

肝癌肝移植术后受体预后相关因素的研究进展

王利英 综述,郑树森 审校

(浙江大学医学院附属第一医院,浙江 杭州 310003)

摘要:原发性肝癌是世界上最高发的恶性肿瘤。肝移植为肝癌的根治性治疗带来了希望,但是肝移植术后肿瘤的复发等严重地制约了受体术后的长期生存。因此,有效防治肝癌肝移植术后的肿瘤复发、延长生存时间已经成为急需解决的肝移植的重要课题,筛选有效的预测肝癌预后的影响因素、建立肝移植术后肿瘤预后预警机制,对改善肝癌肝移植受体术后的预后具有重要意义。自肝移植开展以来,肝移植学术界围绕肝移植术后肝癌受体复发和生存的防治问题,进行了大量的临床研究及基础研究,包括肝癌肝移植受体选择标准、肝移植术后肿瘤复发及预后因素等方面,并取得了诸多的研究成果。杭州标准是我国肝移植学者提出的、首个被国际移植学界广泛接受的肝癌肝移植标准,更符合我国目前的国情,在引领肝癌肝移植领域的发展中作出了重要贡献。

关键词:肝肿瘤;肝移植;复发;危险因子;预后

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)02-0145-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B014

Advances on the Research of Predicting the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Recipients After Liver Transplantation

WANG Li-ying, ZHENG Shu-sen

(The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent malignant tumors worldwide. Liver transplantation (LT) is known as a curative and therapeutic modality. However, the survival rates of recipients after LT are still not good enough because of recurrence. To improve the survival rates of recipients after LT, to identify predictive factors for prognosis after LT and to establish a model assessing prognosis are all important to hepatocellular carcinoma recipients. Plenty of clinical and basic researches have been done on recurrence and prognosis after LT recently. Lots of progress have been made especially in LT recipients selection criteria and risk factors for predicting prognosis after LT. Hangzhou criteria, in line with China's current situation, is first proposed by our Chinese scholars of LT, and is accepted worldwide, making important contributions to the development of LT.

Subject words: hepatocellular neoplasms; liver transplantation; recurrence; risk factor; prognosis

原发性肝癌是世界上最高发的恶性肿瘤,也是致死率很高的全球性疾病,其恶性程度高、预后差。我国原发性肝癌发病率高达 8/10 万,排名世界第 1 位,以东南沿海最高。原发性肝癌按病理类型可分为三类:肝细胞型、胆管细胞型和混合型。其中主要为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),约占

80%。全球每年约有 62 万患者被新诊断为肝细胞肝癌^[1]。在亚洲大约有 3 亿人感染乙肝,我国乙型肝炎病毒感染率高,发病人数占全球的 55%,相应的乙肝相关肝细胞肝癌的发病率也居高不下。大部分肝细胞肝癌合并肝硬化,实际手术切除率往往不够理想,甚至小于 30%,而术后复发率则可高达 70%^[2]。随着肝移植(liver transplantation, LT)手术技术和术后管理水平的不断提高,肝移植治疗肝癌越来越受关注。

肝移植是公认的治疗原发性肝癌的有效手段,

基金项目:国家自然科学基金创新群体(81121002)

通讯作者:郑树森,院士,院长,教授,博士生导师;浙江大学医学院附属第一医院肝胆外科,浙江省杭州市上城区庆春路 79 号(310003);E-mail: shusenzheng@zju.edu.cn

