

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.03.012

VETC 癌巢型肝细胞肝癌研究进展

张明铭¹ 综述 刘艳荣² 审校(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院病理科, 济宁 272029)

摘要 为提升肝细胞肝癌患者的预后质量,在诊治工作展开过程中,需要采取相应的措施预防肝细胞肝癌的复发以及转移。大部分肝细胞肝癌的转移模式可以通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)理论进行解释,但是血管包绕肿瘤细胞巢(vessels surrounded tumor clusters, VETC)癌巢型肝细胞肝癌具有特殊的血管结构,通过外周血液循环系统进行转移,形成新的转移灶。相对于其他类型肝细胞肝癌, VETC 癌巢型肝细胞肝癌自身转移概率及复发概率高,临床的相关预后更差。本文将对 VETC 癌巢型肝细胞肝癌的研究进展做一综述,为肝细胞肝癌诊治体系的完善提供参考依据。

关键词 肝细胞肝癌;血管包绕型肿瘤;肿瘤精准治疗;预后

中图分类号:R735.7 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2023)06-206-05

Research progress of VETC carcinoma nest-type hepatocellular carcinoma

ZHANG Mingming¹, LIU Yanrong²(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;² Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: To improve the prognosis of HCC patients, measures should be taken to prevent recurrence and metastasis of HCC in the process of diagnosis and treatment. The metastasis of most HCC can be explained by Epithelial-mesenchymal transition(EMT), but the vessels surrounded tumor clusters(VETC) pattern of HCC have special vascular structure, which can be transferred through the peripheral blood circulation system to form new transfer foci. Compared with other HCC, VETC has a higher probability of metastasis and recurrence, and its clinical prognosis is worse. This article will further review the research progress of VETC, providing a reference for the improvement of the diagnosis and treatment system of HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma(HCC); Vessels encapsulated tumor clusters(VETC); Tumor precision therapy; Prognosis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球死亡率排名第三的恶性肿瘤疾病^[1]。其中肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)所占比率为75%~85%^[2]。HCC患者术后易复发转移,转移率高达50%~70%,极大地影响了患者的预后^[2]。为提升HCC患者的生存质量,研究者针对肝细胞癌的预后进行了深入研究,并对HCC展开了更加精确的分型,在此基础上提出了血管包绕肿瘤细胞巢(vessels encapsulated tumor clusters, VETC)癌巢型HCC。VETC癌巢型HCC的血管相互连接,编织成网,将肝癌细胞完全包绕,帮助癌细胞成团释放进入血循环。相对于其他类型HCC, VETC癌巢

型HCC的预后更差。本文将系统介绍VETC癌巢型HCC相关研究进展,为进一步了解VETC癌巢型HCC提供依据。

1 VETC 癌巢型 HCC

1.1 VETC 癌巢型 HCC 特征

临床上个体化、精准化治疗已然成为趋势, HCC同样进行了更加精细具体的病理分型。HCC常见病理分型包括:小梁型、粗梁型、假腺样型和实体型^[3]。Fang等^[4]通过临床病理切片观察,发现了HCC的一种特殊血管结构:由肿瘤血管内皮细胞包裹肝癌细胞团由此形成了独立于周边组织形态的细胞巢,其间由血液来填充,具有这种血管结构的HCC被称为VETC癌巢型HCC。与非VETC

[通信作者]刘艳荣, E-mail: liuyanrong@163.com

癌巢型 HCC 患者相比, VETC 癌巢型 HCC 患者术后复发转移率更高, 预后更差^[5]。患者具有 VETC 血管结构是侵袭性肝癌的有力预测因子, VETC 癌巢型 HCC 的存在导致肝细胞肝癌部分切除后预后不良, 与早期复发、总生存期 (overall survival, OS) 和无病生存期 (disease-free interval, DFS) 较短有关^[6]。VETC 癌巢型 HCC 多属于粗梁型^[3,7]。VETC 癌巢型 HCC 表现为血管内皮细胞包裹癌细胞团, 呈球状; 而非 VETC 癌巢型 HCC 的表现为癌细胞外层无内皮细胞包绕, 呈现出条索状的血管。

