

肝癌血管包裹肿瘤细胞团的研究进展

蔡子东¹, 徐俊卿¹, 陈梓盼², 黄尚清¹, 陈晓东¹

1. 广东医科大学附属放射影像中心, 广东湛江 524001

2. 广东医科大学附属健康体检中心, 广东湛江 524001

摘要: 近年来发现一种新的肝癌转移机制, 即血管包裹肿瘤细胞团(VETC), 其作为一种独特的组织学血管模式, 独立于大部分肝细胞癌的转移机制即上皮间质转化。VETC被多次证明是肝癌患者疾病复发和总生存率的独立预测因子。本文对VETC进行全面综述, 深入剖析其发病机制, 从分子、细胞层面阐述肿瘤发生发展根源; 详细阐述临床病理特征, 包括临床表现、病理组织学形态及免疫组化特点; 系统归纳影像学特征, 涵盖超声、CT、MRI等检查手段下的影像表现, 为该疾病的诊疗提供理论依据; 阐述其作为独立预后因子对肝细胞癌复发及生存的预测作用, 并展望免疫联合靶向治疗、多组学模型构建等未来方向。

关键词: 肝癌; 血管包裹肿瘤细胞团; 血管生成; 生物标志物; 癌转移

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.013

Research progress of endothelial cell encapsulation of tumor clusters in hepatocellular carcinoma

CAI Zidong¹, XU Junqing¹, CHEN Zipan², HUANG Shangqing¹, CHEN Xiaodong¹

1. Radiological Imaging Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

2. Health Examination Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

Abstract: In recent years, a new metastasis mechanism, vessels encapsulating tumor clusters (VETC), has been discovered. It represents a unique histological vascular pattern that is largely independent of the transfer mechanism of hepatocellular carcinoma (HCC), specifically the epithelial-mesenchymal transition. VETC has been repeatedly shown to be an independent predictor of disease recurrence and overall survival in HCC patients. This article provides a comprehensive review of VETC, deeply dissecting its pathogenesis and elaborating on the molecular and cellular mechanisms underlying tumor development. It details the clinicopathological characteristics, including clinical manifestations, histopathological morphology, and immunohistochemical features. Additionally, the article systematically summarizes the imaging characteristics, covering the imaging findings of ultrasound, CT, MRI, and other examination methods, so as to provide a theoretical basis for the diagnosis and treatment of this disease. Moreover, this article expounds on its role as an independent prognostic factor in predicting the recurrence and survival of hepatocellular carcinoma and looks ahead to future directions such as immune-combined targeted therapy and the construction of multi-omics models.

Key words: hepatocellular carcinoma; vessels encapsulating tumor cluster; hemangiogenesis; biomarkers; cancer metastasis

据统计, 2022年原发性肝癌包括肝细胞癌(HCC)(占75%~85%)和肝内胆管癌(占10%~15%)以及其他罕见类型, 是全球第六大最常诊断的癌症, 也是全球第三大癌症死亡原因^[1]。尽管在过去十年中, HCC所有疾病阶段的治疗都取得了进展, 但其预后仍然很差, 5 a相对生存率仅为18%^[2]。在HCC的早期阶段, 患者接受彻底治疗后, 其5 a生

存率有望超过70%^[3]。然而, HCC根治性治疗的长期效果常常因疾病复发而受限, 特别是在经过切除或消融治疗后, 复发现象较为普遍^[4]。在不可切除HCC患者的Ⅲ期临床研究中, 相较于单一索拉非尼治疗, 某些联合全身治疗方案显示出更显著的疗效。尽管这些成果令人振奋, 但实际反应率相对较低, 大约只有20%~27%的患者出现一定程度的反

收稿日期: 2024-08-09

基金项目: 国家自然科学基金(82172017)

