

VETC 癌巢型肝细胞癌的研究进展

杨建荣, 刘天奇, 郑树森, 董小锋

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81560406)

作者单位: 530021 南宁, 广西医学科学院, 广西壮族自治区人民医院肝胆胰脾外科(杨建荣, 刘天奇, 董小锋); 310000 杭州, 浙江大学附属第一医院肝胆胰外科(郑树森)

作者简介: 杨建荣(1966-), 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 肝脏胰脾疾病的临床及基础研究。E-mail: 1637340358@qq.com

通讯作者: 郑树森, 男, 中国工程院院士, 外科学教授, 研究方向: 器官移植和肝胆胰疾病的临床及基础研究。E-mail: zyzss@zju.edu.cn



郑树森, 中国工程院院士, 法国国家医学科学院外籍院士, 浙江大学外科学教授。现任国家卫生健康委员会多器官联合移植研究重点实验室主任, 浙江大学学术委员会副主任, 浙江大学器官移植研究所所长, 浙江大学附属第一医院肝胆胰外科主任, 中华医学会副会长, 中国医师协会副会长, 第六届中华医学会器官移植学分会主任委员, 中国医师协会器官移植医师分会会长, 活体器官移植专业委员会主任委员, 中国医师协会住院医师规范化培训外科专业委员会主任委员, 美国外科医师协会会员(FACS), 国际活体肝移植执行委员会委员, 国际肝胆胰协会委员。在器官移植和肝胆胰外科领域成绩卓著, 在国际上首次提出肝癌肝移植受者选择的

“杭州标准”及移植后乙肝复发防治新方案。截至2020年12月, 所领导的团队成功施行肝移植3 000余例。多年来致力于肝移植技术的创新和推广应用, 先后帮助全国20余家兄弟医院开展肝移植工作。2010年率中国肝移植团队远赴印度尼西亚成功开展5例活体肝移植, 被中国驻印尼大使章启月高度评价为器官移植外交的里程碑。担任器官移植领域2项“973计划”项目首席科学家, 主持国家科技重大专项课题、国家自然科学基金创新群体、国家自然科学基金重点项目、教育部长江学者和创新团队发展计划等工作。发表论文400余篇, 任《国际肝胆胰疾病杂志》(SCI收录)主编、《中华移植杂志》(电子版)总编辑、《中国临床新医学》杂志编委会主任委员。荣获国家科技进步一等奖(含创新团队奖)2项, 国家科技进步二等奖2项, 浙江省科学技术进步一等奖5项以及2003年浙江省科学技术重大贡献奖1项; 荣获2013年度何梁何利基金“科学与技术进步奖”。2015年获得国家科技进步奖创新团队奖。主持的“肝癌肝移植新型分子分层体系研究”获得2016年度“中国高等学校十大科技进展”项目, 当选中央电视台2016年度“科技创新人物”。2017年12月因在医学科学领域特别是在器官移植领域的杰出贡献当选法国国家医学科学院外籍院士。

【摘要】 肝癌的复发转移是影响肝癌患者预后的关键。血管包绕肿瘤细胞巢(VETC)癌巢型肝细胞癌的转移方式无法用上皮-间质转化(EMT)理论来解释, 其可以内皮细胞包绕肿瘤细胞团的形式发生整体转移, 转移过程中肿瘤细胞不会发生EMT, VETC癌巢型肝细胞癌更易发生转移, 转移效率更高, 术后更易复发, 预后更差。该文对VETC癌巢型肝细胞癌的分型、分子学特征、诊断、治疗及预后等进行评价和介绍, 从而提高临床医师及研究人员对该类肝癌诊治的认识。

【关键词】 肝细胞癌; 血管包绕肿瘤细胞巢; 诊断; 治疗; 预后

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)06-0529-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.01

