



庄诗美, 中山大学生科院教授。本科毕业于复旦大学上海医学院临床医学专业, 具有儿科学医学博士和细胞生物学理学博士学位。先后入选/获得教育部“长江学者”特聘教授、国家杰出青年科学基金、国家百千万人才工程、有突出贡献中青年专家、南粤百杰等。系统阐述了非编码 RNA 与蛋白质的互作网络及生物学功能, 揭示了调控肝癌生长转移的新机制, 发现了肝癌早期检测及精准治疗新策略。作为通讯作者在 *Lancet Oncol.*、*J Hepatol.*、*Hepatology*、*Cancer Res* 等国际知名杂志发表了系列高水平论文, 包括多篇 ESI 高被引论文、杂志封面论文、同期评述论文。连续入选“中国高被引学者”榜单。作为第一发明人获授权发明专利 15 项, 其中 3 项已转让。作为第二完成人获国家自然科学奖二等奖; 作为第一完成人获得教育部和广东省自然科学奖一等奖。

肿瘤包绕型血管 VETC: 肿瘤转移新机制及 精准治疗新靶点

曾慧娴^{1#} 李哲^{1#} 陈俊光¹ 方坚鸿¹ 庄诗美^{1,2*}

¹中山大学生命科学学院, 基因功能与调控教育部重点实验室, 广州 510275;

²中山大学附属第三医院 广东省肝脏疾病研究重点实验室, 广州 510630

摘要 转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因, 探讨肿瘤转移的机制并鉴定抗转移治疗靶点一直是肿瘤研究的重点。血行转移是肿瘤转移最常见的途径。经典理论认为, 癌细胞通过运动侵袭穿过基质及血管壁入血转移。因此, 以往的研究主要关注癌细胞运动侵袭的调控机制。肿瘤包绕型血管 (vessels encapsulating tumor clusters, VETC) 是新近发现的一种独特的血管结构, 它们相连成网, 将肿瘤组织分隔成小块并完全包绕。VETC 在肝癌、肾癌、胆管癌等人类高发肿瘤中普遍存在, 它可帮助癌细胞成团释放进入血循环, 从而为肿瘤提供一种不依赖于运动侵袭且更加高效的转移模式。近年来, VETC 的临床意义受到了广泛关注。该文系统综述了 VETC 相关的研究进展, 包括 VETC 介导的侵袭非依赖转移模式的发现历程及调控机制、VETC 在肿瘤精准治疗中的作用、VETC 的检测/预测模型, 最后提出了该领域有待解决的关键科学问题。

关键词 肿瘤包绕型血管; VETC; 血行转移; 侵袭非依赖转移; 肿瘤精准治疗

Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC): a New Mechanism of Tumor Metastasis and A New Target for Precision Medicine

ZENG HuiXian^{1#}, LI Zhe^{1#}, CHEN JunGuang¹, FANG JianHong¹, ZHUANG ShiMei^{1,2*}

¹MOE Key Laboratory of Gene Function and Regulation, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

²Key Laboratory of Liver Disease of Guangdong Province, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

收稿日期: 2022-02-18

接受日期: 2022-03-09

科技部国家重点研发计划(批准号: 2019YFA0906001)和国家自然科学基金(批准号: 91940305)资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 020-84112164, E-mail: zhuangshimei@163.com, lsszm@mail.sysu.edu.cn

This work was supported by grants from National Key R&D Program of China (Grant No.2019YFA0906001) and National Natural Science Foundation of China (Grant No.91940305)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-20-84112164, E-mail: zhuangshimei@163.com, lsszm@mail.sysu.edu.cn