作者简介: 蔡子东, 在读硕士研究生, E-mail: 905306031@qq.com

通信作者: 陈晓东, 博士, 副主任医师, E-mail: 45994381@qq.com

应,而完全反应的患者比例则为1%~5%^[5]。因此,在HCC的治疗决策过程中,能够精准预测疾病复发及评估患者对全身性治疗反应能力的可靠预后生物标志物,具有极高的临床指导价值及学术意义。近期,HCC文献的关注焦点为一种常见的血管模式,即血管包裹肿瘤细胞团(VETC)^[6]。这一独特的组织学发现的重要性正逐渐得到认可,对其报道的研究数量明显增加。在HCC的早期(针对接受切除术及肝移植的患者)和晚期(针对接受索拉非尼治疗的患者),VETC已被证实为一个独立的不良预后因素^[6-7]。本文对VETC的发病机制、临床病理特征、影像学特征及VETC在HCC中的预后和治疗价值进行综述。

1 VETC的发病机制

VETC的形成主要依赖于血管生成素-2(Ang-2),这是一种属于血管生成素/Tie信号通路的生长因子,控制血管生成的后期过程,如血管组装、成熟和静止^[7]。它通常由非癌症组织中的内皮细胞分泌,但在HCC中也由癌细胞分泌。VETC阳性的患者HCC的Ang-2水平明显高于VETC阴性的HCC,在小鼠异种移植模型中,敲除肿瘤细胞衍生的Ang-2表达会破坏VETC的形成并减少转移(但不会减少原发肿瘤的生长)^[7]。此外,Ang-2可以通过整合素 $\alpha 5$ 整合素 $\beta 1$ 对局部黏着斑激酶(FAK)的激活来调控VETC阳性肝癌细胞的迁移活性^[8]。除Ang-2外,在VETC阳性HCC组织中发现成纤维细胞生长因子(FGF)及其受体(FGFR)3和4显著升高,首先,FGF与FGFR结合后,可激活信号通路,促使血管内皮细胞增殖、迁移以及管腔形成,这既为VETC的形成提供了细胞基础,又加速了肿瘤血管的生成。其次,FGF能够诱导内皮细胞向肿瘤区域聚集,参与VETC的构建,而FGFR3和4的高表达会进一步增强这种诱导作用。再者,FGF及其受体可调节内皮细胞与基质细胞之间的相互作用,进而增强血管结构的稳定性。另外,FGF与VEGF协同作用可增强肿瘤血管生成,因此抑制FGF和VEGF能够更有效地遏制肿瘤生长。最后,FGF还可以改变内皮细胞的紧密连接,增加血管通透性,从而促进肿瘤细胞的转移^[9-10]。研究表明,FGFR家族由4个高度保守的跨膜受体酪氨酸激酶基因(FGFR1-4)组成,其激活通过FGFs调节生存和增殖信号通路,以及代谢稳态、内分泌功能和伤口修复^[11]。肿瘤内皮细胞上的C-X-C趋化因子受体4型的表达已被证实可促进血管新生,并影响VETC的形成^[12]。虽然VETC的患病率与血管生成因子的表达

相关,但并非所有具有血管生成因子的HCC都能形成VETC模式,而那些未能形成VETC模式的HCC则表现出T辅助细胞1/细胞毒性T淋巴细胞相关的炎性浸润^[10]。因此,在VETC形成中,免疫系统通过抑制血管生成信号发挥着一定作用。

VETC阳性肿瘤的转移可通过将整个肿瘤团块作为内皮包裹的微栓子释放到血液中而发生^[7](图1A)。这与传统的通过上皮间质转化(EMT)转移的方法不同,在EMT过程中,肿瘤细胞失去细胞间粘附力,从原发肿瘤中分离出来,获得迁移和侵袭能力,并进入血液(图1B)。研究表明,VETC阳性HCC的转移与EMT相互独立^[13-14]。值得注意的是,在同时具有VETC阳性和VETC阴性成分的肿瘤中,绝大多数转移灶呈现为VETC阴性或者是“无包膜”微栓子^[14]。由于HCC转移灶保留了原发肿瘤的VETC状态,这表明混合HCC的转移灶来自VETC结构以外的肿瘤细胞,而EMT可能仍是转移的主要途径。然而,混合型肿瘤中的VETC阴性转移灶是否完全依赖EMT机制尚无定论,需要更多的研究来揭示其转移机制。未来的研究可以探索未知的分子机制和信号通路,识别关键基因和信号通路,这有助于进一步理解HCC转移过程。有趣的是,在一项对肝外转移瘤组织病理学的研究中,肺转移瘤最常见的病理模式是VETC阳性,而大多数淋巴结转移瘤具有EMT特征^[15]。总之,尽管EMT是HCC重要的转移机制之一,然而要全面理解HCC的转移机制,仍需进行深入研究。未来可以通过多学科合作以及综合性的研究策略,揭开这一复杂现象的奥秘,从而为HCC的治疗提供新的治疗方案。