1.2 VETC 血管结构形成机制

VETC 血管结构存在于大约 40% 的肝癌组织中, 并且是由肿瘤细胞在肿瘤发展的早期阶段诱导形成的。血管生成素 2 (angiopoietin-2, Ang-2) 在 VETC 癌巢型 HCC 中表达明显增高, 在肝癌细胞中敲除 Ang-2 可以消除 VETC 的形成, 进而减少肝癌移植瘤的体内转移^[4]。另外, 微小核糖核酸 (Micro Ribonucleic Acids, miRNAs) 是一类进化上保守的非编码小 RNA。它可以调节各种细胞活动, 如分化、增殖、凋亡、运动等。目前, miRNAs 在 VETC 形成中的作用报道较少。在肝癌细胞中恢复或上调 miR-125b 或 miR-100 的表达可抑制 VETC 的形成, 从而阻止体内转移。miR-125b 和 miR-100 可通过直接或间接抑制 Ang-2 的表达而发挥作用^[8]。这些发现为 VETC 癌巢型 HCC 的形成和转移提供了新的机制研究方向, 并确定了 miR-100 和 miR-125b 的调节作用。短链非编码 RNA miR-125b 与 miR-100 均可抑制 Ang-2 的表达, 进而抑制 VETC 血管结构的形成, 减少 VETC 癌巢型 HCC 的肺转移等, 而 Ang-2 过表达则拮抗 miR-125b/miR-100 对 VETC 抑制作用。在其他恶性肿瘤同样发现了这种特殊血管结构。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGFA) 在黑色素瘤细胞中表达增加, 成团的肿瘤细胞被内皮细胞包绕以癌栓的形式出现在移植瘤的血管内, 同时肺转移增加^[9]。在乳腺癌中分泌性白细胞蛋白酶抑制剂 (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI) 蛋白表达水平上调, 其移植瘤形成包绕肿瘤团块的窦状血管, 肺部和淋巴结转移增加^[10]。这些发现表明 VETC 是抗转移治疗的新靶点。然而, 目前对于肝细胞癌 VETC 形成的调控机制尚无统一结论。

HCC 的转移一般通过经典的上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 模式来解释。单个肿瘤细胞获得高度运动能力及侵袭性,

穿透上皮、间质及血管壁, 到达血液, 并随血液循环定植于靶器官, 形成新的转移灶^[11]。而 VETC 癌巢型 HCC 不依赖于 EMT 模式发生转移, VETC 可能与肿瘤周围的血管吻合, 从而使包裹内皮细胞的肿瘤簇进入血液。在 VETC 癌巢型 HCC 的转移癌巢中, EMT 的标记物 Slug、Snail、Twist1 的表达量并未增加, 而细胞之间的相互黏附作用蛋白 E-cadherin 却呈现高表达, 说明 VETC 癌巢型 HCC 在转移的过程中其实并未发生 EMT^[4]。在 VETC 癌巢型的 HCC 组织中, 肝癌细胞是以 VETC 癌巢的形式发生整体的转移、由血管内皮细胞包裹癌巢整体进入组织血管, 随血流运动转移到靶器官的地方并增殖形成了新的转移灶。在血液自身循环的过程中, 内皮细胞保护肿瘤细胞避免受到机体的免疫攻击^[12], 起到了保护的作用。这种癌细胞转移模式, 不依赖于 EMT^[4], 帮助癌细胞成团释放入血, 为 HCC 提供了不依赖于 EMT 机制侵袭的高效转移模式。

