

· 专家论坛 ·

肝移植治疗结直肠癌肝转移的研究进展

黄忠晶 伍子奕 艾军华

【摘要】 结直肠癌是中国常见的恶性肿瘤之一，有研究显示超过50%的结直肠癌患者会发生转移，对于可切除的结直肠癌患者术后辅以系统治疗后有较好的5年生存率，然而对于不可切除的结直肠癌肝转移患者预后往往很差。尽管目前随着医疗的进步，如采取介入联合靶向和免疫治疗等多种方式治疗不可切除结直肠癌肝转移患者，但效果仍然不佳，因此部分临床研究人员将目光转移到了肝移植上。肝移植作为近年来兴起的治疗方式，有望改善不可切除结直肠癌肝转移患者的预后，本文就肝移植治疗不可切除结直肠癌肝转移这一方向做一论述，主要包括肝移植治疗结直肠癌肝转移的历史概况、近期结果、预后因素、适应标准、与系统治疗的关系以及肝源短缺和供者分配等问题，旨在为结直肠癌肝转移患者的肝移植治疗提供参考。

【关键词】 不可切除结直肠癌；肝转移；肝移植；分子标志物；供者短缺；供者分配；肝移植标准；侵袭性生物学行为

【中图分类号】 R617, R735 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 02-0004-06

Research progress in liver transplantation for colorectal liver metastasis Huang Zhongjing, Wu Ziyi, Ai Junhua. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China
Corresponding author: Ai Junhua, Email: aijh0001@163.com

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the common malignant tumors in China. Studies have shown that more than 50% of patients with colorectal cancer will experience metastasis. After systematic treatment, patients with resectable colorectal cancer could obtain favorable 5-year survival rate. However, patients with unresectable colorectal liver metastasis constantly obtain poor prognosis. In spite of the development of medical treatment, patients with unresectable colorectal liver metastasis can be treated by multiple approaches, such as interventional therapy combined with targeted therapy and immunotherapy, clinical efficacy is relatively low. Hence, clinicians divert extensive attention to liver transplantation. Liver transplantation, as an emerging treatment in recent years, is expected to improve clinical prognosis of patients with unresectable colorectal liver metastasis. In this article, research progress in liver transplantation for patients with unresectable colorectal liver metastasis was reviewed, mainly including the historical overview, recent results, prognostic factors, adaptation criteria, relationship with systemic treatment, liver source shortage and donor allocation, aiming to provide reference for liver transplantation for patients with colorectal liver metastasis.

【Key words】 Unresectable colorectal cancer; Liver metastasis; Liver transplantation; Molecular marker; Shortage of donor; Donor allocation; Liver transplantation criteria; Invasive biological behavior

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023188

基金项目：国家自然科学基金地区基金资助项目（81450045）

作者单位：330006 南昌，南昌大学第一附属医院普外科

作者简介：黄忠晶（ORCID 0009-0003-6397-6430），硕士研究生，Email: asd34780@163.com

通信作者：艾军华（ORCID 0000-0001-9254-2226），Email: aijh0001@163.com



作者简介:艾军华, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师。现任南昌大学第一附属医院普外科十一病区主任, 擅长肝胆胰脾外科疾病的微创治疗, 尤其是原发性肝癌、肝门部胆管癌等恶性肿瘤的手术治疗和肝内外胆管结石的微创治疗等。兼任中国医师协会器官移植医师分会青年委员、中国研究型医院学会快速康复外科分会青年委员、中国医药教育协会外科学分会委员和肝胆器械组常委、中国医疗保健国际交流促进会肝移植分会青年委员、江西省抗癌协会胆道肿瘤分会委员、江西省医学会外科学分会青年委员兼秘书、江西省抗癌协会胰腺癌分会委员。已在国内外核心期刊上发表学术论文 20 余篇, 承担省部级以上科研课题 5 项。

结直肠癌是全球第 3 位常见癌症, 也是癌症相关死亡的第 2 位常见原因^[1]。据有关资料统计, 2020 年我国新发的结直肠癌患者高达 56 万例, 死亡约 29 万例^[2]。肝脏作为结直肠癌的最常见转移部位, 超过 50% 的患者会发生肝转移^[3]。既往的治疗方式为新辅助治疗联合手术治疗和术后化学药物治疗(化疗), 在一项针对临床回顾性研究的荟萃分析显示, 在对结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)的联合治疗中发现, 约 67% 的患者出现复发, 约 56% 的患者死亡, 5 年生存率 < 50%^[4-5]。值得注意的是, 对于不可切除 CRLM 的患者, 即使采用系统抗肿瘤治疗, 患者的预后也极差, 5 年生存率 < 10%^[6]。因此亟需探索一种新的治疗方式治疗不可切除 CRLM 患者。肝移植作为近些年来新兴的治疗方式, 理论上能够实现真正的 R0 切除, 去除所有潜在的和未被发现的转移灶^[7], 这可能是未来治疗不可切除 CRLM 患者的一种更好的方式。本文就肝移植治疗不可切除 CRLM 这一方向展开阐述。