Sugino等^[16]首先注意到,VETC阳性原发肿瘤的转移瘤保留了其组织结构(即保留了其VETC阳性)。然而,裸鼠体内人类VETC阳性细胞的异种移植保留了其原有的VETC模式,即使人类内皮细胞被小鼠内皮细胞取代^[7]。有一种假设认为,VETC涂层提供了一个“综合生态系统”,可以保护或屏蔽肿瘤细胞,使其免受anoikis(失去与细胞外基质的附着而凋亡)、血液中的剪切力和免疫攻击的影响^[16]。因此,与VETC阴性转移相比,VETC阳性转移表现出更高的增殖和更低的凋亡^[13]。VETC对肿瘤细胞的这种保护可能是其预后较差的部分原因。

肿瘤血管生成与抗肿瘤反应之间存在相互影响的关系^[17]。新血管生成会导致血管渗漏,血流异常,从而引起间质高压、水肿和肿瘤缺氧。这种不利的环境与抗肿瘤反应受损有关,其特点是细胞毒性CD8⁺T细胞浸润减少、免疫抑制细胞(调节性T

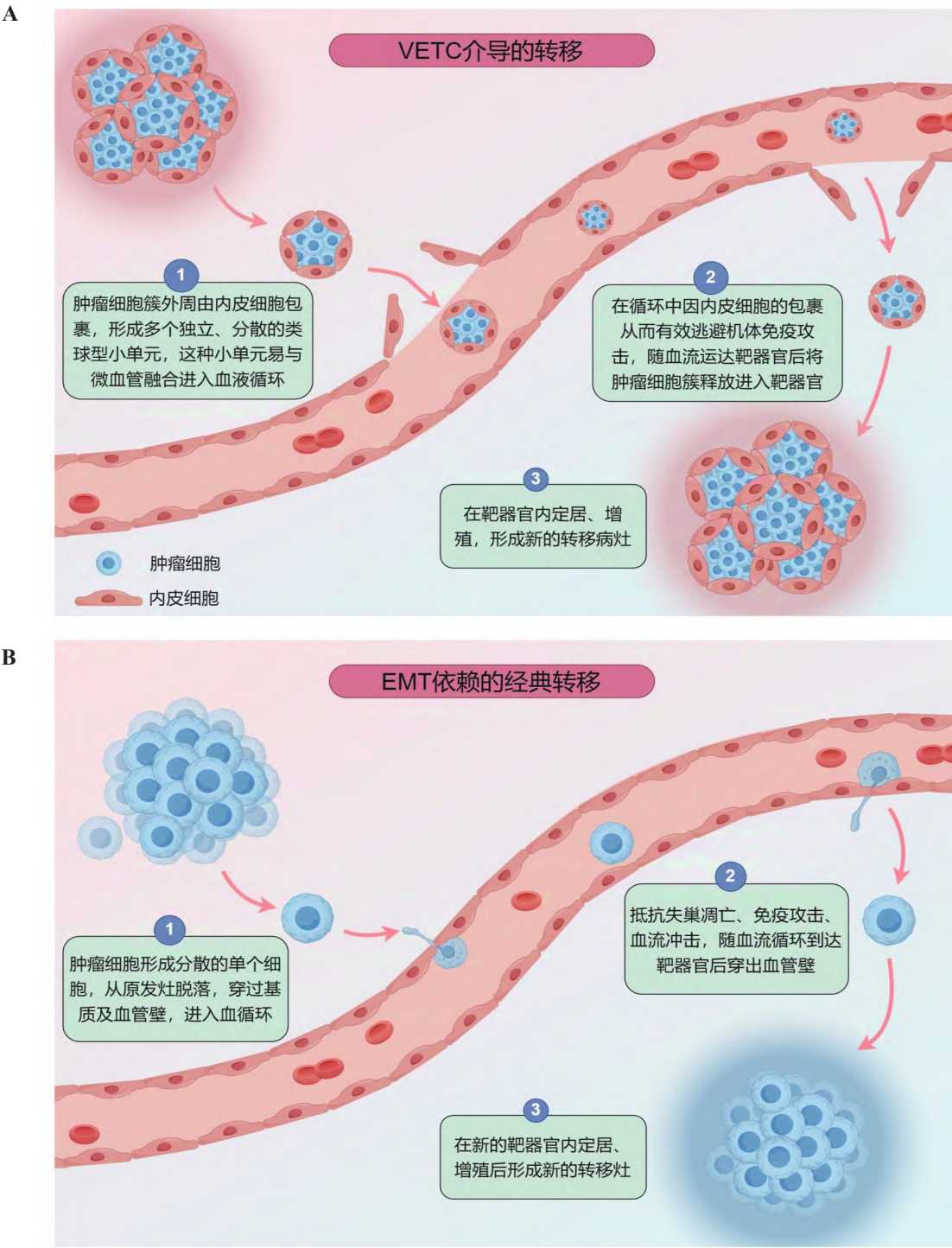


图1 VETC介导和EMT依赖的转移示意图模型
A.VETC介导的转移;B.EMT依赖的经典转移。

细胞、髓源性抑制细胞、M2样巨噬细胞)招募和免疫检查点上调^[17]。

VETC阳性肿瘤还存在免疫抑制性肿瘤微环境,但其机制仍未明了。虽然肿瘤缺氧可能起一定作用,但一项研究发现,VETC阳性和VETC阴性HCC之间的缺氧诱导因子1- α (细胞对缺氧反应的主要调节因子)没有差异^[18]。相反,在具有窦状微血

管(即VETC阳性)形态的肿瘤中观察到碳酸酐酶IX(一种缺氧标记物)的表达高于具有毛细血管形态的肿瘤^[19]。有研究指出,FGF信号通路在组织修复和再生中起着重要作用,且与免疫抑制性肿瘤微环境的形成有关^[20]。显然,这一领域需要进一步的探索。目前对于VETC阳性肿瘤中的免疫细胞分布、功能以及免疫分子表达情况的认识尚浅。不同

