

血管包绕肿瘤细胞巢癌巢型肝细胞肝癌研究进展

文怡钦¹, 刘艳荣^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月18日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月21日

摘要

大部分原发性肝癌转移模式的理论基础是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 但是在肝细胞肝癌中, 发现了一种新的临床亚型——血管包绕肿瘤细胞巢(vessels surrounded tumor clusters, VETC)癌巢型肝细胞肝癌, 它具有特殊的血管结构模式, 它的转移是一种非依赖EMT转移的方式, 癌巢通过外周血液循环进行转移, 最后形成新的癌转移灶, 具有高复发率, 高死亡率的特点。本文将对VETC癌巢型HCC目前研究出的转移方式、诊断及预测价值, 治疗方式以及分子学特征四个方面进行阐述。

关键词

肝细胞肝癌, 血管包绕肿瘤细胞巢, 转移, 诊断, 治疗

Research Progress on Carcinoma with Nested Pattern of Hepatocellular Carcinoma Surrounded by Blood Vessels

Yiqin Wen¹, Yanrong Liu^{2*}

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 18th, 2025; accepted: Feb. 11th, 2025; published: Feb. 21st, 2025

Abstract

Most of the metastatic models of primary liver cancer are based on Epithelial-mesenchymal

*通讯作者。

文章引用: 文怡钦, 刘艳荣. 血管包绕肿瘤细胞巢癌巢型肝细胞肝癌研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 471-477.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41070

transition (EMT). But in hepatocellular carcinoma, a new clinical subtype, vascular enveloping tumor cell nest vessels surrounded tumor clusters (VETC), has been found. It has a special vascular structure pattern, and its metastasis is independent of EMT metastasis, and the cancer nest metastases through peripheral blood circulation. Finally, a new metastatic focus is formed, which has the characteristics of high recurrence rate and high mortality rate. This article will describe the metastasis mode, diagnostic and predictive value, treatment methods and molecular characteristics of VETC cancer nest HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma (HCC), Vessels Surrounded Tumor Clusters (VETC), Metastasis, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2025 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. 引言

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)是世界上第三大致死性恶性肿瘤[1], 其中肝细胞肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)占恶性肿瘤疾病的 75%~85%。HCC 患者术后容易出现复发和转移, 转移率高达 50%~70%, 对患者的治疗效果和生存有很大影响[2]。肝细胞肝癌的治疗方案主要是以外科手术为核心的综合治疗, 但是术后肝内复发及肝外转移仍是引起患者后期死亡的主要原因。在 Fang 的研究中, 针对肝细胞肝癌提出了一种新的病理分型——VETC 癌巢型 HCC。VETC, 即包裹肿瘤簇并形成蛛网状血管的组织结构, 预示着 HCC 更高的转移率和复发率[3]。

2. VETC 癌巢型 HCC

2.1. VETC 癌巢型 HCC 的提出

HCC 主要有以下几种病理分型: 小梁型, 粗梁型, 假腺样型和实体型[4], 随着肿瘤精准医疗的发展趋势, 对 HCC 的病理分型更加精细, 通过 Fang 的团队研究, 针对 HCC 的特殊血管模式, 提出了 VETC 癌巢型 HCC 这一新的 HCC 病理学分型[3], 其中 VETC 结构是一种独特的、由内皮细胞包绕的小的球形癌细胞巢, 整个肿瘤就是由大量独立、分散的球形细胞巢组成, 在各个细胞巢之间被血流填充[5]。