Abstract Metastasis is responsible for high mortality of cancer patients. Uncovering the mechanisms of cancer metastasis and identifying the therapeutic targets for anti-metastasis treatment have always been the focus of cancer research. Blood-borne metastasis is the most common way of cancer metastasis. The classical dogma about metastasis is that cancer cells need to migrate and invade through the stroma and vascular wall. Recently, a novel vascular pattern has been identified in tumor tissues, that is, vessels form a cobweb-like network to isolate and encapsulate individual tumor clusters, which is named VETC (vessels encapsulating tumor clusters). VETC facilitates the release of the whole tumor cluster into the bloodstream, and provides an invasion-independent and more efficient metastasis mode. In recent years, the clinical significance of VETC has received extensive attention. This review summarizes the progress of VETC-related research, including the discovery history and regulatory mechanisms of VETC-mediated invasion-independent metastasis, the role of VETC in cancer precision therapy and the detection/prediction model of VETC. Finally, the key scientific problems to be solved in this field are proposed.

Keywords vessels encapsulating tumor clusters; VETC; blood-borne metastasis; invasion-independent metastasis; cancer precision therapy

恶性肿瘤是人类健康的头号杀手, 而肿瘤转移是导致患者死亡的主要原因, 血行转移则是肿瘤转移最常见的途径。肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, 下称肝癌)是全球高发的恶性肿瘤, 易发生早期血行转移, 死亡率极高。

经典理论认为: 运动侵袭是癌细胞转移的必要条件。癌细胞从原发灶脱落, 通过运动侵袭穿过细胞外基质及血管壁, 进入血循环(intravasation), 而后在远处穿越血管壁(extravasation), 进入转移靶器官定植并生长, 形成转移灶。在转移过程中, 癌细胞还需抵抗失巢凋亡、免疫攻击及血流冲击。癌细胞可通过上皮-间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)失去细胞间黏附, 并获得高运动侵袭能力^[1]。因此, 以往的研究主要是关注癌细胞EMT及运动侵袭的调控机制。然而, 近年来的研究提示, 体内可能还存在着不依赖于运动侵袭的新型转移模式^[2-11], 如: 在某些肿瘤细胞中, 单纯过表达或是敲除*Twist*、*Snail*或*Snai2*等EMT诱导基因, 并不能显著改变癌细胞的体内转移^[3-7]; 在小鼠自发乳腺癌模型中, 利用谱系追踪(lineage tracing)标记发生过EMT的癌细胞, 结果显示无论是在原位、循环或转移灶, 绝大多数癌细胞并未曾发生EMT^[8-10]; 在乳腺癌细胞中, 过表达分泌型白细胞蛋白酶抑制因子(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI), 可以抑制癌细胞的侵袭能力, 但却促进癌细胞的肺转移和淋巴结转移^[2]; 多个团队发现, 肿瘤患者的血液中除了单个循环肿瘤细胞外, 还有保留细胞间黏附的循环肿瘤细胞团(circulating tumor cell cluster), 它们是从原发肿瘤脱落的

多细胞团块, 而非多个独立的癌细胞在血管中聚集形成的细胞团^[6,12-14]。已有报道循环肿瘤细胞团形成转移灶的能力是单个循环肿瘤细胞的23~50倍^[14]。目前, 运动侵袭非依赖的转移机制仍鲜有报道。近年的研究揭示, 肝癌的血管形态具有明显的异质性, 除了经典的毛细管状血管外, 还存在一类新型的肿瘤包绕型血管(vessels encapsulating tumor clusters, VETC)^[3,15-20]。VETC血管相连成网, 将肝癌组织分割成小块并完全包绕, 从而帮助癌细胞在血管内皮的包裹中成团释放进入血循环, 而且VETC介导的转移并不需要癌细胞发生EMT或运动侵袭^[3,16,18]。近年来, VETC结构及其与肿瘤转移复发的关系也在其他肿瘤中被发现, VETC的临床意义被越来越多的研究者所关注。本文将系统介绍VETC相关的研究进展。

