 多种多样的治疗手段和方式也开始介入到了转移性恶性肿瘤的治疗中。而且, 我们不当放弃关注患有这一类疾病的群体, 向上攀爬并站在这一领域的顶峰已经成为了我们迫切需要解决的问题。当恶性肿瘤被确诊时, 往往伴随着局部及远处的转移, 且随着发病率的提高, 转移性疾病的现实问题也摆在了我们的面前。通过恶性肿瘤的发生发展的全过程, 从宏观到微观, 各种治疗手段已经开始尝试。我们有理由相信, 通过科学的方法去探索, 诸多问题定会随着技术的发展而得到解决, 也很快会成为全人类的福音。

参考文献

- [1] Hellman, S. and Weichselbaum, R.R. (1995) Oligometastases. *Journal of Clinical Oncology*, **13**, 8-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
- [2] Broomfield, J.A., Greenspoon, J.N. and Swaminath, A. (2014) Utilization of Stereotactic Ablative Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease. *Current Oncology*, **21**, 115-117. <https://doi.org/10.3747/co.21.1988>
- [3] Jung, J.O., Nienhüser, H., Schleussner, N., et al. (2020) Oligometastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Molecu-

- lar Pathophysiology and Current Therapeutic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 951. <https://doi.org/10.3390/ijms21030951>
- [4] Kawaguchi, T. and Nakamura, K. (1986) Analysis of the Lodgement and Extravasation of Tumor Cells in Experimental Models of Hematogenous Metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, **5**, 77-94. <https://doi.org/10.1007/BF00046424>
 - [5] Chambers, A.F., Macdonald, I.C., Schmidt, E.E., *et al.* (1995) Steps in Tumor Metastasis: New Concepts from Intravital Videomicroscopy. *Cancer and Metastasis Reviews*, **14**, 279-301. <https://doi.org/10.1007/BF00690599>
 - [6] Valastyan, S. and Weinberg, R.A. (2011) Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, **147**, 275-292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>
 - [7] Kyuno, D., Takasawa, A., Kikuchi, S., *et al.* (2021) Role of Tight Junctions in the Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **1863**, Article ID: 183503. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183503>
 - [8] Zefferino, R., Piccoli, C., Di Gioia, S., *et al.* (2021) How Cells Communicate with Each Other in the Tumor Microenvironment: Suggestions to Design Novel Therapeutic Strategies in Cancer Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 2550. <https://doi.org/10.3390/ijms22052550>
 - [9] Barghash, A., Golob-Schwarzl, N., Helms, V., *et al.* (2016) Elevated Expression of the IGF2 mRNA Binding Protein 2 (IGF2BP2/IMP2) Is Linked to Short Survival and Metastasis in Esophageal Adenocarcinoma. *Oncotarget*, **7**, 49743-49750. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10439>
 - [10] Wang, Z., Lin, L., Thomas, D.G., *et al.* (2015) The Role of Dickkopf-3 Overexpression in Esophageal Adenocarcinoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **150**, 377-385.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.05.006>
 - [11] Xu, Y., Chen, Y., Wei, L., *et al.* (2019) Serum Tumor-Associated Glycoprotein 72, a Helpful Predictor of Lymph Nodes Invasion in Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **509**, 133-137. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.083>
 - [12] Helminen, O., Huhta, H., Leppänen, J., *et al.* (2016) Nuclear Localization of Toll-Like Receptor 5 in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Is Associated with Metastatic Behavior. *Virchows Archiv*, **469**, 465-470. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1989-7>