类型免疫细胞在VETC阳性肿瘤微环境中的具体作用尚不明确,免疫细胞被招募到肿瘤微环境中的机制以及在肿瘤进展过程中的动态变化情况也不清楚。同时,免疫分子如细胞因子、趋化因子等在VETC阳性肿瘤微环境中的调控网络也需要深入剖析。此外,免疫检查点抑制剂在VETC阳性肿瘤中的作用机制研究有限。肿瘤微环境中的免疫抑制因素可能会影响免疫检查点抑制剂的疗效,并且免疫检查点抑制剂与其他治疗方法(如化疗、放疗、靶向治疗等)在VETC阳性肿瘤中的联合治疗效果也需要进一步探索。未来需要研究如何优化这些联合治疗方案,以提高治疗效果并克服耐药性。总之,免疫微环境的具体调控机制以及免疫检查点抑制剂的潜在影响等方面存在诸多空白,这些是未来研究应重点关注的方向。

2 VETC的临床病理特征

临床上目前主要是根据CD34血管染色结果诊断VETC介导的HCC^[7]。VETC阳性HCC的CD34血管染色典型表现为:蜘蛛网状血管内皮细胞包绕的HCC细胞团,形成血管包绕的肿瘤细胞簇(VETC结构);VETC阴性HCC的CD34血管染色表现为:内皮细胞未包绕HCC细胞,仅形成条索状的血管^[7]。VETC的患病率与肿瘤分期和侵袭性密切相关,在接受切除的患者中占30%~40%^[21],在切除后疾病复发的患者中占50%~55%^[22],在接受肝移植的不可切除疾病患者中占76%^[23]。VETC阳性HCC的比例可达39%^[21]。研究证实,VETC的独立的预测指标为甲胎蛋白和肿瘤直径^[24]。