Research progress of VETC carcinoma nest-type hepatocellular carcinoma YANG Jian-rong, LIU Tian-qi, ZHENG Shu-sen, et al. Department of Hepatobiliary, Pancreas and Spleen Surgery, Guangxi Academy of Medical Sciences, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Relapse and metastasis are the key factors affecting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The metastasis mechanisms of vessels encapsulated tumor clusters (VETC) carcinoma nest-type HCC can not be explained by the theory of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). In VETC carcinoma nest-type HCC, tumor cells do not metastasize through EMT, but metastasize to other organs in carcinoma nest form in which VETC carcinoma nest-type HCC is encapsulated by endothelial cells. VETC carcinoma nest-type HCC is more likely to have metastasis and higher metastatic efficiency, and is more likely to relapse after operation, resulting in a worse prognosis. This paper evaluates and introduces the classification, molecular characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of VETC carcinoma nest-type HCC, so as to improve the understanding of clinicians and researchers on the diagnosis and treatment of VETC carcinoma nest-type HCC.

[Key words] Hepatocellular carcinoma (HCC); Vessels encapsulated tumor clusters (VETC); Diagnosis; Therapy; Prognosis

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是全球第六大常见的恶性肿瘤,居癌症相关死亡的第三位,全球每年约有 90.57 万的新发病例及 83.01 万的死亡病例^[1]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占 PLC 的 75% ~ 85%, HCC 患者 5 年的总体生存率为 14.1%, 由于 HCC 早期无明显症状,多数患者首诊时已处于中晚期,失去了外科手术机会,而手术患者术后 5 年的复发率、转移率亦高达 50% ~ 70%^[2]。术后复发转移是影响 HCC 患者术后生存的关键^[2]。对 HCC 患者进行更加精细的分型,采用个体化的治疗方案是改善肝癌患者总体预后的关键^[3]。HCC 患者之间病理分型的不同决定了治疗方案选择的差异,随着研究的进一步深入, HCC 被分出了更加精细的亚型,血管包绕肿瘤细胞巢 (vessels encapsulated tumor clusters, VETC) 癌巢型 HCC 因其术后更易复发转移,预后更差,受到了更多的关注,下面就其研究进展综述如下。

1 VETC 癌巢型 HCC 的分型

随着个体化、精准化治疗理念的深入, HCC 亦被进行了更加精细化的分型,通过对肝癌病理切片的研究,发现一类特殊的 HCC 亚型,在此类 HCC 亚型中,肿瘤血管内皮细胞通过包绕肝癌细胞团形成了一个独立的球形细胞巢,肿瘤细胞巢之间为血流填充,此种类型的 HCC 被称为 VETC 癌巢型 HCC,此种独立的肿瘤细胞巢被称为 VETC 癌巢,在病理学分型中,此类肝癌多属于粗梁型肝癌 (macrotrabecular-massive pattern HCC)^[4-5]。VETC 癌巢型 HCC 占肝癌患者的比例为 12% ~ 42%, 与非 VETC 癌巢型 HCC 患者比较, VETC 癌巢型 HCC 患者术后更易复发,预后更差^[6-7]。

