

符合米兰标准、UCSF 标准和上海复旦标准的单发肝癌肝移植受者的预后比较：一项基于 SEER 数据库的回顾性研究

余斌¹, 丁佑铭¹, 廖晓峰², 汪斌¹, 陈晓燕¹

(1. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060; 2. 襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021)

摘要: [目的] 比较符合“米兰标准”、“UCSF 标准”和“上海复旦标准”的单发肝癌肝移植受者的预后情况, 以期验证单发肝癌肝移植受者拓展标准的科学性和有效性。[方法] 基于美国 SEER 数据库 2002~2014 年间 1766 例单发肝细胞癌肝移植受者的临床数据, 利用 Kaplan-Meier 法分别比较超出“米兰标准”但符合“UCSF 标准”(直径 5.1~6.5cm, UCSF 组)及超出“UCSF 标准”但符合“上海复旦标准”患者(直径 6.6~9.0cm, 上海组)与符合“米兰标准”患者(直径 ≤5.0cm, 米兰组)肝移植术后的总体生存率(OS)和肝癌相关生存率(LCSS)。COX 比例风险模型用于分析影响单发肝癌肝移植受者预后的危险因素。[结果] 米兰组 1686 例患者术后 1、3、5 年 OS 和 LCSS 分别为 93.1%、82.1%、75.3% 和 96.9%、90.1%、86.4%。UCSF 组 55 例患者术后 1、3、5 年 OS 和 LCSS 分别为 92.5%、76.3%、71.7% 和 96.3%、87.7%、82.5%。上海组 25 例患者术后 1、3、5 年 OS 和 LCSS 分别为 91.8%、69.8%、64.8% 和 95.7%、85.9%、79.8%。Kaplan-Meier 生存分析显示 UCSF 组及上海组与米兰组之间 OS 和 LCSS 均无统计学差异($P > 0.05$)。此外, 单因素及多因素 COX 回归模型显示年龄、肿瘤分化程度、微血管浸润是影响单发肝癌肝移植受者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。[结论] “上海复旦标准”单发肝癌肝移植筛选标准(单发、直径 ≤9.0cm)可在不降低术后生存率的情况下, 有效拓展单发肝癌肝移植受者范围; 同时, 该标准在西方人群中具有一定的适用性。

关键词: 肝细胞癌; 肝移植; 标准; 预后

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)08-0613-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.08.A010

Prognosis of Patients with Single Hepatocellular Carcinoma Meeting Milan Criteria, UCSF Criteria or Shanghai Criteria After Liver Transplantation: A Retrospective Study Based on SEER Database

YU Bin¹, DING You-ming¹, LIAO Xiao-feng², WANG Bin¹, CHEN Xiao-yan¹

(1. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China)

Abstract: [Purpose] To compare the survival of patients with single hepatocellular carcinoma(HCC) meeting Milan criteria, UCSF criteria or Shanghai criteria after liver transplantation (LT). [Methods] A total of 1766 patients with single HCC who underwent LT from 2004 to 2012 were collected from Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) database, including 1686 patients meeting Milan criteria(tumor size ≤5.0cm, Milan group), 55 patients meeting UCSF criteria (tumor size 5.1~6.5cm, UCSF group) and 25 patients meeting Shanghai criteria (tumor size 6.6~9.0cm, Shanghai group). Overall survival (OS) and liver cancer-specific survival (LCSS) were compared among the three groups. COX proportional hazard model was used to evaluate the predictors of OS and LCSS. [Results] The 1-, 3-, 5-year OS and LCSS of the Milan group were 93.1%, 82.1%, 75.3% and 96.9%, 90.1%, 86.4%; those of the UCSF group were 92.5%, 76.3%, 71.7% and 96.3%, 87.7%, 82.5%; and those of the Shanghai group were 91.8%, 69.8%, 64.8% and 95.7%, 85.9%, 79.8%. No significant difference was observed among the three groups in terms of OS and LCSS (all $P > 0.05$). Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression model showed that patients' age, tumor differentiation and microvascular invasion were independent predictors of OS or LCSS(all $P < 0.05$). [Conclusion] Shanghai criteria of LT for patients with single HCC(single tumor ≤9.0cm) can bring more patients with single HCC to benefit from liver transplantation without affecting the overall survival rate. And it would be adaptable to western patients with single HCC for LT.