在 VETC 癌巢型 HCC 中过表达的雄激素受体 (androgen receptor, AR) 抑制了 VETC 血管结构的形成和肝内转移, 但促进了小鼠异种移植物的肺转移。AR 可通过与 VETC 血管结构形成所必需的因子 Ang-2 启动子结合, 降低其转录进而抑制 VETC 血管结构的形成并阻断 VETC 癌巢的转移。另一方面, AR 上调 Rac1 表达, 促进片状伪足形成并增加侵袭性细胞迁移/侵袭。这些数据表明, AR 在 HCC 的侵袭转移中具有双重作用, 可以通过两种机制来影响 HCC 转移: 一方面, 它抑制 Ang-2 的表达, 从而抑制 VETC 的形成, 进而减少 VETC 依赖性转移; 另一方面, AR 可以增加 Rac1 蛋白的水平, 促进侵袭性转移^[13]。

2 VETC 癌巢型 HCC 的诊断、治疗及预后

2.1 VETC 癌巢型 HCC 的诊断

目前 VETC 的诊断主要依靠组织学检查。因此, 术前对肝细胞癌患者 VETC 的诊断对于帮助决定治疗策略是至关重要的。术前穿刺以及术中快速冰冻是诊断 VETC 癌巢型 HCC 的重要手段^[14]。VETC 癌巢型 HCC HE 切片的典型特征为肝癌细胞由血管内皮细胞包裹成球形细胞巢, 细胞巢大小不一, 其内部无毛细血管, 细胞巢周围由毛细血管包绕。超声造影显示^[15], VETC 癌巢型 HCC 动脉期有裂纹和肌腱样充盈特征, 而非 VETC 癌巢型 HCC 则有大面积弥漫样充盈特征。VETC 癌巢型 HCC 的单位直径充盈时间为 (3.95 ± 0.22) s, 显著

长于非 VETC 癌巢型 HCC 的 (2.28 ± 0.27) s。钆塞酸二钠 (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) MRI 的定性影像特征 (无边缘弥漫性和不均匀动脉期高强化) 有助于预测 VETC 癌巢型 HCC^[16], Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的动脉期低血管成分和多期增强 MRI 的实质性坏死可以帮助识别粗梁型肝癌, 它们的病理特征与部分 VETC 癌巢型 HCC 相似。尽管先前的研究已经揭示了危险因素, 但对于肝细胞癌影像特征的判读主要来自诊断医师主观判断, 故通常不具有有一致性^[17]。纹理分析通过分析图像中像素或体素灰度的分布和关系, 提供了一种客观、定量的肿瘤异质性评估方法, 并可以反映病变微环境的信息^[18]。

目前对于应用基于 GD-EOB-DTPA 增强 MRI 的纹理分析来识别 VETC 阳性的肝细胞癌的研究还尚无统一结论, 这可能会成为一种有效地术前诊断方式, 并有研究根据此进行了试验, 结果显示 VETC 阳性肝癌的峰度和不均匀程度高于 VETC 阴性肝癌, 这与 VETC 阳性/阴性肝癌的病理特征有关。在 VETC 阳性的肝癌中, 峰度表示的感兴趣区域 (region of interest analysis, ROI) 的像素强度高于 VETC 阳性的肝癌^[19]。此外, VETC 阳性的肝癌具有更多样的血管形态, 包括 VETC、窦状毛细血管形成/不完全血管生成和其他新生血管, 这可能导致与 VETC 阴性的肝癌相比的异质性^[20]。

与传统的影像学诊断 VETC 癌巢型 HCC 相比, 影像组学的方法能够从医学图像中提取大量的隐藏数据, 有可能提高诊断性能。影像组学模型对于 VETC 的诊断效能高于临床模型, 并且瘤周影像组学模型能够预测 VETC 阳性和阴性患者的早期复发和无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 同时瘤周影像组学模型预测的 VETC 是早期复发和 PFS 的独立预测因子^[21]。这表明瘤周放射组学模型可用于预测 VETC 和患者的术前预后, 瘤周放射组学模型可能比瘤内模型产生更多的价值。