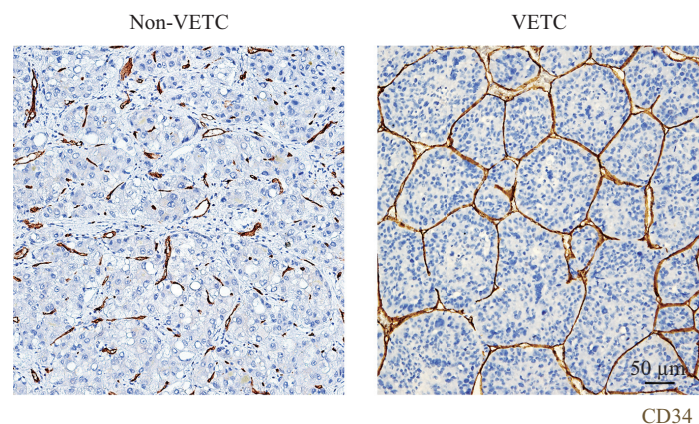
1 VETC介导的侵袭非依赖转移模式的发现

早在1993年, SUGINO等^[21]在C3H小鼠自发乳腺癌模型中, 观察到癌巢存在窦状血管, 且右心室和肺小动脉内漂浮着内皮包绕的癌细胞团; 电镜显示这些癌细胞团块的外侧被上皮细胞的基底膜、薄层的纤维基质、血管的基底膜及血管内皮逐层覆盖。2002年, 该课题组从C3H小鼠的自发乳腺癌组织, 分离了两株侵袭能力不同的细胞系, 结果发现低侵袭力的MCH66在小鼠体内的转移率却明显高于强侵袭力的MCH416; 在MCH66原位肿瘤可见窦状血管将肿瘤块包绕, 而且在其引流静脉及肺小动脉中也

出现内皮包绕的癌细胞团^[22]。作者据此提出了肿瘤可能通过侵袭非依赖方式转移的假说。随后, SUGINO等^[23]进一步检测了来自肝、甲状腺、肾、乳腺、肺、结肠、食管、胃、胰腺、子宫等器官的十种人类恶性肿瘤, 在所有肿瘤类型都发现了内皮细胞包绕的癌栓, 这种现象在肝癌(10/10例)、肾细胞癌(9/10例)和滤泡型甲状腺癌(10/10例)尤其常见, 而且, 有这类癌栓的肝、肾及甲状腺癌的原发灶可见窦状血管将肿瘤块包绕。该团队后续检测了80名肝癌患者的尸检标本, 在肝静脉、门静脉及肺小动脉内都发现了被内皮细胞包绕的癌组织块, 而且这些组织块内部保留了血管结构, 这提示肝癌组织可能成块进入血液循环^[24]。然而, 上述研究只局限于形态学的观察和描述, 并未提供直接证据证明内皮包绕癌栓与肿瘤转移复发的关系, 更未证明侵袭非依赖转移方式的存在。2011年, DING等^[15]发现45.2%(139/239)的肝癌病例存在癌组织被血管分隔包绕的现象, 他们将其定义为“血管内皮包绕肿瘤细胞团(endothelium-coated tumor clusters, ECTCs)”, 并揭示ECTCs的存在与癌旁血管内出现内皮包绕的癌栓及肝癌的早期转移复发显著相关。而且, 与没有内皮包绕的癌栓相比, 具有内皮包绕的癌栓其增殖率更高、凋亡率更低, 有内皮包绕癌栓的肝癌的复发率也更高。这些临床标本分析首次提供了内皮包绕癌细胞团的存在与高转移相关的证据。