Key words: hepatocellular carcinoma; liver transplantation; criteria; prognosis

收稿日期: 2018-03-19

通讯作者: 丁佑铭, E-mail: dingym@whu.edu.cn

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)(以下简称肝癌)是全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居世界第6位,致死率居世界第2位^[1]。目前,肝移植(liver transplantation,LT)是世界公认的治疗终末期肝病(包括肝癌)最有效的方法之一。但考虑到器官短缺的现状以及术后复发对远期预后的影响,探索科学、合理的肝癌肝移植筛选标准是现阶段肝移植领域的研究热点。

“米兰标准”(Milan criteria)^[2]是以往国际上广泛采用的肝癌肝移植筛选标准,虽然符合米兰标准的患者疗效确切,但严苛的纳入标准使得相当一部分本可从肝移植获益的肝癌患者失去治疗机会^[2]。因而,在基于无大血管侵犯、无淋巴结转移及肝外转移等共识下,肿瘤数目、肿瘤大小等标准已逐渐被国内外诸多医学中心所拓展,比如美国的“加州大学旧金山分校标准”(UCSF criteria)^[3]、日本的“京都标准”^[4]以及符合中国国情的“上海复旦标准”^[5]、“杭州标准”^[6]等,且有研究表明上述标准下的肝癌肝移植受者总体生存率与米兰标准无异。然而,各种新兴肝癌肝移植标准仍需更高级别的循证医学证据予以支持。

本研究拟基于美国国立癌症研究所 SEER 数据库(surveillance, epidemiology and end results program)来探讨单发肝癌肝移植受者的筛选标准,分别比较超出“米兰标准”但符合“UCSF 标准”患者(单发、直径 5.1~6.5cm)及超出“UCSF 标准”但符合“上海复旦标准”患者(单发、直径 6.6~9.0cm)与符合“米兰标准”患者(单发、直径≤5.0cm)肝移植术后的生存情况,以期验证单发肝癌肝移植受者拓展标准的科学性和有效性,为建立更加合理的单发肝癌肝移植标准提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

本研究收集美国国立癌症研究所 SEER 数据库 2002~2014 年间接受肝移植治疗的 1766 例原发性肝细胞癌患者的临床病理及随访资料。纳入标准:①经 2010 版世界卫生组织(WHO)消

化系统肿瘤分类标准确诊为肝细胞癌患者(ICD-O-3 编号:8170~8175);②年龄≥18岁;③单发肿瘤;④无大血管浸润;⑤无淋巴结及肝外转移;⑥接受肝移植为初始治疗。排除标准:①未经病理确诊者;②临床病理指标(如肿瘤大小、肿瘤个数、大血管浸润、淋巴结及肝外转移等)不完整者;③随访信息(如生存时间、生存结局)不完善者。

1.2 方法

1.2.1 临床指标

纳入 SEER 数据库中患者年龄、性别、种族、肿瘤分级、微血管浸润、肿瘤大小、血清甲胎蛋白等临床病理参数。

1.2.2 患者分组

依据 Milan 标准(单个肿瘤直径≤5.0cm)、UCSF 标准(单个肿瘤直径≤6.5cm)和上海复旦标准(单个肿瘤直径≤9.0cm),将纳入患者根据肿瘤大小分为三组:直径≤5.0cm 为 Milan 组,直径介于 5.1~6.5cm 为 UCSF 组,直径介于 6.6~9.0cm 为上海组。

1.2.3 随访信息

纳入 SEER 数据库中患者术后生存时间、生存状态及死亡原因等信息(Table 1)。总体生存期(overall survival, OS)定义为术后至因任何原因死亡或随访结束。肝癌相关生存期(liver cancer specific survival, LCSS)定义为术后至因肝癌死亡或随访结束。随访截止时间为 2016 年 11 月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计数资料采