目前VETC的诊断主要依靠组织学检查,诊断VETC时常用的方法包括术前穿刺及术中快速冰冻病理检查^[25]。2019年WHO对HCC的常见病理分型包括细梁型、粗梁(MTM)、假腺管型和团片型等。在病理学分型中,VETC阳性HCC多属于MTM^[7]。MTM肿瘤在分子水平上与TP53突变显著相关,而VETC阳性肿瘤与Wnt/b-catenin通路激活相关^[21]。VETC阳性HCC的病理分型上多为MTM型HCC,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^[26]。VETC的组织学特征为免疫浸润较少、肿瘤分化差和微血管密度(MVD)^[27-28]。而VETC的重要性首先被认识到,是因为它与微血管侵袭率增加有关,研究发现高达80%的VETC阳性肿瘤微血管侵袭率不同程度的增加^[28]。VETC模式在HCC中普遍存在,并由肿瘤细胞诱导^[29]。

Renne等^[21]研究发现VETC阳性患者有早期复发的倾向,与较差的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)有关。

3 VETC的影像学特征

VETC模式的放射学预测是一个活跃研究的繁荣领域,在过去3a中发表了多篇回顾性研究。在超声造影中可以观察到,与VETC阴性肿瘤的“大面积弥漫性”充盈特征相比,VETC阳性HCC在动脉期表现为“裂缝和肌腱样”充盈特征,充盈时间明显更长^[30]。VETC阳性时动脉期肿瘤信号强度(sSI)/肝脏SI ≥ 1.135 ,肝胆期肿瘤SI/肝脏SI ≤ 0.585 ,这些特征与VETC阳性HCC的诊断具有明显的相关性^[31]。在增强计算机断层扫描(CT)中可以发现VETC与大梁-巨细胞型肝癌影像表现类似:VETC阳性的肝癌体积更大(常大于5 cm),肿瘤中心存在坏死或出血^[32]。而在最早的磁共振成像(MRI)研究中发现,增强扫描动脉期中有一种非典型强化模式,称为“不规则环状强化”(IRE)^[19],其中大部分MRI研究使用肝胆特异性造影剂钆-乙氧基苄基-二乙烯三胺五乙酸(Gd-EOB-DTPA)^[29]。研究发现,55%的窦状样微血管(VETC模式的另一种名称)肿瘤在MRI扫描的动脉期有IRE,而传统的毛细血管样微血管模式为0%^[31]。IRE还与VETC阳性肿瘤的其他组织学特征相关,包括分化差、MTM模式和微血管侵袭。预后方面,与VETC一样,IRE型HCC患者在治愈性切除后的无复发生存率明显低于非IRE型HCC患者。

目前规模最大的VETC放射学研究表明,肿瘤大小、不均匀增强伴隔膜样或不规则环状结构和坏死的存在作为组织学上VETC模式的独立MRI预测因子^[33]。与传统的影像学诊断VETC相比,影像组学的方法能够从医学图像中提取大量的肉眼无法观察到的信息,可以提高诊断性能。随着计算机高级算法的飞速发展,人工智能在医学尤其在医学影像学中可在没有精确标注的情况下从原始图像中学习特征,可以实现自动或者半自动对图像进行分割和分类,与传统的影像组学方法相比所需的时间和人力更少^[34-35]。例如,通过卷积神经网络可以自动识别出肺部的不同组织区域,如正常肺组织、病变区域(如肺炎、肿瘤等),并对病变的严重程度进行分类。这大大减少了医生手动标注和分析图像的时间,提高了诊断效率^[36]。在多项研究的比较中发现,使用肿瘤周围放射组学特征的模型在诊断VETC时,优于肿瘤内模型,而将两者结合没有提供额外的预测

价值。此外,所有放射组学模型(瘤周、瘤内或两者结合)的表现都优于临床机器学习模型^[24,37],这表明未来放射学在无创VETC评估中将发挥着关键作用。

4 VETC在HCC中的预后和治疗价值

多项研究已证实VETC是接受肝切除术的患者的可靠预后标志物,独立于其他临床和病理变量;同时,VETC不仅是HCC复发的重要预测因子,而且也是总生存期的重要预测因子^[21,38]。在对接受根治性切除术的HCC患者的研究中发现,VETC的存在、微血管侵犯、肿瘤数量和最大肿瘤大小是无复发生存期的独立预测因素,基于这4个变量构建的VMNS评分优于当前的7个HCC预后评分系统^[39]。与此同时,对VETC模式的分类进行改进,可以提高其预后准确性,一项研究发现VETC在肿瘤切片中的定位模式具有预后意义^[40]。