收稿日期:2015-06-15; **修回日期:**2015-07-30

特别是当肝癌无法行手术切除时^[3]。肝移植治疗肝细胞肝癌的优势表现在肝移植不仅可以完全去除肝细胞肝癌的癌灶,还可以一并去除同时伴随肝细胞肝癌的肝硬化组织,肝移植手术可以根治性地治疗肝癌,同时保留正常肝功能^[4]。据报道肝癌肝移植术后患者5年生存率为63%~80%^[5-7],而肝癌根治性切除患者5年生存率仅为25%~50%^[8-11]。肝移植能够大大改善术后生存率,同时治疗肝硬化,是目前治疗肝细胞肝癌最好的措施。然而影响肝细胞肝癌肝移植预后的主要因素始终存在争议,肝移植术后肿瘤的复发大大降低了肝移植术后受体的生存率。目前针对肝移植后肝癌预后的预测仍然缺乏灵敏度和特异性较高的评价工具。筛选新型肝癌预后影响因素,并建立肝移植术后预后的预警机制,对改善肝癌肝移植受体的预后具有非常重要的价值。

1 各类肝移植标准的提出

为了降低肝癌肝移植术后的肿瘤复发率,提高患者的长期存活率,目前主要是通过受体筛选标准来控制术后复发率。针对肿瘤的大小、数目、血管侵犯等肝癌复发危险因素,国际上报道较为常用的有米兰标准、Up to seven 标准、杭州标准、UCSF 标准等多个肝癌肝移植受体筛选的纳入标准。

1.1 Milan 标准的提出

米兰 (Milan) 标准是第一个肝癌肝移植受体选择标准,由 Mazzaferro 等^[12]于 1996 年总结并推广。米兰标准即单个肿瘤结节直径不超过 5cm,多结节者不超过 3 个、最大直径不超过 3cm,无大血管浸润,无淋巴结或肝外转移。符合米兰标准的肝癌患者肝移植后长期随访发现其有较为理想的预后,5 年生存率可提高至 61.1%,甚至可高达 70%^[13]。1998 年,美国器官资源共享网络 (the United States of America organ resource sharing network, UNOS) 也以米兰标准为主要筛选标准。米兰标准是目前使用最为广泛的肝癌肝移植适应证标准和纳入标准,被全球多个国家采用^[14]。但在临床实践中,诸多肝移植学者发现米兰标准具有多处局限性,部分超出米兰标准的患者肝移植手术后仍能获得满意疗效与预后^[15]。另一方面,米兰标准单纯考虑肿瘤大小及肿瘤数目,未能兼顾肝癌生物学特性及病理学特征,

未对影响肝癌预后的指标如肝癌分化、侵犯、转移程度及肝功能等引起足够的重视。同时米兰标准对肿瘤大小的限制过于严格,而我国肝癌人群基数庞大,这将使得许多中国肝癌患者失去了接受肝移植治疗的机会,因此米兰标准在中国的应用受到较大限制。近年来国际上肝移植界多个中心在拓展米兰标准、扩大肝移植受体的选择方面一直不断地在进一步研究中。

1.2 Up to seven 标准

Up to seven 标准即肿瘤数目(个)和最大肿瘤直径(cm)之和不超过 7,于 2009 年由 Mazzaferro 等^[16]总结得出。2013 年国内学者发现符合 Up to seven 标准的患者行肝移植术后的 5 年生存率与符合米兰标准、UCSF 标准者相比较差异无统计学意义^[17]。Up to seven 标准扩大了米兰标准的肝移植受体范围,并且不影响肝移植术后受体的存活率。

1.3 加州大学旧金山分校(University of California at San Francisco, UCSF)标准

2001 年,UCSF 的研究者 Yao 等^[18]提出了 UCSF 标准,即单个癌灶直径小于 6.5cm;小癌灶数目小于 3 个,最大直径不超过 4.5cm,总直径不超过 8cm;无肝内大血管浸润;无肝外转移。Yao 报道米兰标准和 UCSF 标准的肝癌肝移植术后患者 5 年生存率两者数据差异无统计学意义,而超出 UCSF 标准的肝癌患者 5 年生存率则显著降低。UCSF 标准在不降低总生存率的前提下扩大了肝癌肝移植受体选择的范围。UCSF 标准和米兰标准对病理学、肝功能、肿瘤标志物等指标未予研究,均有局限性。