Table 1 Follow-up data of the patients

Variables	Milan group N=1686(%)	UCSF group N=55(%)	Shanghai group N=25(%)
Median follow-up(months)	51.0(20.0~87.0)	63.0(18.0~103.0)	50.0(19.5~93.0)
Status			
Alive	1233(73.1)	34(61.8)	14(56.0)
Dead	453(26.9)	21(38.2)	11(44.0)
Causes of death			
Liver cancer-related cause	216(47.7)	10(47.6)	6(54.5)
Other causes of death	237(52.3)	11(52.4)	5(45.5)
Infectious/parasitic diseases	111(24.5)	5(23.8)	2(18.2)
Diseases of heart	18(4.0)	1(4.8)	2(18.2)
Nephrosis	13(2.9)	0(0.0)	0(0.0)
Accidents	11(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
Lung and bronchus	10(2.2)	0(0.0)	0(0.0)
Septicemia	9(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Others	65(14.3)	5(23.8)	1(9.1)

用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并用 Log-Rank 检验比较各组生存曲线的差异。采用 COX 比例风险模型分析影响预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 符合米兰标准、UCSF 标准及上海复旦标准患者的治疗选择情况

基于上述三种标准,我们首先比较了 SEER 数据库 2002~2014 年间早期单发肝癌患者治疗方式的选择情况,包括局部消融治疗(local tumor destruction)、手术切除(surgical resection)及肝移植(liver transplantation)(Figure 1)。结果发现米兰组以局部消融治疗(45.7%)为主,肝移植治疗占比为 26.2%;而 UCSF 组和上海组则以手术切除治疗(63.9%和 73.9%)为主,接受肝移植治疗的患者则分别仅占 8.5%和 4.6%($P<0.05$)。UCSF 标准相对于米兰标准拓展比达 10.8%(649/6025),而上海复旦标准相对于米兰标准拓展比达 20.0%(1197/6025)。

2.2 三组患者临床病理参数的比较

本研究共纳入 1766 例肝癌肝移植患者,其中米兰组 1686 例(95.5%),UCSF 组 55 例(3.1%),复旦组 25 例(1.4%)。在患者年龄、性别、人种、肿瘤分级、微血管浸润、甲胎蛋白等指标上,UCSF 组及上海组与米兰组相比均无显著性差异(P 均 >0.05)(Table 2)。

2.3 三组患者的预后比较

三组患者中位随访时间(四分位数间距)分别为:米兰组 51.0 个月(20.0~87.0),UCSF 组 63.0 个月(18.0~103.0),上海组 50.0 个月(19.5~93.0)。米兰组 1686 例患者术后 1、3 和 5 年 OS 分别为 93.1%、82.1%和 75.3%,而 1、3 和 5 年 LCSS 则分别为 96.9%、90.1%和 86.4%。UCSF 组 55 例患者术后 1、3 和 5 年 OS 分别为 92.5%、76.3%和 71.7%,而 1、3 和 5 年 LCSS 则分别为 96.3%、87.7%和 82.5%。上海组 25 例患者术后 1、3 和 5 年 OS 分别为 91.8%、69.8%和 64.8%,而 1、3 和 5 年 LCSS 则分别为 95.7%、85.9%和 79.8%。Kaplan-Meier 生存分析提示 UCSF 组及上海组与米兰组之间 OS(Figure 2)及 LCSS

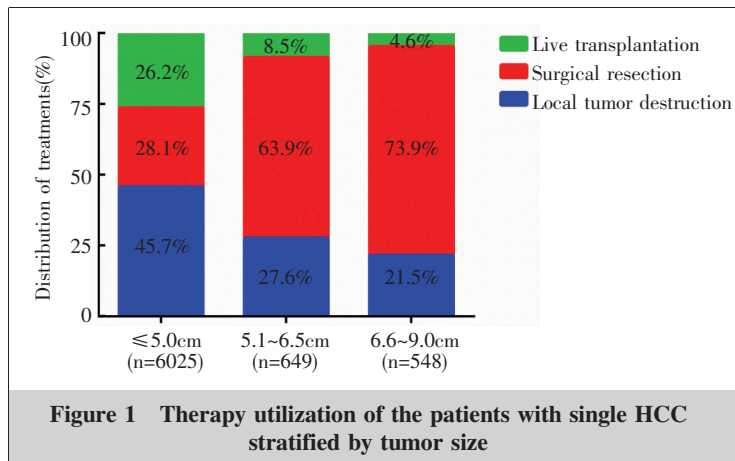


Figure 1 Therapy utilization of the patients with single HCC stratified by tumor size