2.2 VETC 癌巢型 HCC 的治疗和预后

当前对于 VETC 癌巢型 HCC 的治疗主要以手术方式为主, 对肝癌患者进行结构性的切除可显著降低在 VETC 癌巢型 HCC 患者的术后复发率^[14]。另外, 对于不适合进行外科手术的患者, 介入也是一种有效的治疗手段, 载药微球的经动脉化疗的栓塞治疗 (drug-eluting beads for transarterial chemoembolization, dTACE) 作为现在的一种最新的介入的治疗方式, 将非常高剂量的化疗药品输入自身肿瘤

实体部位, 并且经过延长药物的释放的时间来降低化疗次药物对自身机体产生的不良反应。与常规的动脉化疗方式相比, dTACE 存在更大的临床优势, 但是该化疗方法目前缺少大型临床试验相关证据, 尤其是对于 VETC 癌巢型 HCC 患者^[22-23]。

分子靶向药物治疗近年来在临床上发挥着重要作用, 代表药物索拉非尼作为一种口服的多激酶抑制剂, 可抑制肿瘤细胞靶部位如 RAF 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase, CRAF)、干细胞因子受体 (stem cell factor receptor, c-Kit)、FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT-3) 等, 针对中晚期肝癌患者可以发挥显著的疗效, 有效降低 VETC 癌巢型 HCC 患者死亡风险, 增加术后 5 年生存率, 提高患者生存质量。这表示 VETC 阳性的出现可增加 HCC 的生物侵袭性, 与非 VETC 癌巢型 HCC 患者相比, 其预后更差, 术后复发转移率更高^[5]。VETC 与不同病因 HCC 的高转移均密切相关, 是不良预后预测指标^[24]。2021 年中山大学一项研究整合 VETC 和微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 对 HCC 切除术后患者的总生存期 (overall survival, OS)、无病生存期 (disease-free survival, DFS) 早期和晚期复发率的影响, 并探索了新的危险分层方法^[25]。结果表明, VETC 阴性且 MVI 阴性患者预后最好, VETC 阳性且 MVI 阳性患者预后最差。因此, VETC 癌巢型 HCC 作为索拉非尼获益的预测因素, 可以使用此技术预先确定 VETC 状态, 以帮助筛选预后差、早期复发的肝癌患者早期使用索拉非尼治疗, 并从中受益^[26]。VETC 联合 CD3 阳性 T 细胞是死亡率的独立风险因素, VETC 表达与免疫状态 (CD3 低表达) 的联合评估能够根据临床结果对患者进行进一步分类^[27]。

程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death ligand 1, PD-1) 是一种重要的免疫抑制分子。通过与程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-Ligand 1, PD-L1) 结合, 阻断 T 细胞受体 (T-cell Receptor, TCR) 及其共刺激信号转导, 抑制 T 细胞的活化和增殖, 耗尽效应性 T 细胞的功能, 使肿瘤细胞实现免疫逃逸。近年来, 针对 PD-1/PD-L1 轴的免疫检查点阻断治疗在 HCC 中取得了良好的效果, 将肿瘤免疫治疗推向了一个新的里程碑, 代表药物有 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗^[22-23]。Ang-2 可以促进肿瘤相关巨噬细胞中 PD-L1 的表达增加, 而

肿瘤相关巨噬细胞可以协助肿瘤细胞抵抗 T 淋巴细胞的免疫攻击,使机体免疫能力下降或者减弱免疫治疗药物的治疗效果,巨噬细胞 PD-L1 高表达与患者的不良预后密切相关^[28-29]。如果分子靶向药物与免疫检查点抑制药物联合使用,可能为 VETC 癌巢型 HCC 这种高度侵袭性的肝癌亚型开辟新的治疗前景。