2 VETC 癌巢型 HCC 的癌巢转移与分子学特征

上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 理论是恶性肿瘤发生转移的基础,在此过

程中恶性肿瘤细胞失去细胞极性,细胞间的相互黏附作用消失,单个肿瘤细胞获得了更强的迁移、侵袭能力,肿瘤细胞脱离原发灶后,侵蚀进入血管和淋巴管,进而随血液或者淋巴发生全身多器官转移^[8]。在 VETC 癌巢型 HCC 的转移癌巢中, EMT 发生的标记蛋白 Slug、Snail、Twist 的表达并未增加,而细胞间的相互黏附蛋白 E-cadherin 呈现高表达,表明 VETC 癌巢型 HCC 在转移过程中并未发生 EMT^[7]。进一步研究发现,在 VETC 癌巢型 HCC 中,肝癌细胞是以 VETC 癌巢的形式发生整体转移、癌巢可整体进入血管,随血流转移至靶器官并增殖形成新的转移灶^[9-10]。VETC 癌巢外周因内皮细胞的包裹,癌巢内的癌细胞在转移过程中可逃避机体的免疫攻击和血流剪切力的损伤,且因癌巢内肿瘤细胞间的原始结构并未遭到破坏,避免失巢凋亡的发生, VETC 癌巢型 HCC 患者具有更高的转移效率,术后更易复发^[10-11]。在 VETC 癌巢型 HCC 中癌巢的形成涉及多种分子信号通路的协同调控^[12]。VETC 癌巢型 HCC 细胞中血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang-2) 的 mRNA 和蛋白表达均明显升高,高表达的 Ang-2 是肝癌中 VETC 癌巢形成的前提,而高表达的环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、整合素 $\alpha 5$ 、整合素 $\beta 1$ 共同参与了 VETC 癌巢的形成^[7,13]。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 通过协同增强 Ang-2 对内皮细胞活性的调控,促进内皮细胞包绕肝癌细胞形成 VETC 癌巢,靶向作用于 Ang-2 和 VEGFA 可显著减少 VETC 癌巢的形成^[5,7]。短链非编码 RNA miR-125b 可在转录层面抑制 Ang-2 的表达, miR-100 可通过靶向作用于 MTOR/MTOR-p70S6K 信号途径抑制 VETC 癌巢的形成^[14]。CXCR4 特异性表达于 VETC 癌巢型 HCC 的内皮细胞,可促进内皮尖细胞的出芽并完成肝癌细胞团的包绕,而靶向作用于表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 可通过抑制 Raf-ERK

信号途径的激活,抑制 CXCR4 蛋白在内皮细胞中的表达,抑制内皮细胞出芽能力,抑制内皮细胞包绕肿瘤细胞的过程,抑制 VETC 癌巢的形成^[15]。TP53 和 CTNNB1 蛋白高表达于 VETC 癌巢型 HCC 细胞,且其蛋白表达的高低与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA 的复制活性、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的含量、肝癌卫星灶的多少、血管侵犯的程度密切相关,提示 TP53/CTNNB1 蛋白亦可能是 VETC 癌巢型 HCC 治疗的潜在蛋白靶点^[4,16]。分子学特征见表 1。

3 VETC 癌巢型 HCC 的诊断、治疗及预后

VETC 癌巢型 HCC 可发生整体转移,而不是以 EMT 为理论基础的单细胞转移。癌巢外周的内皮细胞与转移血管融合后,癌巢可整体突入到转移血管中并发生远处转移,癌巢整体转移的特性导致 VETC 癌巢型 HCC 的转移效率更高,更易发生肝内及远处转移,术后更易复发。通过影像学、血清学、病理活检等指标预测 VETC 癌巢型 HCC 并指导术中及术后治疗是目前 VETC 癌巢型 HCC 研究的热点^[14,17]。

3.1 VETC 癌巢型 HCC 的诊断 VETC 癌巢型 HCC 术前超声造影动脉充盈期的表现为肿瘤周边的环状高增强,后呈裂隙状、条索状逐渐向中央填充,直至造影剂达到峰值^[17]。术前 CT 提示的瘤内出血、坏死或肿瘤直径 > 5 cm 均是 VETC 癌巢型 HCC 的阳性预测因子^[18]。VETC 癌巢型 HCC 在 MRI 的动脉期表现为肿瘤无边缘弥漫(即边缘光整,未向邻近肝实质侵犯,没有毛刺尖角等)及动脉期明显不均匀强化,动脉期肿瘤信号强度(signal intensity, SI)/肝脏 SI 比值 ≥ 1.135 ,肝胆期肿瘤 SI/肝脏 SI 比值 ≤ 0.585 ^[19]。¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)是根据肿瘤处于高代谢状态、摄取葡萄糖增多的原理来检测肿瘤,而 VETC 癌巢型 HCC 与非 VETC 癌巢型 HCC 在肿瘤代谢及 PET-CT 方面的影像学研究尚缺乏^[20]。术前穿刺病理或术中快速冰冻 HE 切片是诊断 VETC 癌巢型 HCC 的重要手段,VETC 癌巢型 HCC 的 HE 切片的特征性表现为肝癌细胞被扁平细胞包裹成球体,球体直径大小不一,球体内部无血管,球体之间的裂隙内含红细胞^[6,21]。在血清学检查中,谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) > 40 U/L^[6,19]、AFP > 100 ng/ml^[6,18]、HBV 感染^[6]均是 VETC 癌巢型 HCC 的高危预测指标^[22]。而通过检测肝癌患者外周血循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,