1 肝移植治疗 CRLM 的历史概况和近期结果

在 2000 年前, 有不少研究报道了肝移植治疗 CRLM 的临床试验, 然而在当时的结果不尽人意, 患者的 5 年生存率极低, 最高只有 21%, 因此在很长一段时间 CRLM 被认为是肝移植的禁忌证^[8-9]。随着手术技术和免疫抑制药的进步, 2013 年挪威奥斯陆大学发表了一项开放性、前瞻性临床试验(SECA-I)结果, 本次试验最终入选了 21 例患者, 入选标准为: (1) 原发性肿瘤根治性切除; (2) 通过胸部、腹部和盆腔 CT 和骨显像排除肝外转移; (3) 至少接受 6 周化疗; (4) 体能状态良好。结果显示, 肝移植受者的 1、3 和 5 年总生存率分别为 95%、68% 和 60%, 肝移植后转移复发的部位主要是肺^[10]。在此之后, 奥斯陆大学在此基础上再次开启了另一项

前瞻性临床试验(SECA-II)^[11], 本次的入选标准较之前更为严格, 新增了对化疗至少有 10% 的反应和从诊断到肝移植的时间 > 1 年。本次试验最终纳入 15 例患者, 中位随访时间为 36 个月, 肝移植受者的 1、3 和 5 年总生存率分别为 100%、83% 和 83%。与(SECA-I)试验类似的是, 主要的复发灶仍是肺部。尽管上述试验的样本量相对较少, 但其结果显示肝移植对 CRLM 的有效性。

2 肝移植治疗 CRLM 的预后因素、适应标准及其进展

在 SECA-I 试验中, 还进一步探索了影响 CRLM 患者的生存预后因素。在试验中发现可能与生存预后相关的因素包括病灶直径(最大肿瘤直径 ≥ 5.5 cm)、原发肿瘤切除后 < 2 年、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平升高(> 80 ng/mL)、肝移植时疾病进展, 除此之外还发现肝转移灶处正电子发射计算机断层显像仪(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)摄取量较高的患者总生存率较差。在之后更加严格的 SECA-II 试验中发现, 对比 SECA-I 试验, 在肝移植时奥斯陆评分较低、肝脏病变数量较少、病变灶较小、CEA 水平较低和 PET/CT¹⁸F-FDG 摄取量较低的患者 5 年生存率更高, 这表明更加严格的患者入选标准可能会提高患者的生存率。在近期挪威小组公布了 SECA-II 试验 D 组的结果, 与 SECA-II 试验 C 组的严格标准不同的是, SECA-II 试验 D 组纳入的是非肝移植标准^[12]。本次试验表明, 肿瘤位置、组织学分化和原发淋巴结状态也是影响 CRLM 患者生存预后的重要因素。目前, PE/CT 不仅能排除肝外转移, 也同时能对 CRLM 患者的生存和复发进行预测^[13], 有研究表明在接受多激酶抑制剂和化疗治疗的难治性 CRLM 患者中, PET/CT¹⁸F-FDG

摄取量比常见的临床因素具有更高的预后价值^[14]。既往有学者对 SECA 试验进行回顾发现, CRLM 患者肝移植术前¹⁸F-FDG PET/CT 下的肿瘤代谢体积和病灶糖酵解总量与术后 3、5 年的总生存率和无病生存率显著相关^[15]。上述研究表明, 在未来, 肝移植可能在严格挑选的 CRLM 患者中可实现长期生存^[1]。