3 小结与展望

VETC 是一种特殊的 HCC 血管结构,VETC 癌巢型 HCC 发生转移时不依赖于传统的 EMT 转移模式,VETC 阳性患者的预后更差。对 VETC 癌巢型 HCC 进行术前影像学检查并预测预后有较大临床价值。目前大部分影像学研究有一定的选择偏移和局限性,传统影像学在大多数的研究中所应用。影像组学是目前热门的研究方向之一,与传统的影像学方法相比,通过高通量的提取图像特征,结合不同的算法,提供更精确的诊断。随着计算机高级算法的快速发展,人工智能可以从医学上特别是医学影像学上的原始图像中学习特征,与传统的图像组学方法相比,可以实现图像的自动或半自动分割和分类,所需时间和人力较少^[30]。

VETC 癌巢型 HCC 作为肝细胞肝癌亚型的一种,其分子机制的研究及治疗方式的选择证据尚且不足,对于 VETC 形成的相关分子机制尚未明确,需要进一步实验找到相关分子调控靶点,研制相关抑制性药物进行临床治疗,另一方面,也需要加强对 VETC 癌巢型 HCC 患者进行个体化精准治疗的研究,根据肿瘤血管异质性进行针对性治疗方案。建立对 VETC 的术前检测及相关预后的预测模型尚需更大规模数据的支持。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21492.
- [2] Sun Y, Wu L, Zhong Y, et al. Single-cell landscape of the ecosystem in early-relapse hepatocellular carcinoma[J]. Cell, 2021, 184(2): 404-421. e16. DOI: 10. 1016/j. cell. 2020. 11. 041.
- [3] Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 727-738. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2017. 05. 014.
- [4] Fang JH, Zhou HC, Zhang C, et al. A novel vascular pattern promotes metastasis of hepatocellular carcinoma in an epithelial-mesenchymal transition-independent manner[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 452-465. DOI: 10. 1002/hep. 27760.
- [5] Ziol M, Poté N, Amaddeo G, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: a distinctive histological subtype with clinical relevance[J]. Hepatology, 2018, 68(1): 103-112. DOI: 10. 1002/hep. 29762.
- [6] Ding T, Xu J, Zhang Y, et al. Endothelium-coated tumor clusters are associated with poor prognosis and micrometastasis of hepatocellular carcinoma after resection[J]. Cancer, 2011, 117(21): 4878-4889. DOI: 10. 1002/cncr. 26137.
- [7] 郭文文, 莫祥兰, 刘天奇, 等. 癌巢在肿瘤转移中的作用研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(11): 2010-2012. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2017. 11. 064.
- [8] Zhou HC, Fang JH, Shang LR, et al. MicroRNAs miR-125b and miR-100 suppress metastasis of hepatocellular carcinoma by disrupting the formation of vessels that encapsulate tumour clusters[J]. J Pathol, 2016, 240(4): 450-460. DOI: 10. 1002/path. 4804.
- [9] Küsters B, Kats G, Roodink I, et al. Micronodular transformation as a novel mechanism of VEGF-A-induced metastasis[J]. Oncogene, 26(39): 5808-5815. DOI: 10. 1023/A: 1015330827806.
- [10] Sugino T, Yamaguchi T, Ogura G, et al. The secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) suppresses cancer cell invasion but promotes blood-borne metastasis via an invasion-independent pathway[J]. J Pathol, 2007, 212(2): 152-160. DOI: 10. 1002/path. 2156.
- [11] Chuanchao H, Zhenyu Z, Hai J, et al. Epithelial-mesenchymal transition is superior to vessels-encapsulate tumor cluster in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma: a morphological evidence[J]. J Cancer, 2017, 8(1): 39. DOI: 10. 7150/jca. 16736.
- [12] Yang J, Zhong J, Zhou M, et al. Targeting of the COX-2/PGE2 axis enhances the antitumor activity of T7 peptide in vitro and in vivo[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 844-855. DOI: 10. 1080/10717544. 2021. 1914776.
- [13] Zhou HC, Liu CX, Pan WD, et al. Dual and opposing roles of the androgen receptor in VETC-dependent and invasion-dependent metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 900-911. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2021. 04. 053.
- [14] 杨建荣, 钟敬涛, 刘天奇, 等. 术前超声造影和术中快速冰冻病理切片诊断 VETC 癌巢型肝细胞癌的价值