 - [13] Castaño-Rodríguez, N., Kaakoush, N.O. and Mitchell, H.M. (2014) Pattern-Recognition Receptors and Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **5**, 336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00336>
 - [14] Yin, X., Feng, C., Han, L., *et al.* (2018) Diallyl Disulfide Inhibits the Metastasis of Type II Esophageal-Gastric Junction Adenocarcinoma Cells via NF- κ B and PI3K/AKT Signaling Pathways *In Vitro*. *Oncology Reports*, **39**, 784-794. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6113>
 - [15] Kalluri, R. and Weinberg, R.A. (2009) The Basics of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1420-1428. <https://doi.org/10.1172/JCI39104>
 - [16] Wang, L., Jin, J.Q., Zhou, Y., *et al.* (2018) Gli Is Activated and Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Esophageal Adenocarcinoma. *Oncotarget*, **9**, 853-865. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22856>
 - [17] Testa, U., Castelli, G. and Pelosi, E. (2017) Esophageal Cancer: Genomic and Molecular Characterization, Stem Cell Compartment and Clonal Evolution. *Medicines (Basel)*, **4**, Article No. 67. <https://doi.org/10.3390/medicines4030067>
 - [18] Saito, T., Nakanishi, H., Mochizuki, Y., *et al.* (2015) Preferential HER2 Expression in Liver Metastases and EGFR Expression in Peritoneal Metastases in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **18**, 711-719. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0417-4>
 - [19] Shi, J., Qu, Y.P. and Hou, P. (2014) Pathogenetic Mechanisms in Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 13804-13819. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13804>
 - [20] Wu, W.K., Cho, C.H., Lee, C.W., *et al.* (2010) Dysregulation of Cellular Signaling in Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **295**, 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.04.025>
 - [21] Ma, H., Wei, Y., Leng, Y., *et al.* (2014) TGF- β 1-Induced Expression of Id-1 Is Associated with Tumor Progression in Gastric Cancer. *Medical Oncology*, **31**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0019-3>
 - [22] Lin, Y., Kikuchi, S., Obata, Y., *et al.* (2006) Serum Levels of Transforming Growth Factor beta1 Are Significantly Correlated with Venous Invasion in Patients with Gastric Cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 432-437. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03939.x>
 - [23] Hacker, U.T., Escalona-Espinosa, L., Consalvo, N., *et al.* (2016) Evaluation of Angiopoietin-2 as a Biomarker in Gastric Cancer: Results from the Randomised Phase III AVAGAST Trial. *British Journal of Cancer*, **114**, 855-862. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.30>
 - [24] Ferrara, N. (2010) Role of Myeloid Cells in Vascular Endothelial Growth Factor-Independent Tumor Angiogenesis. *Current Opinion in Hematology*, **17**, 219-224. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283386660>