1.4 杭州标准

我国是个乙型肝炎大国,HBV 携带率在我国达 10%左右。随着肝炎—肝硬化—肝癌的进展,肝癌是我国最高发的恶性肿瘤。按照国际上现已提出的标准选择肝癌肝移植患者,将有许多肝癌患者失去肝移植的治疗机会。建立一个适合目前我国国情的肝癌肝移植受体筛选标准,有着非常重要的意义。此外,目前国际上应用最为广泛的米兰标准和 UCSF 标准是以肝癌的大小、数量、血管侵犯的程度等方面来判断预后,而对于能更加准确地反映肝癌生物学特性的生物学标志物研究较少。2006 年,浙江大学医学院附属第一医院郑树森院士和其所带领的肝移植团队提出了杭州标准^[19]。杭州标准即无门静脉

癌栓;肿瘤累计直径 8cm,或肿瘤累计直径>8cm,术前甲胎蛋白(AFP)400ng/ml 且组织学分级为高和(或)中分化。杭州标准超越了米兰标准对肿瘤大小的限制,弥补了米兰标准、UCSF 标准的不足,同时更重要的是首次引入了组织病理学分级和血清 AFP 水平肝癌的生物学行为因素,拓展了肝癌肝移植指征。该发现发表后引起国际移植学界的高度关注和肯定,全球移植学界多个国际移植中心通过结合自身移植病例,对该标准进行了严格的临床验证,以评估杭州标准的价值。法国 Audet 等^[20]认为杭州标准同样适用于西方国家,其比较了符合米兰标准和杭州标准的受者术后 1 年、3 年和 5 年生存率,两组数据差异无统计学意义。香港大学玛丽医院 Fan 等^[21]认为加入术前血清 AFP 作为肝癌生物学标志是杭州标准的重要创新。杭州标准降低了肝移植受体肿瘤大小的标准,而移植术后预后并无显著性差异。并研究发现符合杭州标准的肝癌患者肝移植后 1 年存活率和 3 年存活率与米兰标准比较,差异无统计学意义。

杭州标准是我国肝移植学者提出的、首个被国际移植学界广泛接受的肝癌肝移植标准,在不降低术后生存率及无瘤生存率的前提下,增加了肝移植的病例数目,有效扩大了肝癌肝移植的受体筛选范围,使更多的肝癌患者从肝移植中受益,因此更符合我国目前的国情,并且第一次将肝癌生物学行为因素作为肝癌肝移植标准之一,“杭州标准”的提出引领了国际肝癌肝移植标准的变革。

2 影响肝癌肝移植患者预后的单因素和多因素分析

综合国内外文献报道,影响肝癌肝移植患者预后的因素是多方面的。目前,绝大多数肝移植术后预后评价标准都是关注肿瘤的形态学特征,如肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤分化程度、子灶、血管侵犯等已经被广泛报道为影响肝癌肝移植术后肿瘤复发的重要因素。另一方面是肿瘤生物学特征和肿瘤标志物。近年来研究发现,肝癌的生物学特性同肝癌肝移植的复发、转移和肝移植术后受体的生存密切相关。AFP 浓度、PIVKA 水平和组织病理学分期等,也作为评价预后的因素。血清 AFP 作为生物学标志物可

帮助预测肝癌肝移植术后复发情况。近年来,研究发现有助于预测肝癌肝移植术后复发的生物学标志物还包括等位基因的丢失比例、微小核糖核酸(mi-croRNA,miRNA)的表达谱等。