近年来,分子靶向药物治疗一直是研究热点,代表药物索拉非尼作为一种口服的多激酶抑制剂。接受索拉非尼治疗后的VETC阳性患者的生存率有所提高,但获益机制尚不清楚^[6]。此外,乐伐替尼作为另一种多激酶抑制剂,其靶点包括VEGFR1-3、FGFR1-4等^[41]。根据VETC阳性肿瘤的基因表达分析,与VETC阴性肿瘤相比,FGF2、FGFR3和4显著升高^[40]。

VETC由异常肿瘤血管生成引起,而多激酶抑制剂具有抗血管生成作用,这可能是它们对VETC阳性患者治疗有效的部分原因^[7]。由于VETC的形成依赖于Ang-2,Ang-2抑制剂可能有望治疗VETC阳性HCC^[42]。尽管VETC阳性肿瘤具有高水平的血管生成因子表达,但高水平的血管生成因子本身并不预示着较差的预后^[10]。因此,其他肿瘤学因素也起作用,仅抑制Ang-2不太可能有明显疗效,因为大多数肿瘤不是完全VETC阳性^[14],所以抑制Ang-2和HCC的VETC成分的治疗时,会通过传统的EMT途径促进肿瘤中非VETC成分的肿瘤进展和转移^[43]。实际上,EMT途径已被证明是具有VETC阳性和VETC阴性组分的混合肿瘤中的主要转移模式,这表明应使用抗VETC药物,同时联合传统的HCC治疗,才达到理想的治疗效果。这可能是混合肿瘤的预后比完全VETC阳性的肿瘤差的部分原因^[14]。有学者结合两种微血管转移模式来评估HCC患者的预后,数据显示VETC及MVI均为阳性HCC患者的1、3、5 a的OS和DFS最短,出现早期复发的概率高达82.8%;VETC及MVI均为阴性的患者OS和DFS最长,出现早期复发的概率最低(24.2%)^[26]。

VETC状态还能为HCC复发的预防和治疗提供一些指导。最近,一项研究发现,根治性肝切除术后患者在2个月内接受对残余肝脏进行预防性辅助肝动脉化疗栓塞术(TACE)能获得益处。辅助TACE对于VETC阳性HCC患者在复发时间和OS方面具有显著益处。辅助TACE是前者OS的独立预测因子^[44]。尽管肝切除术后TACE的作用存在争议,但研究表明,一部分患者可能会受益,它还为进一步评估中期(BCLC B期)HCC患者的VETC提供了基础^[22]。

5 小结

VETC评估的主要限制在于依赖病理学,尽管一些影像学特征和预测列线图可无创性诊断VETC^[31,45],但尚未普及至临床实践。而且大多数影像组学研究依赖Gb-EOBDTPA MRI,这限制了其广泛应用。因此,未来可利用人工智能提高VETC的MRI诊断准确性,或使用更简单的检查手段(如血液生物标志物、CT或超声造影)进行诊断。事实上,已有这方面的研究成果,但仍需外部验证^[24,37]。VETC已证明是接受切除患者的强预后标志物,并且VETC能够预测接受辅助TACE及索拉非尼治疗复发患者的治疗效果,为中期和晚期HCC患者带来希望^[6,18]。将精准医学应用于HCC治疗为最终目标,而VETC作为有前途的生物标志物,将推动研究进展。未来的研究应转向前瞻性试验,探讨针对VETC阳性和阴性HCC的干预措施。同时,我们可以用更复杂和全面的技术(如成像质量细胞术、空间转录组学)来研究VETC阳性肿瘤微环境,这可以增强学者对肿瘤生物学的理解^[46]。随着VETC在HCC中的临床价值逐渐显现,学界对其在其他癌症(如肾细胞癌和肝内胆管癌)中的研究兴趣也在增加^[47],如表1所示。未来将进一步深入探索VETC在HCC转移和免疫逃逸过程中的作用,尤其着重于其在免疫抑制微环境中的调控机制。VETC有可能通过对免疫细胞的分布、功能以及免疫分子的表达进行调节,从而对肿瘤微环境产生影响。对VETC展开深入研究,有望揭示肝癌细胞是如何逃避免疫系统的攻击并实现转移的,这将为HCC的免疫治疗和靶向治疗提供崭新的方向,其中包括开发能够阻断VETC信号通路的药物或者增强免疫细胞疗法。深入了解VETC还有助于开发更为精准的靶向治疗药物,以抑制肝癌的转移和生长。总之,未来对VETC的研究将会为HCC的治疗带来新的希望和突破点。