ctDNA)对 VETC 癌巢型 HCC 的预测价值尚未见专题的研究报道^[23]。诊断情况见表 1。

3.2 VETC 癌巢型 HCC 的治疗和预后 外科手术是肝癌患者的首选治疗方案,在 VETC 癌巢型 HCC 患者中,解剖性肝切除可显著降低肝癌患者术后 2 年的复发率^[21]。介入可对部分不适合手术的肝癌患者进行治疗,载药微球经动脉化疗栓塞(drug-eluting beads for transarterial chemoembolization, TACE)是一种新型载药介入栓塞系统。因其可以向瘤体内输入高剂量的化疗药物,延长药物释放时间,减少化疗药物进入全身血液循环系统而导致的不良反应,被认为较常规动脉化疗栓塞(conventional transarterial chemoembolization, cTACE)具有更大的优势,但其在 VETC 癌巢型 HCC 中的治疗效果尚缺乏大规模的临床研究数据^[24-26]。索拉菲尼等分子靶向药物是针对中晚期肝癌患者的代表性治疗药物,索拉菲尼可有效降低 VETC 癌巢型 HCC 患者的死亡风险,延长患者的总体生存期(overall survival, OS)及复发后生存期(post-recurrence survival, PRS),VETC 癌巢型 HCC 对索拉菲尼等分子靶向药物的敏感性更强^[15,27]。因此,对未行手术的中晚期肝癌患者如影像学检查或者术前穿刺病理提示为 VETC 癌巢型 HCC,则建议其接受索拉菲尼等分子靶向药物治疗^[15]。在恶性肿瘤的免疫治疗中,杀伤性 T 细胞与肿瘤细胞接触是免疫治疗发挥疗效并杀死肿瘤细胞的前提,而在 VETC 癌巢型 HCC 中,癌巢外周因有内皮细胞的包裹,可阻隔 T 淋巴细胞与肝癌细胞的接触,降低肝癌免疫治疗的效果^[17,28]。同时,VETC 癌巢型 HCC 患者中过度激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路可将 T 淋巴细胞自肿瘤微环境中“驱逐”除去,进一步降低此类肝癌免疫治疗的效果^[4,17]。Ang-2 可增强肿瘤相关巨噬细胞中程序性死亡蛋白配体 1(programmed death ligand 1, PDL1)表达,此类巨噬细胞可拮抗 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的攻击,降低机体的免疫活性或免疫治疗药物的效果,巨噬细胞中高表达的 PDL1 与患者的不良预后密切相关^[29-30]。因此,对初始不可切除的 VETC 癌巢型 HCC,建议采用分子靶向与免疫检查点抑制药物的联合治疗。在此过程中,分子靶向药物可攻击癌巢外周的内皮细胞,内皮细胞脱落后肝癌细胞可暴露在 T 细胞的攻击下,进一步提高 VETC 癌巢型 HCC 的治疗效果^[7,10]。因 VETC 癌巢型 HCC 患者术后更易复发,经过手术治疗的 VETC 癌巢型 HCC 患者术后需要更加密切的随访,术后 2 年内建议每月均行超声检查,及时发现复发灶并处理,

延长肝癌患者的生存期和改善患者生活质量^[15,17,21]。VETC 癌巢型 HCC 患者更易发生癌旁转移及肝内转移,解剖性肝切除是 VETC 癌巢型 HCC 患者的首选