FANG等^[3]应用组织连续切片进行三维重建, 发现肝癌组织中存在两类血管形态(图1), 一类是人们熟知的呈散在分布的毛细管状血管, 另一类是新型

的血管结构, 它们相连成网, 将肝癌组织分割成独立的小块并完全包绕, 作者将该类型血管命名为肿瘤包绕型血管。与毛细管状血管类似, VETC管壁由内皮细胞、基底膜和周细胞组成。VETC存在于35%的早期肝癌和47%的中晚期肝癌。而且, 内皮包绕的癌栓是具有VETC结构的肝癌(下称VETC肝癌)的典型特征, VETC肝癌的复发率明显高于具有毛细管状结构的肝癌(下称Non-VETC肝癌)^[3,16-17]。值得注意的是, 在肝癌细胞中敲低EMT诱导因子Snail或Slug, 虽可抑制VETC肝癌细胞的运动侵袭能力, 却不能抑制其在小鼠体内的转移; 而敲低Snail或Slug可明显抑制Non-VETC肝癌的运动侵袭能力及体内转移。临床样本分析显示, EMT极少在具有转移潜能的VETC肝癌出现, 但常见于具有转移潜能的Non-VETC肝癌。这些结果提示, 运动侵袭不是VETC肝癌转移的必要条件, 但对Non-VETC肝癌至关重要^[3]。临床标本的连续切片结果显示, VETC肝癌的癌旁血管中存在着被内皮细胞完全包绕的癌栓以及保留完整VETC结构的肝癌组织块; 在VETC肝癌患者以及VETC肝癌荷瘤小鼠的血循环中, 均可分离到内皮包绕的癌细胞团^[3]。更重要的是, 破坏VETC结构, 可以显著抑制VETC肝癌的转移^[3,16,18]。这些发现提示, VETC肝癌可在内皮的包裹中成团/块释放进入血液循环(图2), 这一过程不需要癌细胞的运动侵袭, 而且, 由于保留了细胞间的黏附及细胞外基质, 癌细胞的失巢凋亡减少且增殖能力提高; 同时, 内皮的保护可使癌细胞免受免疫攻击和血流冲击, 有利于癌栓的存活、定植和转移灶的形成。因

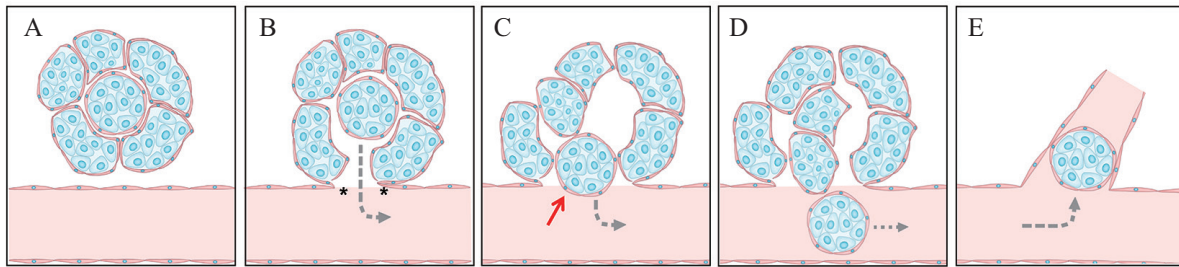


采用CD34抗体免疫组化染色内皮细胞。

Immunohistochemical staining for endothelial cells by anti-CD34 antibody.

图1 人类Non-VETC和VETC肝癌组织的血管形态

Fig.1 Vascular patterns of human Non-VETC and VETC HCC tissues



A: 癌巢组织形成VETC血管结构, VETC相连成网, 将肝癌组织分割成独立的小块并完全包绕。B: VETC血管与癌旁血管发生融合(*所示为融合处)。C: VETC血管与癌旁血管的融合为血管包绕的肿瘤团块(如红色箭头所示)提供了进入血循环的通道。D: 癌巢内VETC内皮包绕的肿瘤团块释放到血循环。E: 内皮包绕的癌栓在流经某个微血管时被卡住, 就地生长, 进而形成转移灶。灰色箭头指示肿瘤团块运动轨迹。

A: VETC formed cobweb-like networks that separated and encapsulated individual tumor clusters. B: VETC was anastomosed with a peri-tumor vessel. * indicates the site of vessel anastomosis. C: anastomosis of VETC with a peri-tumor vessel provided a channel for tumor cluster to enter into the circulation. The red arrowhead points to the endothelium-coated tumor cluster that was getting into the circulation. D: the endothelium-coated tumor cluster was released into the blood stream. E: the endothelium-coated tumor cluster was trapped in the microvessel, leading to formation of a metastatic foci. The grey arrowhead points out the movement trail of endothelium-coated tumor cluster.