表1 VETC在不同癌症研究中的技术应用与发展趋势

癌症类型	技术应用	现有技术优势与不足	未来技术发展方向
肝细胞癌	单细胞测序、多模态影像、生物信息学分析	单细胞测序解析细胞异质性但成本高且数据分析复杂;多模态影像呈宏观血管但微观细节不足;生物信息学依赖大量数据且解读主观	高效低成本单细胞测序、高分辨率特异性影像、精准生物信息算法
肾细胞癌	基因编辑、原位杂交、微流控芯片	基因编辑精确但有脱靶风险;原位杂交直观但通量低;微流控芯片构建体外环境但与体内有差异	精准安全基因编辑、高通量原位杂交、完善微流控芯片
肝内胆管癌	三维细胞培养、蛋白质组学、纳米技术	三维细胞培养模拟结构但条件要求高;蛋白质组学鉴定多但数据处理难;纳米技术有潜力但生物相容性与靶向效率待提升	优化类器官培养、智能蛋白数据分析、高效多功能纳米载体

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] SUN H, YANG H, MAO Y. Personalized treatment for hepatocellular carcinoma in the era of targeted medicine and bioengineering[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1150151.
- [3] LANG H, HEINRICH S, BARTSCH F, et al. Surgical treatment of hepatic tumors-liver resection and transplantation[J]. Internist (Berl), 2020, 61(2): 147-157.
- [4] NEVOLA R, RUOCCO R, CRISCUOLO L, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(8): 1243-1260.
- [5] QIN S, CHAN S L, GU S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402 (10408): 1133-1146.
- [6] FANG J H, XU L, SHANG L R, 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.
- [7] FANG J H, ZHOU H C, 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.
- [8] DONG X F, ZHONG J T, LIU T Q, et al. Angiopoietin-2 regulates vessels encapsulated by tumor clusters positive hepatocellular carcinoma nest-type metastasis via integrin $\alpha 5\beta 1$ [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2021, 101(9): 654-660.
- [9] ZHANG P, ONO A, FUJII Y, et al. The presence of vessels encapsulating tumor clusters is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2022, 151(12): 2278-2290.
- [10] KUREBAYASHI Y, MATSUDA K, UENO A, et al. Immunovascular classification of HCC reflects reciprocal interaction between immune and angiogenic tumor microenvironments[J]. Hepatology, 2022, 75(5): 1139-1153.
- [11] NAKAMURA I T, KOHSAKA S, IKEGAMI M, et al. Comprehensive functional evaluation of variants of fibroblast growth factor receptor genes in cancer[J]. NPJ Precis Oncol, 2021, 5(1): 66.
- [12] XU J, LIANG J, MENG Y M, et al. Vascular CXCR4 expression promotes vessel sprouting and sensitivity to sorafenib treatment in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4482-4492.
- [13] 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.
- [14] HE C, ZHOU Z, JIANG H, 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): 39-47.
- [15] WOO H Y, RHEE H, YOO J E, et al. Lung and lymph node metastases from hepatocellular carcinoma: comparison of pathological aspects[J]. Liver Int, 2022, 42(1): 199-209.
- [16] SUGINO T, YAMAGUCHI T, HOSHI N, et al. Sinusoidal tumor angiogenesis is a key component in hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25(7): 835-841.
- [17] LIU K, ZHANG X, XU W, et al. Targeting the vasculature in hepatocellular carcinoma treatment: starving versus normalizing blood supply[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(6): e98.
- [18] WANG J H, LI X S, TANG H S, et al. Vessels that encapsulate tumor clusters (VETC) pattern predicts the efficacy of adjuvant TACE in hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(8): 4163-4172.
- [19] RHEE H, AN C, KIM H Y, et al. Hepatocellular carcinoma with irregular rim-like arterial phase hyperenhancement: more aggressive pathologic features[J]. Liver Cancer, 2019, 8(1): 24-40.
- [20] TOVAR V, CORNELLA H, MOEINI A, et al. Tumour initiating cells and IGF/FGF signalling contribute to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2017, 66 (3): 530-540.
- [21] RENNE S L, WOO H Y, ALLEGRA S, et al. Vessels encapsulating tumor clusters (VETC) is a powerful predictor of aggressive hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(1): 183-195.
- [22] CHEN Z Y, GUO Z X, LU L H, et al. The predictive value of vessels encapsulating tumor clusters in treatment optimization