Table 2 The clinicopathological characteristics of the patients

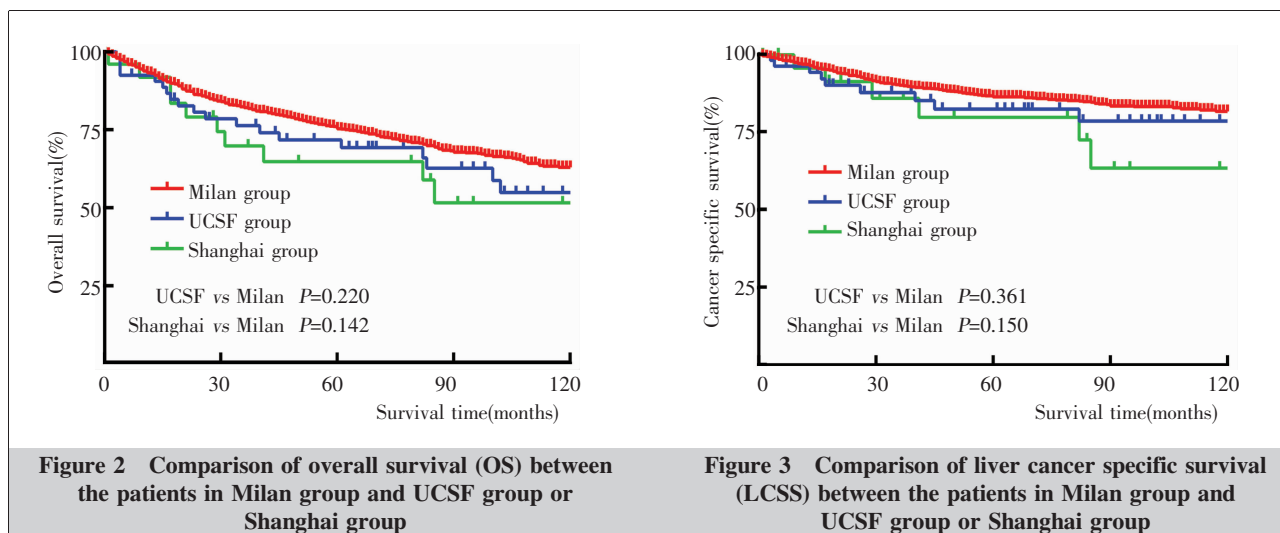
Variables	Milan group N=1686(%)	UCSF group N=55(%)	Shanghai group N=25(%)
Age (years)		$P=0.682$	$P=0.704$
<65	1438(85.3)	48(87.3)	22(88.0)
≥65	248(14.7)	7(12.7)	3(12.0)
Sex		$P=0.485$	$P=0.160$
Female	1280(75.9)	44(80.0)	22(88.0)
Male	406(24.1)	11(20.0)	3(12.0)
Race		$P=0.106$	$P=0.312$
White	1346(79.8)	38(69.1)	17(68.0)
Asian	191(11.4)	11(20.0)	5(20.0)
Other/unknown	149(8.8)	6(10.9)	3(12.0)
Grade		$P=0.050$	$P=0.384$
I~II	1055(62.6)	26(47.3)	19(76.0)
III~IV	119(7.0)	7(12.7)	1(4.0)
Unknown	512(30.4)	22(40.0)	5(20.0)
MVI		$P=0.571$	$P=0.193$
No	1491(88.4)	50(90.9)	20(80.0)
Yes	195(11.6)	5(9.1)	5(20.0)
AFP		$P=0.466$	$P=0.718$
Negative	495(29.4)	12(21.8)	9(36.0)
Positive	686(40.6)	24(43.7)	10(40.0)
Unknown	505(30.0)	19(34.5)	6(24.0)

Note: AFP: alpha fetoprotein; MVI: microvascular invasion; P : compared with Milan group.