图2 VETC血管结构介导肝癌侵袭非依赖转移的模式图

Fig.2 VETC facilitates HCC metastasis via an invasion-independent mechanism

此, VETC为肝癌提供了一种不依赖于运动侵袭的新型高效转移途径, 这也可能是肝癌易于产生微血管/门脉癌栓, 导致早期血行转移的重要原因。这在国际上首次证明了血管结构可介导侵袭非依赖的转移。后续来自不同国家的多个团队均验证了VETC结构与肝癌转移复发密切相关^[17,19-20,25-28], 其中基于意大利、韩国、日本的国际多中心研究证实, 相较于Non-VETC肝癌, 无论什么病因导致的VETC肝癌, 其早期转移复发率都更高、生存时间也更短, VETC是个便利可靠又强大的不良预后的预测指标^[19]。

2 调控VETC结构形成的机制探索

由于VETC导致了更加严重的肝癌转移复发, 因此, 解析VETC形成的分子机制, 发现调控VETC形成的分子, 并以此作为治疗靶点抑制VETC介导的转移, 是当前研究的重点。

早期, 研究者发现在黑色素瘤细胞过表达血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor-A, VEGFA), 移植瘤血管内可见内皮包绕的癌栓, 而且肺转移增加^[29]。在乳腺癌细胞过表达SLPI, 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^[30]。

FANG等^[3]发现, 将人类VETC肝癌组织的癌细胞分离后, 种植到小鼠皮下或肝包膜下, 形成的移植瘤具有跟临床标本完全一样的VETC血管结构, 提示癌细胞是决定VETC形成的关键。进一步分析揭示血管生成素-2(angiotensin-2, Angpt2)在VETC肝

癌组织以及患者血清中的水平明显高于Non-VETC肝癌, 通过RNA干涉抑制VETC肝癌细胞中Angpt2的表达, 可破坏VETC结构, 并阻断癌细胞的肝和肺转移^[3]。而且, 与Non-VETC肝癌相比, VETC肝癌组织中miR-125b及miR-100的表达水平显著降低, 恢复VETC肝癌细胞中miR-125b或miR-100的表达, 可抑制VETC的形成, 并减少癌细胞的肝和肺转移^[16]。机制研究揭示, miR-125b通过直接与Angpt2的3'-UTR结合来抑制其表达, 而miR-100则通过抑制mTOR-p70s6k信号转导, 间接降低Angpt2水平, 过表达Angpt2则可以拮抗miR-125b/miR-100对VETC形成的抑制作用^[16]。这些结果提示, 肝癌细胞高表达分泌Angpt2是介导VETC结构形成的必要条件。有意思的是, 雄激素受体AR在VETC肝癌中的表达水平显著低于Non-VETC肝癌, 在VETC肝癌细胞过表达AR, 可通过抑制Angpt2的转录/表达, 破坏VETC的形成, 并阻断VETC介导的侵袭非依赖转移; 然而, AR的高表达却又通过上调Rac1的水平, 促进侵袭依赖的转移^[18]。这些发现揭示同一个AR分子在肝癌不同转移模式中发挥着双重且对立的作用, 同时也再次证实VETC介导了独立于侵袭依赖的转移途径。

XU等^[31]、MENG等^[32]研究报道, 趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)常高表达于VETC的内皮尖端细胞(Tip Cells), 但在Non-VETC肝癌中呈极低水平; 肿瘤相关巨噬细胞可通过分泌TNF- α , 激活Raf-Erk信号通路, 上调内皮细胞中CXCR4的表达; 而高表达CXCR4的内皮细胞出芽