术式,可明显降低肝癌患者术后 2 年的复发率,而对于肝功能差、不能耐受解剖性肝切除的患者,宽切缘可降低术后复发率^[17,21]。治疗和预后情况见表 1。

表 1 VETC 癌巢型 HCC 与非 VETC 癌巢型 HCC 的分子学特征、诊断、治疗和预后

分型	分子学特征	生物学行为	特征性诊断	治疗和预后
VETC 癌巢型 HCC	Ang-2 ↑ COX-2 ↑ Integrin β1 ↑ Integrin α5 ↑ CXCR4 ↑ Slug/Snail/ Twist ↓	癌细胞不发生 EMT, 内皮细胞包绕肿瘤细胞形成 VETC 癌巢,癌巢与血管融合后整体进入血管	超声造影/CT/MRI 特征性表现(有) 病理 HE 染色特征性表现(有) AST > 40 U/L(阳性预测) AFP > 100 ng/ml(阳性预测) HBV 感染(阳性预测)	首选手术治疗 索拉非尼敏感 术后易复发 缩短复查间隔 dTACE/cTACE(未见对比研究)
VETC 非癌巢型 HCC	Ang-2 ↓ COX-2 ↓ Integrin β1 ↓ Integrin α5 ↓ CXCR4 ↓ Slug/Snail/ Twist ↑	肝癌细胞发生 EMT, 癌细胞侵蚀进入血管,发生肝内及肝外转移	超声造影/CT/MRI 特征性表现(无) 病理 HE 染色特征性表现(无) 无血清学特征性指标	首选手术治疗 索拉非尼不敏感 术后不易复发 常规复查 dTACE/cTACE(未见对比研究)

4 总结与展望

目前肝癌的治疗已经进入了以外科手术为核心的精准治疗阶段,而分子靶向治疗、免疫治疗及二者联合是针对中晚期肝癌患者及部分术后复发患者的重要治疗手段。VETC 癌巢型 HCC 作为肝癌亚型的一种,其分子机制的研究及治疗方式的选择尚需更大规模数据的支持。

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.

[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.

[3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182 – 236.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Quinn JJ, Jones MG, Okimoto RA, et al. Single-cell lineages reveal the rates, routes, and drivers of metastasis in cancer xenografts[J]. Science, 2021, 371(6532):eabc1944.

[9] Cheung KJ, Ewald AJ. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters[J]. Science, 2016, 352(6282):167 – 169.

[10] 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.

[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] Hanley KL, Feng GS. A new VETC in hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Hepatology, 2015, 62(2):343 – 345.

[13] 董小锋,钟敏涛,刘天奇,等. 血管生成素-2 通过整合素 α5β1 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. Nature, 2015, 523(7559):231 – 235.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Hu XG, Shen XY, Nan JN, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT as an independent predictor for patients with hepatocellular carcinoma

- combined with major portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2020,99(1):8-17.
- [21] 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.
- [22] 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. [Epub ahead of print]
- [23] Cheng ML, Pectasides E, Hanna GJ, et al. Circulating tumor DNA in advanced solid tumors: clinical relevance and future directions [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(2):176-190.
- [24] Zaitoun MMA, Elsayed SB, Zaitoun NA, et al. Combined therapy with conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) and microwave ablation (MWA) for hepatocellular carcinoma >3- <5 cm[J]. *Int J Hyperthermia*, 2021,38(1):248-256.
- [25] 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.
- [26] 陈刚,张鼎,应亚草,等.国产载药微球经动脉化疗栓塞治疗不可切除原发性肝癌的临床研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*,2017,46(1):44-51.
- [27] Xu J, Liang J, Meng YM, 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.
- [28] Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker[J]. *Cancer Med*, 2020,9(21):8086-8121.
- [29] 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.
- [30] Wu X, Giobbie-Hurder A, Liao X, et al. Angiotensin-2 as a biomarker and target for immune checkpoint therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017,5(1):17-28.
- [收稿日期 2021-06-05][本文编辑 黄晓红]

本文引用格式

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.