(Figure 3)的差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.4 影响肝移植术后 OS、LCSS 的单因素和多因素分析

COX 回归分析提示,年龄(≥ 65 岁)、肿瘤分化程度(低或未分化)是影响患者 OS 的独立危险因素(P 均 <0.05),而年龄(≥ 65 岁)、肿瘤分化程度(低或未分化)及微血管浸润(有)则是影响患者 LCSS 的独立危险因素(P 均 <0.05)。同时,单因素和多因素分析均一致提示肝移植标准(UCSF 组、上海组)与



患者 OS 及 LCSS 无关 (P 均 >0.05) (Table 3、4)。

3 讨 论

我国是肝癌大国,全世界一半以上的肝癌新发病例和死亡病例均发生在中国^[7]。与西方国家肝癌患者不同的是,我国肝癌患者大多具有病毒性肝炎及肝硬化背景,仅有不到 5% 的肝癌患者适宜手术切除治疗,且术后复发率较高^[8]。随着肝脏外科技术的日益发展、HCC 综合治疗模式的渐趋成熟,肝移植已经成为我国治疗肝癌的重要方法,其不仅可以彻底根除肿瘤病灶及潜在的硬化病肝,又可避免切除术后因残余肝不足所导致的相关并发症^[9、10]。据统计,我国肝移植受者中 72.27% 具有肝硬化背景,应用肝移植治疗肝癌已占我国肝移植总量的 43.63%^[11]。然而,面对日益严峻的器官短缺现状,不断规范和拓展肝癌肝移植受者筛选标准是确保患者移植术后疗效、提高供肝配给有效性和公平性的关键。

目前,米兰标准是世界上认可度最高的肝癌肝

Table 3 COX proportional hazards regression model analysis of OS

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age(≥ 65 vs <65)	1.557(1.241~1.955)	<0.001	1.598(1.270~2.010)	<0.001
Sex(Female vs Male)	1.139(0.927~1.400)	0.216	1.091(0.885~1.345)	0.413
Race(Asian vs White)	0.848(0.636~1.131)	0.263	0.768(0.572~1.032)	0.080
Grade(III~IV vs I~II)	1.565(1.172~2.090)	0.002	1.585(1.177~2.133)	0.002
MVI(Yes vs No)	1.242(0.964~1.600)	0.094	1.199(0.927~1.551)	0.168
AFP(Positive vs Negative)	1.134(0.900~1.429)	0.286	1.089(0.861~1.378)	0.477
Criteria(UCSF vs Milan)	1.313(0.847~2.034)	0.223	1.313(0.845~2.040)	0.227
(Shanghai vs Milan)	1.557(0.856~2.832)	0.147	1.649(0.903~3.011)	0.104

Note:AFP:alpha fetoprotein;MVI:microvascular invasion;HR:hazard ratio;CI:confidence interval; OS:overall survival.

Table 4 COX proportional hazards regression model analysis of LCSS

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age(≥ 65 vs <65)	1.718(1.250~2.361)	0.001	1.699(1.232~2.343)	0.001
Sex(Female vs Male)	1.152(0.856~1.551)	0.349	1.124(0.832~1.520)	0.446
Race(Asian vs White)	1.025(0.701~1.500)	0.898	0.838(0.566~1.240)	0.377
Grade(III~IV vs I~II)	2.472(1.709~3.576)	<0.001	2.324(1.586~3.405)	<0.001
MVI(Yes vs No)	1.748(1.259~2.427)	0.001	1.636(1.170~2.288)	0.004
AFP(Positive vs Negative)	1.190(0.858~1.651)	0.297	1.108(0.794~1.547)	0.546
Criteria(UCSF vs Milan)	1.341(0.711~2.528)	0.365	1.319(0.696~2.500)	0.396
(Shanghai vs Milan)	1.795(0.797~4.040)	0.158	1.907(0.842~4.318)	0.121

Note:AFP:alpha fetoprotein;MVI:microvascular invasion;HR:hazard ratio;CI:confidence interval; LCSS: liver cancer specific survival.