能力更强;抑制CXCR4可破坏VETC结构并降低癌细胞的转移,这提示CXCR4可能是VETC形成的促进因子,肿瘤相关巨噬细胞也在VETC的形成中发挥重要的调控作用。KUREBAYASHI等^[33]根据HCC中淋巴细胞浸润情况,以及炎症因子、血管生成抑制因子和促进因子的表达情况将HCC分型为IH/AS(immune-high/angiostatic)、IM/AM(immune-mid/angio-mid)、IL/AG(immune-low/angiogenic)和IL/AL(immune-low/angio-low)。他们发现血管生成因子的高表达且淋巴细胞浸润较少的IL/AG亚型中,VETC阳性的比例显著更高。这些结果提示,肝癌组织的免疫抑制微环境也可能影响VETC的形成。

3 VETC在肿瘤预后预测及精准治疗中的作用

至今为止,VETC结构在肝癌的研究最为广泛。当组织切片中大于5%的肿瘤面积含有VETC结构时,FANG等^[3,17]将其定义为VETC肝癌,在所收集的三个不同队列中,VETC肝癌占比分别是39.0%(64/164)、47.4%(139/293)和50.6%(83/164);DING等^[15]、FAN等^[34]的研究队列中VETC肝癌占比分别为45.2%(108/239)和43.1%(47/109)。RENNE等^[19]统计了来自意大利、韩国和日本的541个病例,分别以大于5%和55%的肝癌面积含有VETC结构来定义VETC阳性病例,发现对应的VETC肝癌的占比为39.0%和18.9%。CHEN等^[35]也以55%作为VETC阳性病例的阈值,发现VETC肝癌占比36.5%(119/326),这说明VETC结构常见于不同地区不同病因的肝癌组织。值得注意的是,有研究报道肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)中VETC型占比高达61.9%(255/412)^[20]。

已有的研究结果证明,VETC结构除了与肝癌及肝内胆管癌的转移复发密切相关外^[17,19-20,25-28],也与患者的其他临床指标相关。多个团队揭示:VETC结构的存在与高血清甲胎蛋白水平(>400 ng/mL)、大肿瘤体积(>5 cm)、低分化(Edmondson分级为III~IV期)及微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)相关^[17,19,25,36];与Non-VETC肝癌相比,VETC肝癌病人的总生存时间(overall survival, OS)、无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)、肿瘤术后复发时间(time to recurrence, TTR)显著更短。多因素分析表明,VETC是肝癌患者的OS和TTR以及肿瘤早期转移复

发的独立预测因素^[3,15,17,19,35-36]。而且,存在VETC结构的肝内胆管癌具有更高的血清CA-199水平、更多的肿瘤淋巴结转移和微血管侵犯以及更高的复发率^[20],提示VETC也存在于肝癌以外的其他肿瘤,并发挥重要作用。

多个研究团队尝试利用VETC结构联合现有的临床预后指标进行肝癌的分型。例如,VETC联合MVI,将肝癌分为VETC⁻/MVI⁻、VETC⁻/MVI⁺、VETC⁺/MVI⁻、VETC⁺/MVI⁺四种亚型,其中VETC⁺/MVI⁺亚型预后最差,此模型能很好地预测OS、DFS和早期复发,且预测效果优于单独采用VETC作为指标^[6]。DING等^[15]发现,VETC分别联合肿瘤大小(>5 cm)、TNM临床分期(II+III期)或BCLC分期(B+C+D期),均能更有效地指征肝癌病人的OS和TTR。另外,LIN等^[37]利用VETC、MVI、肿瘤数目和最大肿瘤体积构建了VMNS(VETC-MVI-Number-Size)模型,并依据评分(-0.148和0.765)将病例定义为高、中、低三个复发风险组,发现不同组的2年RFS差异显著,而且在验证组中VMNS诺模图(Nomogram)预测的RFS与实际RFS基本吻合,且优于TNM、BCLC等6个常规指标,这说明,VETC可作为一个重要的指标应用于临床预后预测模型的构建。除了联合常规的肿瘤病理指标外,有报道VETC联合肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)数量,也可预测肝癌肝移植术后的预后,其中,VETC合并CD3^{low}是患者死亡的高风险因素^[38]。