- [25] Rigamonti, N. and De Palma, M. (2013) A Role for Angiopoietin-2 in Organ-Specific Metastasis. *Cell Reports*, **4**, 621-623. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.034>
- [26] Shah, M.A. (2015) Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 1760-1769. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.1799>
- [27] Mathenge, E.G., Dean, C.A., Clements, D., et al. (2014) Core Needle Biopsy of Breast Cancer Tumors Increases Distant Metastases in a Mouse Model. *Neoplasia*, **16**, 950-960. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.09.004>
- [28] Sawai, H., Funahashi, H., Yamamoto, M., et al. (2003) Interleukin-1alpha Enhances Integrin alpha(6)beta(1) Expression and Metastatic Capability of Human Pancreatic Cancer. *Oncology*, **65**, 167-173. <https://doi.org/10.1159/000072343>
- [29] Bates, R.C. and Mercurio, A.M. (2003) Tumor Necrosis Factor-Alpha Stimulates the Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Human Colonic Organoids. *Molecular Biology of the Cell*, **14**, 1790-1800. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-09-0583>
- [30] Voronov, E., Shouval, D.S., Krelin, Y., et al. (2003) IL-1 Is Required for Tumor Invasiveness and Angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 2645-2650. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437939100>
- [31] Sturm, J.W., Magdeburg, R., Berger, K., et al. (2003) Influence of TNFA on the Formation of Liver Metastases in a Syngenic Mouse Model. *International Journal of Cancer*, **107**, 11-21. <https://doi.org/10.1002/ijc.11320>
- [32] O'reilly, M.S., Boehm, T., Shing, Y., et al. (1997) Endostatin: An Endogenous Inhibitor of Angiogenesis and Tumor Growth. *Cell*, **88**, 277-285. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81848-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81848-6)
- [33] O'reilly, M.S., Holmgren, L., Shing, Y., et al. (1994) Angiostatin: A Novel Angiogenesis Inhibitor That Mediates the Suppression of Metastases by a Lewis Lung Carcinoma. *Cell*, **79**, 315-328. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90200-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90200-3)
- [34] Govaert, K.M., Emmink, B.L., Nijkamp, M.W., et al. (2014) Hypoxia after Liver Surgery Imposes an Aggressive Cancer Stem Cell Phenotype on Residual Tumor Cells. *Annals of Surgery*, **259**, 750-759. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318295c160>
- [35] Alieva, M., Van Rheenen, J. and Broekman, M.L.D. (2018) Potential Impact of Invasive Surgical Procedures on Primary Tumor Growth and Metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, **35**, 319-331. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9896-8>
- [36] Pretzsch, E., Bösch, F., Renz, B., et al. (2021) Operative Trauma and Blood Loss—Impact on Tumor Growth and Recurrence. *Shock*, **55**, 455-464. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001656>
- [37] Wang, W., Xiao, J., Shen, S., et al. (2019) Emerging Effect of Anesthesia on Post-Operative Tumor Recurrence and Metastasis. *Journal of International Medical Research*, **47**, 3550-3558. <https://doi.org/10.1177/0300060519861455>
- [38] Peng, Y. and Croce, C.M. (2016) The Role of MicroRNAs in Human Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **1**, Article No. 15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>
- [39] Rapado-González, Ó., Álvarez-Castro, A., López-López, R., et al. (2019) Circulating microRNAs as Promising Biomarkers in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*, **11**, 898. <https://doi.org/10.3390/cancers11070898>
- [40] Aceto, N. (2020) Bring along Your Friends: Homotypic and Heterotypic Circulating Tumor Cell Clustering to Accelerate Metastasis. *Biomedical Journal*, **43**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.11.002>
- [41] Alix-Panabieres, C., Magliocco, A., Cortes-Hernandez, L.E., et al. (2022) Detection of Cancer Metastasis: Past, Present and Future. *Clinical & Experimental Metastasis*, **39**, 21-28. <https://doi.org/10.1007/s10585-021-10088-w>
- [42] Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., et al. (1997) Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Clinical Cancer Research*, **3**, 81-85.
- [43] Barnum, K.J. and Weiss, S.A. (2020) Prognostic and Predictive Biomarkers in Oligometastatic Disease. *The Cancer Journal*, **26**, 100-107. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000438>
- [44] Chia, B., Landau, D., Hanna, G., et al. (2019) Thoracic Intervention and Surgery to Cure Lung Cancer: An Overview of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Early and Oligometastatic Lung Cancer. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **112**, 334-340. <https://doi.org/10.1177/0141076818763334>
- [45] Ridouani, F. and Srimathveeravalli, G. (2019) Percutaneous Image-Guided Ablation: From Techniques to Treatments. *La Presse Médicale*, **48**, e219-e231. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.06.005>
- [46] Lachance, C. and Campbell, K. (2019) CADTH Rapid Response Reports. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Cancer: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa.
- [47] Khalife, M., Shahid, K., Dabney, R.S., et al. (2019) Stereotactic Body Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, **17**, 518-523.

-
- [48] Ko, E.C. and Formenti, S.C. (2019) Radiation Therapy to Enhance Tumor Immunotherapy: A Novel Application for an Established Modality. *International Journal of Radiation Biology*, **95**, 936-939. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1623429>
- [49] Picchi, S.G., Lassandro, G., Bianco, A., *et al.* (2020) RFA of Primary and Metastatic Lung Tumors: Long-Term Results. *Medical Oncology*, **37**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01361-1>
- [50] Yakkala, C., Chiang, C.L., Kandalaft, L., *et al.* (2019) Cryoablation and Immunotherapy: An Enthralling Synergy to Confront the Tumors. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02283>
- [51] Schizas, D., Lazaridis, I.I., Moris, D., *et al.* (2018) The Role of Surgical Treatment in Isolated Organ Recurrence of Esophageal Cancer—A Systematic Review of the Literature. *World Journal of Surgical Oncology*, **16**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1357-y>
- [52] Mönig, S., Van Hootegem, S., Chevallay, M., *et al.* (2018) The Role of Surgery in Advanced Disease for Esophageal and Junctional Cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **36-37**, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.11.002>