- 及患者手术方式选择研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(3): 262-266. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3806. 2021. 03. 08.
- [15] 蓝春勇, 凌冰, 郭文文, 等. VETC(+)肝癌内皮细胞中波形蛋白的表达及其与超声造影表现的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(2): 105-109. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3766. 2018. 02. 005.
- [16] 李晓明, 蔡萍, 程琳, 等. 钆塞酸二钠增强磁共振成像检查术前诊断粗梁-团块型肝细胞肝癌的临床价值[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(11): 1218-1226. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20210809-00385.
- [17] Mulé S, Galletto Pregliasco A, Tenenhaus A, et al. Multi-phase liver MRI for identifying the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2020, 295(3): 562-571. DOI: 10. 1148/radiol. 2020192230.
- [18] Li J, Qiu Z, Zhang C, et al. ITHscore: comprehensive quantification of intra-tumor heterogeneity in NSCLC by multi-scale radiomic features[J]. Eur Radiol, 2023, 33(2): 893-903. DOI: 10. 1007/s00330-022-09055-0.
- [19] Fan Y, Yu Y, Wang X, et al. Texture analysis based on Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for identifying vessels encapsulating tumor clusters (VETC)-positive hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 349-359. DOI: 10. 2147/JHC. S293755.
- [20] Feng Z, Li H, Zhao H, et al. Preoperative CT for characterization of aggressive macrotrabecular-massive subtype and vessels that encapsulate tumor clusters pattern in hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2021, 300(1): 219-229. DOI: 10. 1148/RADIOL. 2021203614.
- [21] Yu Y, Fan Y, Wang X, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI radiomics to predict vessels encapsulating tumor clusters (VETC) and patient prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2022, 32(2): 959-970. DOI: 10. 1007/s00330-021-08250-9.
- [22] Zaitoun MMA, Elsayed SB, Zaitoun NA, et al. Combined therapy with conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) and microwave ablation (MWA) for hepatocellular carcinoma >3-<5cm[J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38(1): 248-256. DOI: 10. 1080/02656736. 2021. 1887941.
- [23] Cao WZ, Zhou ZQ, Jiang S, et al. Efficacy and safety of drug-eluting beads for transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4625-4630. DOI: 10. 3892/etm. 2019. 8163.
- [24] Renne SL, Woo HY, Allegra S, et al. Vessels encapsulating tumor clusters (VETC) is a powerful predictor of aggressive hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(1): 183-195. DOI: 10. 1002/hep. 30814.
- [25] Lu L, Wei W, Huang C, et al. A new horizon in risk stratification of hepatocellular carcinoma by integrating vessels that encapsulate tumor clusters and microvascular invasion[J]. Hepatol Int, 2021, 15: 651-662. DOI: 10. 1007/s12072-021-10183-w.
- [26] Fang JH, Xu L, Shang LR, et al. Vessels that encapsulate tumor clusters (VETC) pattern is a predictor of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2019, 70(3): 824-839. DOI: 10. 1002/hep. 30366.
- [27] Kawasaki J, Toshima T, Yoshizumi T, et al. Prognostic impact of vessels that encapsulate tumor cluster (VETC) in patients who underwent liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(13): 8186-8195. DOI: 10. 1245/s10434-021-10209-5.
- [28] Kuang DM, Zhao Q, Peng C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1[J]. J Exp Med, 2009, 206(6): 1327-1337. DOI: 10. 1084/jem. 20082173.
- [29] Wu X, Giobbie-Hurder A, Liao X, et al. Angiopoietin-2 as a biomarker and target for immune checkpoint therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(1): 17-28. DOI: 10. 1158/2326-6066. CIR-16-0206.
- [30] 韩冬, 李其花, 蔡巍, 等. 人工智能在医学影像中的研究与应用[J]. 大数据, 2019, 5(1): 39-67.

(收稿日期 2022-09-29)

(本文编辑:石俊强)