近年来,研究人员除了分析VETC在预后预测的作用外,也探索了VETC与肝癌治疗反应的关系。FANG等^[17]的多中心病例对照研究显示:索拉非尼治疗能够显著延长VETC肝癌患者的OS和复发后生存(post-recurrence survival, PRS)时间,降低其死亡风险,但是索拉非尼对Non-VETC肝癌患者的OS和PRS并无显著影响,提示肿瘤血管形态可帮助临床医生选择适于索拉非尼治疗的患者。该课题组新近发现,AR过表达联合Rac1抑制剂,可显著抑制VETC肝癌移植瘤的肝和肺转移,并延长荷瘤小鼠的生存时间,而单独过表达AR或使用Rac1抑制剂对生存并无明显的延长效果;AR抑制剂可显著抑制Non-VETC肝癌的转移^[18]。这进一步提示基于血管结构异质性的肿瘤精准治疗的必要性。

此外,CHEN等^[35]分析了肝癌根治性切除术后首次复发的早期病例在射频消融和肝癌再切除后的

OS和无病生存期(disease-free survival, DFS), 发现相比于射频消融术, 复发后肝癌再切除能够明显延长VETC肝癌病人的OS和DFS; 而两种治疗手段对Non-VETC肝癌生存时间的延长作用类似, 提示在选择复发肝癌治疗方案时, 也应考虑肿瘤的血管模式。

4 VETC的检测及预测模型

鉴于血管结构异质性能明显影响肝癌的预后和治疗效果, 因此, 利用特异性的指标来检测或预测VETC结构, 对于肝癌, 尤其是无法切除的晚期肝癌的精准治疗尤其必要。临床标本和小鼠肝原位移植瘤的结果均显示, VETC结构在肝癌发生早期就已被诱导形成^[3,35]。利用内皮细胞特异标志物如CD34和CD31对组织切片进行染色, 然后在显微镜下确认血管类型, 是最直接简单且准确的方法。不过, 这种侵入性的方法更适合于有手术指征的肝癌患者, 而非侵入性的检测模型对于无法行手术切除的晚期肝癌意义重大, 因此, 非侵入性的检测VETC结构的方法已成为当前的研究热点。

目前大部分的报道是利用影像学技术来预测VETC结构的。ITO H等^[25]报道了氟-18标记脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)对VETC的预测作用, 发现VETC肝癌标准摄取值的最大值(SUVmax)更高。YU等^[39]、FAN等^[34,40]尝试结合钆-乙氧基苯-二乙烯三胺五乙酸(Gd-EOB-DTPA)增强核磁共振来预测VETC肝癌, 他们利用机器学习算法, 针对瘤内和瘤周组织的放射组学特征进行深度学习后建立的模型, 可较准确指示VETC肝癌; 此外, 利用无边缘弥漫合并动脉期明显不均匀强化、动脉期结构图中肿瘤与肝脏的信号强度比值以及肝胆期结构图中肿瘤与肝脏的信号强度比, 也具有较高的预测VETC肝癌的准确性。综上, 影像学技术可能是预测VETC肝癌的非侵入性方法之一。

5 结语

来自国内外多中心的研究数据已证明, VETC结构在肝癌中广泛存在, 与肝癌的早期转移复发显著相关; 基于血管结构异质性的肝癌精准治疗具有重要的临床意义。但是, 该领域尚有很多未解之谜, 我们认为, 以下科学问题是VETC相关研究的重点:

(1) 揭示VETC的形成机制, 发现关键调控分子, 并以此为靶点, 研发药物抑制VETC的形成及VETC介导的转移; (2) 开展基于血管结构异质性的肝癌个体化治疗研究; (3) 建立无创性预测/检测VETC肝癌的方法; (4) 探索VETC结构在其他肿瘤的作用。上述问题的解决, 将有助于更全面深入地认识肿瘤的转移复发机制和研发新的抗癌药物, 并可指导临床治疗, 最终提高患者的生存时间。