首先,肿瘤的直径和数目是筛选肝癌肝移植适应证的重要标准,是重要的影响肝癌肝移植术后的独立危险因素^[22-25]。马凯^[26]认为癌结节数目大于 2 个是肝移植术后肿瘤复发和预后的危险因素但非独立危险因素。肿瘤直径越大,越容易突破肿瘤包膜,术后复发率越高。一种可能是肿瘤发现较晚,时间较长,另一种可能就是受肿瘤生物学特性影响。这些因素使肿瘤侵犯血管的机率增加,导致癌细胞入血。早期发现术后复发并及时处理是提高肝癌肝移植术后生存率的关键。肿瘤数目和分布情况在一定程度上反映了肿瘤侵袭的恶性生物学行为,瘤灶数目超过 2 个并超出一叶范围者尽管肝移植后早期疗效较佳,但肿瘤转移复发必将大大影响其长期存活^[27]。目前肝移植学界认为肿瘤数量和肿瘤大小对肝癌复发有联合作用,许多中心对 HCC 肝移植受体的筛选考虑到这种联合效应^[28,29],而李晋^[30]在研究中所采用的肿瘤总直径也正反映了这种联合效应。

其次,术前甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)水平与肝细胞肝癌肝移植术后肿瘤复发的预测有关,是另一影响肝癌肝移植术后预后的独立危险因素^[18,31,32]。AFP 是原发性肝癌的高特异性和高灵敏度的肿瘤标志物。它的正常值一般在 20ng/ml,当大于 400ng/ml 或动态上升时,比较有确定的临床意义。其他恶性肿瘤如睾丸癌、畸胎瘤等也可能升高,某些肝炎和肝硬化患者该指标也可升高。原发性肝癌患者 AFP 浓度水平明显不断升高,可能是由于原发性肝癌恶性肿瘤肝细胞恢复了合成 AFP 的能力。术前 AFP 水平是影响肝移植术后预后的独立危险因素,已有多篇文献报道,不同的研究结果得出了不同的 AFP 界值,例如 100ng/ml、200ng/ml、210ng/ml、400ng/ml 以及 1 000ng/ml^[33-45]。术前 AFP>400ng/ml 作为肝移植术后肿瘤复发和预后的独立危险因素的报道较多,相近的 AFP 界值 455ng/ml^[39]也被报道是肝移植预后的预测因子。也有报道 AFP 界值为 1 000ng/ml 甚至更高^[40]。

血管侵犯或者说微血管癌栓也是术后预后的影响因素。多篇文献多因素回归分析结果显示,门静脉

癌栓形成是影响预后的重要因素。肝细胞肝癌不仅容易侵犯门静脉分支形成门静脉癌栓,还可侵犯肝静脉引起全身播散。有关研究表明,术前血管侵袭的患者术后复发高于无血管侵犯者,术后预后差^[22,46]。全球绝大多数肝移植中心主张将伴有门静脉癌栓作为排除标准,将这类患者排除在肝移植受体筛选范围之外。一旦术后病理发现有血管侵犯,意味着可能已经存在肝外远处转移。术前血管内肝癌细胞可逆行至胃肠道静脉,肝移植术后移植肝动静脉等血管开放,癌栓或癌细胞又逆流回移植肝内并重新生长增殖,导致肝内肝癌复发。而且肝移植术中牵拉、挤压、触摸等操作可能使血管中癌栓脱落,导致肝移植术后仍不能完全清除肝癌恶性肿瘤细胞。有研究表明血管侵犯水平与癌灶大小呈正相关,癌灶越大,血管侵袭可能性越大,癌灶直径大于2cm时,肿瘤侵袭血管率约为3%,Kanai曾报道过肿瘤直径小于3cm的肝癌很少侵犯血管^[47]。当肿瘤直径增大时,肿瘤侵犯微血管的可能性将大大增加,容易早期复发,术后预后差,生存率低。而陈心锐等^[48]亦报道过肿瘤复发与肿瘤大小无关,而与肿瘤血管微血管密度有关。肿瘤内血管微血管越丰富、密集,肿瘤侵犯血管并进入循环系统的可能性就越大。在临床上,术前常规检查很难确定有无镜下微血管癌栓,术前超声引导下经皮肝穿刺活检术可帮助诊断,但取材有限,镜下微血管癌栓检出率非常低,而且穿刺存在出血、胆漏、癌细胞针道种植等并发症,风险较大。但在术后病理中一旦证实,则该患者术后复发的可能性较高。因此找到一种高灵敏度和高特异性的可帮助诊断术前有无血管侵犯的方法具有非常重要的意义。