移植标准。因该标准下的肝癌患者具有较低的术后复发率(5 年复发率小于 10%)及良好的远期预后(5 年生存率可达 70%),使得米兰标准自 1996 年提出至今仍被国际诸多医学中心所采用,包括美国的器官分配网络(UNOS)^[2、12]。但是,过于严苛的米兰标准仍不乏诸多争议之处。一方面,对于符合米兰标准且具有良好肝脏储备功能的肝癌患者,尤其是单发小

肝癌患者,目前在治疗方式的选择上(肝移植或肝切除)存有较大争议。有研究发现,该部分患者接受手术切除治疗不仅可获得与肝移植相近的总体生存率,还可有效节约供体、避免高昂的移植费用以及长时间的供体等待^[13]。另一方面,严苛的肝癌肝移植受者筛选标准又使得许多本可从肝移植获益的肝癌患者失去治愈的机会^[14]。因而,国内外诸多医学中心纷纷基于自身临床实践不断对“米兰标准”予以拓展。针对单发肝癌肝移植受者,筛选标准已由“米兰标准”的单发肿瘤 $\leq 5.0\text{cm}$ 逐步扩展至“UCSF标准”的单发肿瘤 $\leq 6.5\text{cm}$ 、“杭州标准”的单发肿瘤 $\leq 8.0\text{cm}$,最大至“上海复旦标准”的单发肿瘤 $\leq 9.0\text{cm}$ 。有研究表明,上述标准在有效扩大肝癌肝移植的适用范围的同时,并未明显降低术后总体生存率和无瘤生存率^[3-6]。但不可否认的是,各种新兴单发肝癌肝移植标准目前均未获得像米兰标准一样的广泛认可,其仍需更多大样本、多中心的研究予以验证、支持和推广。

本研究基于美国国立癌症研究所 SEER 数据库 1766 例单发肝细胞癌肝移植受者的临床数据,以美国的“UCSF 标准”和中国的“上海复旦标准”为研究对象,探讨了拓展 Milan 单发肝癌肝移植筛选标准的科学性与合理性。预后分析提示,UCSF 组移植术后 5 年 OS 和 LCSS 分别达 71.7%和 82.5%,上海组移植术后 5 年 OS 和 LCSS 分别达 64.8%和 79.8%,两组与米兰组(5 年 OS 和 LCSS 分别为 75.3%和 86.4%)相比差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。另外,单因素及多因素 COX 回归分析也一致提示 UCSF 标准和上海标准不是单发肝癌肝移植受者预后的危险因素。由此可见,单发肝癌肝移植筛选标准由“米兰标准”(单发、直径 $\leq 5.0\text{cm}$)及“UCSF 标准”(单发、直径 $\leq 6.5\text{cm}$)拓展至“上海复旦标准”(单发、直径 $\leq 9.0\text{cm}$)具有一定的合理性和有效性,其可在不降低术后总体生存率和肝癌相关生存率的情况下,有效扩大单发肝癌肝移植受者范围,使得更多肝癌患者有机会因肝移植手术而受益。回顾性观察 SEER 数据库 2002~2014 年间单发肝癌患者治疗方式的选择情况,发现美国单发肝癌肝移植较为严格地执行了“米兰标准”(单发、直径 $\leq 5.0\text{cm}$),在肿瘤直径介于 5.1~9.0cm 的肝癌患者中肝移植占比极低。因此,如若将“上海复旦标准”向西方国家推广,受者范围的拓展将有助于提高供肝分配的有效性和合理性,