2.2. VETC 癌巢型 HCC 的分子学特征

血管生成素-2 (Angiopoietin-2, Ang-2)是一种促进血管重塑和新生的重要因子, 是 VETC 结构生成的关键, 在 VETC 癌巢型 HCC 中。Ang-2 的 mRNA 和蛋白表达均明显升高, Ang-2 通过其血管生成作用为肿瘤转移提供了新的“通路”, 这种作用独立于上皮-间质转化(EMT), 表现为肿瘤细胞通过血管系统直接转移的能力显著增强[3], 并且 Ang-2 通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 信号通路来调控肿瘤细胞巢的转移行为, 增强了肿瘤细胞与血管内皮细胞之间的相互作用, 促进血管包裹模式形成[6]。同时, COX-2 通过促进前列腺素 E2 (PGE2)的生成, 参与肿瘤微环境的改变, 增加血管的通透性, 从而有助于 VETC 模式的形成。此外, COX-2 还能够抑制免疫细胞活性, 为肿瘤转移提供了有利条件[3]。此外, COX-2 上调与波形蛋白高表达之间存在协同作用, 可能通过影响血管生成相关信号通路(如 Ang-2)进一步支持 VETC 模式的形成, 高表达的波形蛋白可能通过重塑肿瘤血管微环境, 增强肿瘤细胞与内皮细胞的相互作用, 从而促进血管

包裹肿瘤巢的形成[7]。TP53 和 CTNNB1 蛋白高表达于 VETC 癌巢型 HCC 细胞, 且其表达的水平与甲胎蛋白(AFP)高水平、肿瘤直径 > 5 cm、分化差、粗梁型、致密性差、炎性浸润少以及微血管侵犯频繁等临床病理特征显著相关, 提示 TP53/CTNNB1 蛋白亦可能是 VETC 癌巢型 HCC 治疗的潜在蛋白靶点[4] [8] [9]。此外, 雄激素受体(Androgen Receptor, AR)在 HCC 转移中具有双重效应。一方面, AR 可以通过与 Ang-2 启动子结合, 减少 Ang-2 的转录, 从而抑制 VETC 形成和肝内转移; 另一方面, AR 的表达水平增加, 促进了 Rac1 的表达, 促进片状脂膜的形成, 增强了肿瘤细胞迁移和侵袭的能力, 促进了 VETC 癌巢型 HCC 的肺转移和无 VETC 结构的 HCC 的肝内转移和肺转移[10]。

2.3. VETC 癌巢型 HCC 的转移

HCC 主要有以下几种转移方式: 局部浸润转移, 淋巴管内转移, 血道转移和神经转移等[11], 其中, 上皮-间质转化(EMT)理论是大部分肝恶性肿瘤细胞转移的前提, 肿瘤细胞失去了极性, 细胞之间的黏附能力消失, 可使得肿瘤细胞具有远处转移和侵袭的能力, 可以随着血管和淋巴管等转移至全身[12]。其中标记蛋白 Slug、Snail 和 Twist 的表达量的升高是提示癌细胞发生依赖性 EMT 转移的信号, 但在 Fang 等的研究中, 标记蛋白 Slug、Snail 和 Twist 的表达量并没有升高, 但在细胞之间起相互黏附作用的 E-钙粘蛋白(E-Cadherin)呈现了高表达[3], 并且在 Chuanchao He 团队的研究之中, 也证实了 E-钙粘蛋白的表达量与 VETC 结构的存在呈正相关[13]。最终认为 VETC 癌巢型 HCC 的转移方式是一种非依赖性 EMT 的转移, 它的转移是将癌细胞包裹在内皮细胞之中, 以肿瘤簇的形式释放入血, 通过外周血液循环系统发生整体转移。VETC 的表达独立影响着 HCC 的肝外转移, 其中在 HCC 的肺转移瘤中, VETC 亚型和粗梁-块状亚型所占比例较大, 并伴有少量炎性细胞浸润[14], 提示 VETC 癌巢型 HCC 可能常伴肺转移。