- for recurrent early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(16): 5466-5474.
- [23] DENNIS C, PRINCE D S, MOAYED-ALAEI L, et al. Association between vessels that encapsulate tumour clusters vascular pattern and hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 997093.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] WANG Y, WANG M, CAO L, et al. A nomogram for preoperative prediction of vessels encapsulating tumor clusters (VETC) pattern and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2024, 234: 172-178.
- [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.
- [28] HUANG C W, LIN S E, HUANG S F, et al. The vessels that encapsulate tumor clusters (VETC) pattern is a poor prognosis factor in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of microvessel density[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21):5428
- [29] 李晓明. 钆塞酸二钠增强磁共振成像检查术前诊断粗梁-团块型肝细胞癌的临床价值 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [30] LAN C Y, LING B, GUO W W, et al. The relationship between vimentin protein expression in endothelial cells and contrast-enhanced ultrasound characters in VETC (+) hepatocellular carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(2): 105-109.
- [31] FAN Y, YU Y, HU M, et al. Imaging features based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for predicting vessels encapsulating tumor clusters (VETC) in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1119): 20200950.
- [32] 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.
- [33] CHEN F M, DU M, QI X, et al. Nomogram estimating vessels encapsulating tumor clusters in hepatocellular carcinoma from preoperative gadoxetate disodium-enhanced MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 57(6): 1893-1905.
- [34] HUANG B, LIN X, SHEN J, et al. Accurate and feasible deep learning based semi-automatic segmentation in CT for radiomics analysis in pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2021, 25(9): 3498-3506.
- [35] 陈冲, 陈俊, 夏黎明. 人工智能促进医学影像临床应用与研究[J]. *放射学实践*, 2024, 39(1): 12-16.
- [36] YU K H, WANG F, BERRY G J, et al. Classifying non-small cell lung cancer types and transcriptomic subtypes using convolutional neural networks[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2020, 27(5): 757-769.
- [37] CHU T, ZHAO C, ZHANG J, et al. Application of a convolutional neural network for multitask learning to simultaneously predict microvascular invasion and vessels that encapsulate tumor clusters in hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(11): 6774-6783.
- [38] 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(3): 651-662.
- [39] LIN W P, XING K L, FU J C, et al. Development and validation of a model including distinct vascular patterns to estimate survival in hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2125055.
- [40] MATSUDA K, KUREBAYASHI Y, MASUGI Y, et al. Immunovascular microenvironment in relation to prognostic heterogeneity of WNT/ β -catenin-activated hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(4): 344-356.
- [41] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.
- [42] HYMAN D M, RIZVI N, NATALE R, et al. Phase I study of MEDI3617, a selective angiopoietin-2 inhibitor alone and combined with carboplatin/paclitaxel, paclitaxel, or bevacizumab for advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2749-2757.
- [43] ZHOU H C, LIU C X, PAN W D, 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.
- [44] ESAGIAN S M, KAKOS C D, GIORGAKIS E, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization following curative-intent hepatectomy versus hepatectomy alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12):2984.
- [45] GUAN R, LIN W, ZOU J, et al. Development and validation of a novel nomogram for predicting vessels that encapsulate tumor cluster in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Control*, 2022, 29: 10732748221102820.
- [46] MARSH-WAKEFIELD F, FERGUSON A L, LIU K, et al. Approaches to spatially resolving the tumour immune microenvironment of hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221113270.
- [47] TAO P, MA L, XUE R, et al. Clinicopathological and prognostic implications of vessels encapsulate tumor clusters with PD-L1 in intrahepatic cholangiocarcinoma patients[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(5): 3550-3563.

(责任编辑:李阳飞)