并有望使部分超“米兰标准”单发肝癌患者(约 20%)的预后得到显著改善。值得一提的是,本次研究系首次在西方人群中部分验证“上海复旦标准”的临床应用价值。

此外,与以往研究一致的是,本次研究还发现年龄、肿瘤分化程度、微血管浸润是影响单发肝癌肝移植受者预后的独立危险因素^[15,16]。目前,各种肝癌肝移植标准均未将年龄纳入肝移植受者的筛选标准。但考虑到供体的短缺以及老年患者合并症偏多、体力耐受差等因素,年龄大于 65 岁被普遍视为肝移植的相对禁忌证^[17]。虽有研究表明经严格筛选的老年肝癌肝移植受者可获得与年轻肝癌肝移植受者相近的远期预后,但对于老年肝癌患者是否适宜接受肝移植治疗仍存有较大争议^[16,18]。另外,肿瘤分化程度、微血管浸润作为病理检查指标,移植术前需经穿刺活检才能获得;而术前活检又存在着肿瘤播散、腹腔出血等隐患,且活检组织量并不足以准确诊断微血管浸润,这使得两者难以在移植术前得到准确评估^[8,19]。虽然诸多学者致力于肝癌微血管浸润的术前诊断,例如构建基于肿瘤形态学和生物学特征的预测模型、探索合适的影像学方法等等,但其准确性、可靠性仍有待进一步论证^[20,21]。因此,肿瘤分化程度、微血管浸润用于筛选肝移植受者的价值有限,但其可作为肝癌肝移植受者术后远期预后的预测指标。

综上所述,我们认为“上海复旦标准”单发肝癌肝移植筛选标准(单发、直径 $\leq 9.0\text{cm}$)可在不降低术后生存率的情况下,有效拓展单发肝癌肝移植受者范围;同时,“上海复旦标准”单发肝癌肝移植筛选标准在西方人群中也具有一定的适用性。本研究作为回顾性研究,仍具有一定的局限性,例如样本量偏少、重要信息不全(供肝类型、术后辅助治疗等),故单发肝癌肝移植受者筛选标准仍有待多中心、大样本、前瞻性研究予以明确。

参考文献:

- [1] Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1): 13-25.
- [2] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in pa-

- tients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):693–699.
- [3] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma; expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6):1394–1403.
- [4] Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(12):1637–1644.
- [5] Fan J, Zhou J, Xu Y, et al. Indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma; Shanghai Fudan Criteria [J]. *Chinese Medical Journal*, 2006, 86(18):1227–1231. [樊嘉, 周俭, 徐泱, 等. 肝癌肝移植适应证的选择: 上海复旦标准[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(18):1227–1231.]
- [6] Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma; Hangzhou experiences[J]. *Transplantation*, 2008, 85(12):1726–1732.
- [7] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2016, 25(1):16–27.
- [8] Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients; a multi-center experience in Shanghai, China[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(10):1403–1412.
- [9] Zheng SS. Indication and challenge of liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2014, 34(8):681–684. [郑树森. 肝癌肝移植适应证演变与面临的问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(8):681–684.]
- [10] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN Guidelines insights; hepatobiliary cancers, version 1.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5):563–573.
- [11] Wang H, Jiang W, Zhou Z, et al. Liver transplantation in mainland China; the overview of CLTR 2011 annual scientific report[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2(4):188–197.
- [12] Sharma P, Balan V, Hernandez JL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma; the MELD impact [J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(1):36–41.
- [13] Shen JY, Li C, Wen TF, et al. Liver transplantation versus surgical resection for HCC meeting the Milan criteria; a propensity score analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52):e5756.
- [14] Gonsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl2):59–64.
- [15] Irtan S, Barbier L, Francoz C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma; is zero recurrence theoretically possible? [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(2):147–151.
- [16] Chen HP, Tsai YF, Lin JR, et al. Recipient age and mortality risk after liver transplantation; a population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0152324.
- [17] Nishikawa H, Kimura T, Kita R, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma in elderly patients; a literature review [J]. *J Cancer*, 2013, 4(8):635–643.
- [18] Bilbao I, Dopazo C, Lazaro JL, et al. Our experience in liver transplantation in patients over 65yr of age [J]. *Clin Transplant*, 2008, 22(1):82–88.
- [19] Grat M, Stypulkowski J, Patkowski W, et al. Limitations of predicting microvascular invasion in patients with hepatocellular cancer prior to liver transplantation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39881–39891.
- [20] Zhao H, Hua Y, Lu Z, et al. Prognostic value and preoperative predictors of microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm without macrovascular invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):61203–61214.
- [21] Zheng J, Chakraborty J, Chapman WC, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma using quantitative image analysis[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(6):778–788.