3. VETC 癌巢型 HCC 血管模式结构的诊断及预测

在《原发性肝癌诊疗指南 2020》中 PLC 分期是根据肝脏肿瘤数、大小、血管侵犯、肝外转移、Child-Pugh 分级以及体力状况(PS)评分 6 个因素, 综合判定肿瘤分期。针对 HCC 现有多种分期方案, 如 BCLC、TNM 分期等, 在预测 HCC 侵袭性时, 是否存在 VETC 结构是侵袭性肝癌有力的预测因子。通过将 HCC 使用 BCLC 分期, 将 HCC 患者进行分层研究之后, 发现位于 BCLC-A 和 B 期的 VETC 癌巢型 HCC 患者与较差的总生存率(OS)和无病生存率(DFS)相关, 但在 BCLC-0 和 C 期的患者中无关, 提示在 BCLC-A 和 B 期的患者中, VETC 血管模式的表达往往预后较差, 是患者 OS 和 DFS 的独立危险因素[15]。术前超声造影能够通过血流特征的变化帮助早期发现肿瘤, 其主要表现为动脉充盈期肿瘤周边的环形高强度信号, 之后呈裂隙状以及条索状逐渐向中央填充[16]。在术前 CT 检查中, Pengfei Rong 团队研究发现, VETC 癌巢型 HCC 肿瘤显示动脉期不均匀过度增强、瘤内坏死, 门静脉期肿瘤区域增强明显且快速, 表现为“快速增强”和“快速洗脱”现象, 进而发现肿瘤大小大于 5 cm 以及出现肿瘤瘤内坏死是 VETC 分型的独立预测因素, 并且衍生出了 ANH 和 SN 表型(A 为甲胎蛋白水平, N 为坏死, H 为出血, S 为肿瘤大小), 在对患者进行术前检查及评分之后, 发现评分高的 ANH 和 SN 表型的患者术后复发风险要高于其他患者, 表明评分高的 ANH 和 SN 表型可能为患者的个体化治疗方案以及患者预测预后情况提供指征[17]。此外, 术前 MRI 检查也是检测 VETC 结构并预测预后的重要方法之一, 根据美国国家癌症综合网络(NCCN)的临床实践指南, 使用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 图像作为输入数据, 选择动脉期(AP)、门静脉期(PVP)和肝胆相(HBP)MR 序列, 对检测 HCC 中有无 VETC 血管模式结构具有较高的图像质量和一定的诊断意义[18]。VETC 癌巢型 HCC 在 MRI 的动脉充盈期表现为肿瘤边缘光整, 未向邻近肝实质侵犯, 及动脉充盈期明显不均匀强化, 动脉充盈期图像上肿瘤与肝脏信号强度比值为 1.135, 以及肝胆期图像上肿瘤与肝脏信号强度比值为 0.585 时, 是预测 HCC 是否存在 VETC 结构的敏感性和特异性的最佳界