参考文献 (References)

- [1] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [2] WILLIAMS E D, GAO D, REDFERN A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(12): 716-32.
- [3] 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): 452-65.
- [4] NI T, LI X Y, LU N, et al. Snail1-dependent p53 repression regulates expansion and activity of tumour-initiating cells in breast cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(11): 1221-32.
- [5] SHAMIR E R, COUTINHO K, GEORGESS D, et al. Twist1-positive epithelial cells retain adhesive and proliferative capacity throughout dissemination [J]. *Biol Open*, 2016, 5(9): 1216-28.
- [6] PADMANABAN V, KROL I, SUHAIL Y, et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer [J]. *Nature*, 2019, 573(7774): 439-44.
- [7] JIA D, GEORGE J T, TRIPATHI S C, et al. Testing the gene expression classification of the EMT spectrum [J]. *Phys Biol*, 2019, 16(2): 025002.
- [8] LOURENCO A R, BAN Y, CROWLEY M J, et al. Differential contributions of pre- and post-EMT tumor cells in breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(2): 163-9.
- [9] FISCHER K R, DURRANS A, LEE S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance [J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 472-6.
- [10] ZHENG X, CARSTENS J L, KIM J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 525-30.
- [11] KRÖGER C, AFEYAN A, MRAZ J, et al. Acquisition of a hybrid E/M state is essential for tumorigenicity of basal breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(15): 7353-62.
- [12] KROL I, SCHWAB F D, CARBONE R, et al. Detection of clustered circulating tumour cells in early breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(1): 23-7.
- [13] SZCZERBA B M, CASTRO-GINER F, VETTER M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression [J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 553-7.
- [14] ACETO N, BARDIA A, MIYAMOTO D T, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis [J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1110-22.

- [15] 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): 4878-89.
- [16] ZHOU H C, FANG J H, SHANG L R, 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): 450-60.
- [17] 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): 824-39.
- [18] 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): 900-11.
- [19] 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): 183-95.
- [20] 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): 3550-63.
- [21] SUGINO T, KAWAGUCHI T, SUZUKI T. Sequential process of blood-borne lung metastases of spontaneous mammary carcinoma in C3H mice [J]. *Int J Cancer*, 1993, 55(1): 141-7.
- [22] SUGINO T, KUSAKABE T, HOSHI N, et al. An invasion-independent pathway of blood-borne metastasis: a new murine mammary tumor model [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(6): 1973-80.
- [23] SUGINO T, YAMAGUCHI T, OGURA G, et al. Morphological evidence for an invasion-independent metastasis pathway exists in multiple human cancers [J]. *BMC Med*, 2004, 2: 9.
- [24] 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): 835-41.
- [25] ITOH S, YOSHIZUMI T, KITAMURA Y, et al. Impact of metabolic activity in hepatocellular carcinoma: association with immune status and vascular formation [J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(7): 1278-89.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] KUSTERS B, KATS G, ROODINK I, et al. Micronodular transformation as a novel mechanism of VEGF-A-induced metastasis [J]. *Oncogene*, 2007, 26(39): 5808-15.
- [30] 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): 152-60.
- [31] 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): 4482-92.
- [32] MENG Y M, LIANG J, WU C, et al. Monocytes/Macrophages promote vascular CXCR4 expression via the ERK pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3): e1408745.
- [33] KUREBAYASHI Y, MATSUDA K, UENO A, et al. Immunovascular classification of HCC reflects reciprocal interaction between immune and angiogenic tumor microenvironments [J]. *Hepatology*, 2021, doi: 10.1002/hep.32201. Online ahead of print.
- [34] 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.
- [35] 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): 5466-74.
- [36] 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): 651-62.
- [37] 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.
- [38] 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): 8186-95.
- [39] 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): 959-70.
- [40] 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: 349-59.