肝癌根治术后血清HBV DNA持续高水平是肝癌术后复发的危险因素^[49]。我国肝癌患者大部分同时存在乙肝病毒感染,合并乙肝病毒感染的肝癌术后预后与慢性肝炎的活动和乙肝病毒的复制有密切联系。血清HBV DNA水平是反应乙肝病毒复制的重要指标,HBV术后复发,可引起病理性肝损伤进展,导致肝癌复发。乙肝病毒的复制也可削弱机体对肿瘤的免疫监视,甚至引起术后移植物失功和死亡。研究其与术后预后的关系有助于肝癌术后复发的防治,延长生存时间。

术后病理的肿瘤分化程度是影响肝癌肝移植术后预后的另一个独立危险因素^[50,53]。肿瘤的组织学

分级较高,则肝移植受体术后预后较差。高中分化受体肝移植术后生存时间大于低分化受体肝移植术后生存时间。分化程度低的肝癌细胞侵袭性强,生长迅速,容易突破肿瘤包膜。肿瘤分化程度是影响患者生存时间及无瘤生存率的独立危险因素,在接受活体肝移植的患者中也有类似的发现。因此肝移植前通过超声或超声造影引导下经皮肝穿刺活检来获取病灶内样本做病理组织学检查来确定肿瘤的组织学分级是非常有必要的。分化较好的肝癌患者更适宜行肝移植术。

终末期肝病模型(model of end-stage liver disease, MELD)评分系统包含血清胆红素水平、INR、血肌酐和肝病原发病因,可客观而量化地反映肾功能状态。MELD是建立在良性肝病基础上作为肝移植的评估标准,修正后也适用于肝癌肝移植受体,作为非肿瘤因素能反映肝移植受体全身系统状况,对肝移植术后生存与预后也具有一定影响。已有多个报道提示术前MELD评分高者预后差,并用不同的方法确定术前MELD评分与预后相关性的MELD界值。赖添顺等^[54]报道终末期肝病患者术前MELD评分分值越高,肝移植后死亡率越高,可有较好的预测价值,以高分值MELD ≥ 27.15 预测肝移植患者术后并发症与死亡的发生有更高的灵敏度和特异性,是预测肝移植患者术后高并发症发生与死亡的较好指标。曹晓伟等^[55]报道MELD >15 分受体肝移植后生存期明显低于MELD <15 分受体,其差异有统计学意义。

Child分级也是影响预后的重要因素^[56]。Child-Pugh分级标准最早由Child于1964年提出,是对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准,包括一般状况、腹水、血清胆红素、血清白蛋白浓度及凝血酶原时间的不同状态,凭此将肝脏储备功能分为A、B、C三级。分数越高,肝脏储备功能越差。Pugh用肝性脑病的有无及其程度代替一般状况,即Child-Pugh改良分级法。Child-Pugh分级标准具有重要的临床价值。Child分级较差的患者,肝癌复发时往往不能耐受进一步治疗,且持续的肝功能减低可导致患者肝功能衰竭甚至死亡。

pTNM分期则综合考虑了肿瘤大小、分布等综合因素。在统计学多因素Cox分析中,诸多因素之间存在重复,pTNM分期往往最终不作为独立影响因

素出现在最后的结果中,将pTNM分期作为预后因素纳入分析的研究和文献报道也相对较少。

另有文献中分析的因素还包括患者年龄、性别、手术时间、肝移植术前局部治疗包括肝移植术前肝肿瘤射频消融治疗、微波消融治疗、无水酒精注射治疗、放射性粒子植入、选择性肝动脉化疗栓塞,但不包括是否有乙肝病史、免疫抑制治疗方案等。