值点[19]。Wanmin Liu 团队通过将 CA199、间接胆红素(Indirect Bilirubin, IBIL), 肿瘤形态、HBP 瘤周高信号、瘤周动脉强化进行整合, 发现可以很好地预测 HCC 中的 VETC 结构, 尤其是 HBP 特征“HBP 瘤周低信号”在准确识别 VETC 阳性患者方面, 显著提高了其预测模型的性能[20]。在血液检查中, 血清甲胎蛋白(AFP)高表达(>227.3 ng/ml)或原位 AFP 高表达常常预示 HCC 预后不良, 并与血管侵犯、肿瘤高分级及大梁-块状肿瘤亚型有关, AFP 阳性的 HCC 中, VETC 模式有过度表达的趋势, 在 AFP 血清浓度升高的 HCC 中, VETC 癌巢型 HCC 的比例明显增大[21]。VETC 癌巢型 HCC 也通过术中快速冰冻病理切片进行病理诊断, 因为 VETC 癌巢型 HCC 的特征之一是存在完全包裹肿瘤簇的 CD34⁺血管[3], 经过 HE 染色后, VETC 癌巢型 HCC 在镜下可观察到单层扁平细胞将肝癌细胞包裹成球状且各球体之间最大径并不相同, 球体内有 HCC 细胞聚集而成, 内部没有血管, 球体之间的裂隙内含红细胞[16], 后续进行免疫组织化学染色也可继续对 VETC 癌巢型 HCC 进行诊断, 其中 Hirohisa Yano 团队, 针对 HCC 患者分为三组: MTM 型(Macrotrabecular Massive Pattern, 巨块型)HCC、VETC 癌巢型 HCC 以及传统型 HCC, 研究发现, 与其他两组对比, VETC 癌巢型 HCC 对 Hepar-1 具有高表达, 但不表达 Keratin 19(角蛋白 19)以及 CAIX (碳酸酐酶 IX) [22]。同时, 根据 SUVmax、PD-L1 表达量和是否存在 VETC 结构的组合, 对患者进行分层研究可以预测出预后较差的临床结果[23]。在 Lianghe Lu 团队的研究中, 发现将 VETC 模式和微血管侵犯(Microvascular Invasion, MVI)模式组合, 可以成功预测患者的总体生存率、无病存活率和早期复发, 其中同时存在 VETC 结构和 MVI 的患者预后最差[24]。在影像学检查中, 术前超声造影、CT 以及 MRI 检查对于 HCC 具有较高的敏感性以及特异性, 其中对于高度血管化和具有典型 VETC 结构特征的 HCC 有较高的敏感性, 但在不典型的 VETC 癌巢型 HCC、血管生成较少或 HCC 的其他亚型中, 诊断的特异性稍低。此外, 在实验室检查中, 虽然 AFP 高水平表达是 VETC 癌巢型 HCC 的主要特征, 但对于 HCC 的其他亚型, AFP 水平也可以出现高表达。因此, 针对于 VETC 癌巢型 HCC 的诊断需要多种影像学检查、实验室检查与病理学检查相结合的方式进行综合评估及诊断, 为后续针对 VETC 癌巢型 HCC 患者的治疗以及预后提供有效的应用价值。

4. VETC 癌巢型 HCC 的治疗方式

对于肝癌的治疗, 依旧是以外科手术为核心的综合治疗, 其中, 解剖性肝切除术可以有效降低 VETC 癌巢型 HCC 患者两年内的复发率, 延长患者的生存期[16]。肝移植(LT)已被公认为是一种有效的治疗方法, 其遵守的是广泛使用的米兰标准(小于或等于 3 厘米的 HCC 或直径不超过 5 厘米的孤立病灶), 在 Junji Kawasaki 团队研究发现, HCC 中 VETC 的表达、肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)及其组合在 HCC 原位肝移植中对预后的影响, 可作为 HCC 原位肝移植后死亡率的一个新的预后生物标志物[25]。此外, 术后辅助经导管动脉化疗栓塞(Trans-Catheter Arterial Chemoembolization, TACE)被认为是高复发风险的 HCC 患者的常用策略, 一般在肝切除术后 1~2 月采用辅助性 TACE 治疗。具有 VETC 模式的患者在经过辅助性 TACE 治疗后, 患者的 TTR 具有明显改善。同时, 在具有广泛血管侵犯、肿瘤较大(直径 >5 cm)或多发肿瘤等高危因素的 HCC 患者中, VETC 阳性患者在接受辅助性 TACE 治疗后效果明显, 但对 VETC 阴性患者无效[26]。在针对不能耐受外科手术切除肿瘤组织的 HCC 患者, 使用 FOLFOX 方案(奥沙利铂 + 氟尿嘧啶和亚叶酸钙)的肝动脉灌注化疗(Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, HAIC)方案, 有显著的治疗效果和生存改善, 在接受 HAIC 治疗的 HCC 患者中, VETC 表达阳性的患者的治疗效果和生存期有明显改善, 提示 VETC 血管模式是一个有希望使用 HAIC 治疗方式的疗效预测指标, 但相应的分子机制尚不清楚[27]。索拉非尼是一种多激酶抑制剂, 能够促进细胞凋亡, 减轻血管生成, 抑制肿瘤细胞增殖。在中晚期 HCC 中, 索拉非尼是目前有效的一线治疗药物[28]。索拉非尼为 VEGFR-1, 2, 3 阻断药, 亦可抑制 PDGFR, Raf, FLT3 和 c-KIT 介导的信号转导。一方面抑制 Raf-MEK-ERK 通路抑制肿瘤生长, 另外