随着外科学技术的发展,肝癌肝移植的预后影响因素的研究也取得了一系列重要的进展,致力于降低肝移植受术术后复发、改善生存预后研究,并取得了重要的进展,使得越来越多的肝癌患者能够通过肝移植受益。目前预后影响因素的相关研究大多为肿瘤数目和大小、侵犯程度等,对肝功能、AFP、病理分型等肿瘤生物学特性以及全身状况等也有研究,然而目前肝移植学界一直但未各因素对预后影响的大小并没有进一步进行定量研究,针对肝移植后肝癌预后的预测仍然缺乏灵敏度和特异性较高的评价工具,需要我们肝移植学界进一步研究。

3 展 望

目前建立肝癌肝移植后肿瘤预后的预警机制和预测模型,在临床后续的研究中进一步进行大样本的反复验证,纠正模型的权重参数,不断优化模型,然后在大量肝癌中进行临床前瞻性队列研究,研究该预测模型预测肝移植后肿瘤预后的灵敏度、特异性、阳性预测值以及阴性预测值,以期建立一个临床应用价值较高的肝癌肝移植术后肿瘤预后的预测模型,有着非常重要的价值。此外,考虑到我国肝癌患者较多,尤其是乙型肝炎的肝癌患者比例较高,制定符合我国国情的乙肝相关肝硬化引起的肝癌肝移植的预后影响因素评价模型将有助于降低肝移植术后复发率,提高术后生存率,在临床实践中尽可能地利用有限的供肝,从而实现我国在肝癌治疗领域的重大突破。相信系统、规范、全面、有价值的肝癌肝移植预后影响因素评价体系应用于临床后,肝癌肝移植患者的预后必将逐步改善。

参考文献:

[1] Schmidt C, Marsh JW. Molecular signature for HCC: role in predicting outcomes after liver transplant and selection

for potential adjuvant treatment[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(3): 277-282.

- [2] Zang YJ, Li J, Zhang Q. Research progress in liver transplantation for primary liver cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2010, 16(7): 527-529. [臧运金, 李江, 张庆. 肝移植治疗原发性肝癌的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(7): 527-529.]
- [3] McHugh PP, Gilbert J, Vera S, et al. Alpha-fetoprotein and tumor size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma [J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(1): 56-61.
- [4] Patel MS, Kohn R, Kratz JR, et al. The race to liver transplantation: a comparison of patients with and without hepatocellular carcinoma from listing to post-transplantation[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(6): 1001-1007.
- [5] Silva MF, Sapisochin G, Strasser SI, et al. Liver resection and transplantation offer similar 5-year survival for Child-Pugh-Turcotte A HCC-patients with a single nodule up to 5 cm: a multicenter, exploratory analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(4): 386-395.
- [6] Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(4): 416-427.
- [7] Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1968-1977.
- [8] Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Predictors of poor prognosis by recurrence patterns after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh classification A [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(137): 164-168.
- [9] Guo R, Feng X, Xiao S, et al. Short- and long-term outcomes of hepatectomy with or without radiofrequency-assist for the treatment of hepatocellular carcinomas: a retrospective comparative cohort study[J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(1): 65-72.
- [10] Kumaran V. Role of liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4 (Suppl 3): S97-S103.
- [11] Akoad ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(2): 381-399.
- [12] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):