可抑制 VEGFR 和 PDGFR 途径抑制肿瘤血管生成[29]。在 Jianhong Fang 团队的研究中,发现索拉非尼针对 VETC 癌巢型 HCC 和无 VETC 结构的 HCC 之间效益的不同的可能并非是由于激活 Raf-MEK-ERK 和 VEGFA-VEGFR2-ERK 信号或诱导自噬所致,并且索拉非尼可以有效延长 VETC 癌巢型 HCC 患者的总生存期[30]。此外,T7 肽通过整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 和 $\alpha \gamma \beta 3$ 途径,在常氧和缺氧条件下抑制内皮细胞的增殖、迁移和管形成,并促进内皮细胞凋亡,并且美洛昔康可增强缺氧条件下 T7 肽的活性。在缺氧条件下,T7 肽通过整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 途径抑制 COX-2 的表达,通过 MAPK 依赖和非依赖途径调节凋亡相关蛋白,MAPK 通路被 COX-2/PGE2 轴激活,发现 T7 联合美洛昔康对小鼠肝癌有较强的抗肿瘤作用[31]。同时,COX-2 蛋白高表达于 VETC 癌巢型 HCC,且 COX-2 可调控整合素 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 蛋白的表达,因此,COX-2 的特异性抑制剂美洛昔康、塞来昔布可能是治疗 VETC 癌巢型 HCC 转移的候选药物。并且整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的激活拮抗剂 ATN-161 可显著降低 Ang-2 对肝癌细胞、内皮细胞 FAK 蛋白的磷酸化激活,有效降低 Ang-2 促肝癌细胞、内皮细胞的迁移能力[6]。

5. 总结与展望

VETC 癌巢型 HCC 的转移是一种非依赖传统 EMT 形式的转移,且此患者与非 VETC 癌巢型 HCC 患者相比预后效果更差。对 VETC 癌巢型 HCC 可通过术前影像学及实验室检查进行预测和诊断,对后续患者的治疗和对 VETC 癌巢型 HCC 的科学研究提供一定的指导意见,但目前术前检测方式相对来说比较局限,并且依然是以传统影像学检查方式为主,因此还需要大量实验及数据研究,对 HCC 患者的诊断分型进一步明确。

HCC 主要的治疗方式是以外科手术为主,术后常采用辅助性 TACE 治疗,在患者处于中晚期或者不能耐受手术的情况下,使用 FOLFOX 方案的 HAIC 及使用目前一线的治疗药物索拉非尼可以有效改善患者的预后,同时分子靶向药物联合免疫治疗是重要的治疗手段。但是目前针对 VETC 癌巢型 HCC 的研究还尚有欠缺,药物治疗的相应分子机制还不完全明确,如何能研究出 VETC 癌巢型 HCC 更为精确的分子机制,收集大量实验数据建立相应预测的模型,以及如何让研究出更适合 VETC 癌巢型 HCC 患者的体质、耐受程度,减少复发转移的分子靶向药物和免疫治疗药物仍是现在需要攻克的重点问题。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Sun, Y., Wu, L., Zhong, Y., Zhou, K., Hou, Y., Wang, Z., *et al.* (2021) Single-Cell Landscape of the Ecosystem in Early-Relapse Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, **184**, 404-421.E16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.041>
- [3] Fang, J., Zhou, H., Zhang, C., Shang, L., Zhang, L., Xu, J., *et al.* (2015) A Novel Vascular Pattern Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma in an Epithelial-Mesenchymal Transition-Independent Manner. *Hepatology*, **62**, 452-465. <https://doi.org/10.1002/hep.27760>
- [4] Calderaro, J., Couchy, G., Imbeaud, S., Amaddeo, G., Letouzé, E., Blanc, J., *et al.* (2017) Histological Subtypes of Hepatocellular Carcinoma Are Related to Gene Mutations and Molecular Tumour Classification. *Journal of Hepatology*, **67**, 727-738. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.014>
- [5] 杨建荣, 刘天奇, 郑树森, 等. VETC 癌巢型肝细胞癌的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(6): 529-533.
- [6] 董小锋, 钟敬涛, 刘天奇, 等. 血管生成素-2 通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 调控血管包绕的肿瘤细胞巢阳性肝细胞癌的癌巢转移[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(9): 654-660.
- [7] 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(02): 105-109.
- [8] Renne, S.L., Woo, H.Y., Allegra, S., Rudini, N., Yano, H., Donadon, M., *et al.* (2019) Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC) Is a Powerful Predictor of Aggressive Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **71**, 183-195. <https://doi.org/10.1002/hep.30814>