- 693–699.
- [13] Ferreira MV, Chaib E, Nascimento MU, et al. Liver transplantation and expanded Milan criteria: does it really work? [J]. *Arq Gastroenterol*, 2012, 49(3): 189–194.
- [14] Zhou DH, Ji WM, Wang HM. Debate and progress in liver transplantation in the treatment for liver cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2012, 18(7): 481–484. [周丁华, 吉王明, 王虎明. 肝癌肝移植治疗的争论与进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(7): 481–484.]
- [15] Xu X, Lu D, Ling Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria [J]. *Gut*, 2015, 308513.
- [16] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 35–43.
- [17] Lei JY, Wang WT, Yan LN. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36): 6077–6083.
- [18] Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF expanded criteria based on preoperative imaging [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(11): 2587–2596.
- [19] Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences [J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1726–1732.
- [20] Audet M, Panaro F, Piardi T, et al. Are the Hangzhou Criteria adaptable to hepatocellular carcinoma patients for liver transplantation in western countries? [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(7): 822–823.
- [21] Fan ST. Selection of HCC patients for liver transplantation: the Milan criteria, Hangzhou criteria and beyond [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(3): 233–234.
- [22] Lee KW, Yi NJ, Suh KS. Section 5. Further expanding the criteria for HCC in living donor liver transplantation: when not to transplant: SNUH experience [J]. *Transplantation*, 2014, 97 Suppl 8: S20–S23.
- [23] Zheng WP, Zheng H, Zhu ZJ, et al. Clinical and pathological factors associated with recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2008, 35 (12): 664–667. [郑卫萍, 郑虹, 朱志军, 等. 影响肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的临床病理因素 [J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35 (12): 664–667.]
- [24] Ahn CS, Moon DB, Lee SG, et al. Survival differences between Milan criteria after down-staging and De novo Milan in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(129): 187–191.
- [25] Müller V, Förtsch T, Gündel M, et al. Long-term outcome of liver transplantation as treatment modality in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5): 1957–1960.
- [26] Ma K. Analysis of risk factors for tumor recurrence and prognosis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [D]. Shandong: Shandong University, 2014. [马凯. 肝细胞肝癌肝移植术后肿瘤复发和预后危险因素的探讨 [D]. 山东: 山东大学, 2014.]
- [27] Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, et al. Predictor of longterm survival after liver transplant at ion for hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(12): 2708–2716.
- [28] Chan SC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2013, 2(3–4): 338–344.
- [29] 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.
- [30] Li J. Research of prognosis and indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma [D]. Sichuan: Sichuan University, 2007. [李晋. 肝细胞癌肝移植预后研究及适应证的选择 [D]. 四川: 四川大学, 2007.]
- [31] Wong LL, Naugler WE, Schwartz J, et al. Impact of locoregional therapy and alpha-fetoprotein on outcomes in transplantation for liver cancer: a UNOS Region 6 pooled analysis [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(1): E72–E79.
- [32] Yang SH, Suh KS, Lee HW, et al. A revised scoring system utilizing serum alphafetoprotein levels to expand candidates for living donor transplantation in hepatocellular carcinoma [J]. *Surgery*, 2007, 141(5): 598–609.
- [33] Grāt M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, et al. Combination of morphologic criteria and α -fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence [J]. *World J Surg*, 2014, 38(10): 2698–2707.
- [34] Zhang Q, Shang L, Zang Y, et al. α -Fetoprotein is a potential survival predictor in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B selected for liver transplantation [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(5): 544–552.
- [35] Merli M, Nicolini G, Gentili F, et al. Predictive factors of outcome after liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Transpl Proc*, 2005, 37(6): 2535–2540.
- [36] Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database [J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 832–838.
- [37] Kwon CH, Kim DJ, Han YS, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? [J].