- [9] Spranger, S., Bao, R. and Gajewski, T.F. (2015) Melanoma-Intrinsic β -Catenin Signalling Prevents Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **523**, 231-235. <https://doi.org/10.1038/nature14404>
- [10] Zhou, H., Liu, C., Pan, W., Shang, L., Zheng, J., Huang, B., *et al.* (2021) Dual and Opposing Roles of the Androgen Receptor in VETC-Dependent and Invasion-Dependent Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **75**, 900-911. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.053>
- [11] 郭文文, 韦海明, 莫祥兰, 等. 肿瘤血管相关的血管外转移研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(3): 313-315.
- [12] Quinn, J.J., Jones, M.G., Okimoto, R.A., Nanjo, S., Chan, M.M., Yosef, N., *et al.* (2021) Single-Cell Lineages Reveal the Rates, Routes, and Drivers of Metastasis in Cancer Xenografts. *Science*, **371**, eabc1944. <https://doi.org/10.1126/science.abc1944>
- [13] He, C., Zhou, Z., Jiang, H., Yin, Z., Meng, S., Zhang, J., *et al.* (2017) Epithelial-Mesenchymal Transition Is Superior to Vessels-Encapsulate Tumor Cluster in Promoting Metastasis of Hepatocellular Carcinoma: A Morphological Evidence. *Journal of Cancer*, **8**, 39-47. <https://doi.org/10.7150/jca.16736>
- [14] Woo, H.Y., Rhee, H., Yoo, J.E., Kim, S.H., Choi, G.H., Kim, D.Y., *et al.* (2021) Lung and Lymph Node Metastases from Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Pathological Aspects. *Liver International*, **42**, 199-209. <https://doi.org/10.1111/liv.15051>
- [15] Wang, Y., Dong, K., Wang, K., Sun, Y. and Xing, B. (2023) Effect of Vessels That Encapsulate Tumor Clusters (VETC) on the Prognosis of Different Stages of Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy. *Digestive and Liver Disease*, **55**, 1288-1294. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.03.008>
- [16] 杨建荣, 钟敏涛, 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.
- [17] Feng, Z., Li, H., Zhao, H., Jiang, Y., Liu, Q., Chen, Q., *et al.* (2021) Preoperative CT for Characterization of Aggressive Macrotrabecular-Massive Subtype and Vessels That Encapsulate Tumor Clusters Pattern in Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*, **300**, 219-229. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203614>
- [18] Chu, T., Zhao, C., Zhang, J., Duan, K., Li, M., Zhang, T., *et al.* (2022) Application of a Convolutional Neural Network for Multitask Learning to Simultaneously Predict Microvascular Invasion and Vessels That Encapsulate Tumor Clusters in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **29**, 6774-6783. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12000-6>
- [19] Fan, Y., Yu, Y., Hu, M., Wang, X., Du, M., Guo, L., *et al.* (2021) Imaging Features Based on Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for Predicting Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC) in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *The British Journal of Radiology*, **94**, Article 20200950. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200950>
- [20] Chen, H., Dong, H., He, R., Gu, M., Zhao, X., Song, K., *et al.* (2024) Optimizing Predictions: Improved Performance of Preoperative Gadobenate-Enhanced MRI Hepatobiliary Phase Features in Predicting Vessels Encapsulating Tumor Clusters in Hepatocellular Carcinoma—A Multicenter Study. *Abdominal Radiology*, **49**, 3412-3426. <https://doi.org/10.1007/s00261-024-04283-y>
- [21] Ridder, D.A., Weinmann, A., Schindeldecker, M., Urbansky, L.L., Berndt, K., Gerber, T.S., *et al.* (2021) Comprehensive Clinicopathologic Study of Alpha Fetoprotein-Expression in a Large Cohort of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **150**, 1053-1066. <https://doi.org/10.1002/ijc.33898>
- [22] Akiba, J., Nakayama, M., Kondo, R., Kusano, H., Ogasawara, S., Mihara, Y., *et al.* (2024) Immunophenotypes and Tumor Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma with Macrotrabecular Massive and Vessels Encapsulating Tumor Clusters. *In Vivo*, **38**, 640-646. <https://doi.org/10.21873/invivo.13483>
- [23] Itoh, S., Yoshizumi, T., Kitamura, Y., Yugawa, K., Iseda, N., Shimagaki, T., *et al.* (2021) Impact of Metabolic Activity in Hepatocellular Carcinoma: Association with Immune Status and Vascular Formation. *Hepatology Communications*, **5**, 1278-1289. <https://doi.org/10.1002/hep4.1715>
- [24] Lu, L., Wei, W., Huang, C., Li, S., Zhong, C., Wang, J., *et al.* (2021) A New Horizon in Risk Stratification of Hepatocellular Carcinoma by Integrating Vessels That Encapsulate Tumor Clusters and Microvascular Invasion. *Hepatology International*, **15**, 651-662. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10183-w>
- [25] Kawasaki, J., Toshima, T., Yoshizumi, T., Itoh, S., Mano, Y., Wang, H., *et al.* (2021) Prognostic Impact of Vessels That Encapsulate Tumor Cluster (VETC) in Patients Who Underwent Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 8186-8195. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10209-5>
- [26] Wang, J.-H., Li, X.-S., Tang, H.-S., Fang, R.-Y., Song, J.-J., Feng, Y.-L., *et al.* (2022) Vessels That Encapsulate Tumor Clusters (VETC) Pattern Predicts the Efficacy of Adjuvant TACE in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 4163-4172.
- [27] Lin, W., Lu, L., Zheng, R., Yuan, S., Li, S., Ling, Y., *et al.* (2023) Vessels Encapsulating Tumor Clusters: A Novel Efficacy Predictor of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 17231-17239. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05444-0>

-
- [28] Tang, W., Chen, Z., Zhang, W., Cheng, Y., Zhang, B., Wu, F., *et al.* (2020) The Mechanisms of Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma: Theoretical Basis and Therapeutic Aspects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0187-x>
- [29] Zhang, P., Ono, A., Fujii, Y., Hayes, C.N., Tamura, Y., Miura, R., *et al.* (2022) The Presence of Vessels Encapsulating Tumor Clusters Is Associated with an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **151**, 2278-2290. <https://doi.org/10.1002/ijc.34247>
- [30] Fang, J., Xu, L., Shang, L., Pan, C., Ding, J., Tang, Y., *et al.* (2019) Vessels That Encapsulate Tumor Clusters (VETC) Pattern Is a Predictor of Sorafenib Benefit in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **70**, 824-839. <https://doi.org/10.1002/hep.30366>
- [31] Yang, J., Zhong, J., Zhou, M., Zhou, Y., Xiu, P., Liu, F., *et al.* (2021) Targeting of the COX-2/PGE2 Axis Enhances the Antitumor Activity of T7 Peptide *in Vitro* and *in Vivo*. *Drug Delivery*, **28**, 844-855. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1914776>