- Dig Dis, 2007, 25 (4): 313–319.
- [38] Xu X, Ke QH, Shao ZX, et al. The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(2): 385–388.
 - [39] Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival [J]. Gastroenterology, 2008, 134(5): 1342–1351.
 - [40] Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Transpl, 2005, 11(9): 1086–1092.
 - [41] Ciccirelli O, Lai Q, Goffette P, et al. Liver transplantation for hepatocellular cancer: UCL experience in 137 adult cirrhotic recipients. Alpha-fetoprotein level and locoregional treatment as refined selection criteria [J]. Transpl Int, 2012, 25(8): 867–875.
 - [42] Lai Q, Avolio AW, Manzia TM, et al. Combination of biological and morphological parameters for the selection of recipients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2012, 26(2): E125–E131.
 - [43] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for French Study Group Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria[J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 986–994.
 - [44] Lai Q, Avolio AW, Manzia TM, et al. Role of alpha-fetoprotein in selection of recipients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation: must we reconsider it? [J]. Int J Biol Markers, 2011, 26(3): 153–159.
 - [45] Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, et al. Alpha-fetoprotein > 1000 ng/ml as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria[J]. Liver Transpl, 2014, 20(8): 945–951.
 - [46] Molmenti PE, Marsh WJ, Dvorchik I, et al. Hepatobiliary malignancies. Primary hepatic malignant neoplasms [J]. Surg Clin North Am, 1999, 79(1): 43–57.
 - [47] Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification[J]. Cancer, 1987, 60(4): 810–819.
 - [48] Chen XR, Liang H, Li YL, et al. Relationship between the intratumor microvessel density and clinicopathological features in hepatocellular carcinoma [J]. Acta Academiae Medicinae Qingdao University, 2001, 37(2): 112–114. [陈心锐, 梁洪, 李元龙, 等. 肿瘤微血管密度与肝癌临床病理及预后的关系[J]. 青岛大学医学院学报, 2001, 37(2): 112–114.]
 - [49] Cai XR, Huang CY, Zhou HH, et al. Postoperative serum HBV DNA level evaluate the recurrence after radical resection for patients with HBV related hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Fujian Medical University, 2008, 42(5): 438–440. [蔡欣然, 黄长玉, 周浩辉, 等. HBsAg 阳性原发性肝癌根治术后血清 HBV DNA 水平对肝癌复发的影响[J]. 福建医科大学学报, 2008, 42(5): 438–440.]
 - [50] Gugenheim J, Brecht LC, Iannelli A, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma according to up-to-seven criteria[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(124): 799–806.
 - [51] Weng GA, Xing HW. The correlation of AFP with clinic pathological features and early recurrence of primary liver cancer [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2007, 16(22): 3135–3137. [翁国爱, 邢红卫. 甲胎蛋白与原发性肝癌临床病理特征及早期复发的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(22): 3135–3137.]
 - [52] Cong WM, Wu MC. Progress and prospect on the clinicopathological study of small hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2011, 17(5): 353–356. [丛文铭, 吴孟超. 小肝癌临床病理学研究进展与展望[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(5): 353–356.]
 - [53] Varona MA, Soriano A, Aguirre-Jaime A, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: accuracy of the alpha-fetoprotein model in a single-center experience[J]. Transplant Proc, 2015, 47(1): 84–89.
 - [54] Lai TS, Guo ZH, Su L, et al. Predictive value of MELD score for the evaluation of the outcome of patients undergone liver transplantation [J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2008, 20(6): 407–410. [赖添顺, 郭振辉, 苏磊, 等. MELD 评分对肝移植手术患者预后的预测[J]. 肝胆胰外科杂志, 2008, 20(6): 407–410.]
 - [55] Cao XW, Ji JS, Chen T, et al. Correlation between prognosis and histopathologic factors in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multivariate analysis[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2008, 29(9): 1086–1090. [曹晓伟, 季峻松, 陈婷, 等. 肝癌临床病理特征与肝移植术后预后的多因素相关分析[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(9): 1086–1090.]
 - [56] Yao HB, Xiao F, Huang G, et al. Multivariate prognostic factors analysis of radiofrequency ablation, surgical resection and live transplantation on patients with small hepatocellular carcinoma[J]. Military Medical Journal of South China, 2014, 28(5): 452–457. [姚红兵, 肖芳, 黄高, 等. 射频消融、肝切除和肝移植治疗小肝癌预后的多因素分析[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(5): 452–457.]