然而在 SECA-I 试验中也发现, 21 例接受肝移植的患者中有 7 例患者出现肺转移, 其中 3 例手术治疗, 但在之后的 27 个月随访过程中, 7 例患者全部存活^[10]。SECA-II 试验也发现, 在接受肝移植治疗的 15 例患者中, 有 6 例患者出现肺部转移, 且这些肺部转移灶生长缓慢, 在切除肺转移灶后 4 年的生存率仍然高达 72.9%^[11]。此外, 有临床回顾性研究显示, 在纳入的结直肠癌患者中仅接受肺转移瘤切除术的患者 5 年生存率比接受肝和肺转移瘤切除术的患者长 (69% 比 43%)^[16]。一篇系统综述中报道了 476 例 IV 期结直肠癌患者的死亡原因, 死亡前最常见的转移部位是肝脏 (49%), 其次是其他腹腔内部位 (16%)、胸腔内部位 (11%)、脑 (7%) 和骨 (6%)^[17]。这些表明 CRLM 患者肝移植术后发生肺转移可能不会显著影响患者的生存。

值得注意的是, 尽管在 SECA-I 和 SECA-II 试验中肝移植术后出现肺转移能通过多次手术延长生存时间, 但如此高的复发率也对肝移植治疗不可切除 CRLM 产生挑战。在 SECA-I 试验中, 几乎所有的患者在 2 年内复发, 而在 SECA-II 试验中约 65% 的患者在 3 年内复发。有临床研究显示, 在纳入美国加州大学旧金山分校 (University of California at San Francisco, UCSF) 改良标准进行肝移植的不可切除的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者中, 5 年无复发生存率为 80%^[18]。此外, 也有多项研究显示因不可切除的 HCC 而进行肝移植的患者术后 10 年无复发生存率为 50%~70%^[19-20]。如此高的无复发生存率可能与不可切除的 HCC 肝移植有更加严格的人选标准有关。

为了进一步规范 CRLM 肝移植, 2021 年 7 月来自全球各地的专家及教授制定了一项国际 CRLM 肝移植指南, 指南提出目前选择 HCC 患者进行肝移植的标准是基于形态学, 而 CRLM 患者的选择和优先排序可能将基于生物学, 因此在 CRLM 肝移植前建议进行至少 6 个月的全身化疗以评估其是否有侵袭性生物学行为^[21]。此外, 预后相关分子标志物也是

CRLM 肝移植患者的一个新入选标准, KRAS 基因突变已被证实对结直肠癌总生存率和无复发生存率产生负面影响^[22], 但其在肝移植受者中的预后价值尚未得到明确证实, 因此对于 KRAS 基因突变患者, 如果没有其他有利的生物学因素, 行肝移植应当慎重考虑^[21]。此外大约有 8% 的患者有 BRAF 基因突变, 有研究表明非 V600 BRAF 突变型转移性结直肠癌患者的中位总生存期 (60.7 个月) 显著长于 V600 BRAF 突变型患者 (11.4 个月) 和 BRAF 野生型患者 (43.0 个月)^[23], 因此 BRAF 基因突变患者一般也不建议行肝移植。另外, 目前对微卫星高度不稳定和 DNA 错配修复缺陷的结直肠癌患者的免疫治疗取得了较大进展。有多项研究表示纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗治疗微卫星高度不稳定和 DNA 错配修复缺陷的转移性结直肠癌患者取得较好效果, 中位时间分别为 24.9 个月和 29.0 个月, 疾病控制率分别为 84% 和 81%, 完全缓解率均为 13%^[24-25]。考虑到对微卫星不稳定性高或 DNA 错配修复缺陷的转移性结直肠癌患者进行免疫治疗的显著疗效, 加上这些患者在肝移植后接受免疫治疗时移植有排斥反应风险, 因此目前建议将此类 CRLM 患者排除在肝移植之外^[21]。在对可切除 CRLM 患者进行术后基因检测发现, APC 和 PIK3CA 基因突变或 RAS、TP53 和 SMAD4 基因突变也是结直肠癌的不良预后因素之一^[26-27], 这些基因突变是否在肝移植治疗预后中也发挥同样的不良影响尚不清楚, 期待在未来进一步探索研究。

3 CRLM 肝移植与系统治疗

之前有研究显示约有 15% 的不可切除 CRLM 患者在接受全身化疗后转化为可切除状态^[28], 然而随着新医疗技术的不断改进, 化疗联合靶向、免疫和介入等治疗在 CRLM 患者中日益多见。一项多中心临床试验显示, 在 64 例 CRLM 患者接受肝动脉灌注化疗药物 [伊立替康 (180 mg/m²)、奥沙利铂 (85 mg/m²) 和 5-氟尿嘧啶 (2 800 mg/m²)] 和西妥昔单抗免疫治疗后^[29], 其中 19 例患者接受了 R0 或 R1 肝切除术 (占 29.7%), 客观缓解率为 40.6%, 中位总生存期为 25.5 个月。R0 或 R1 肝切除患者的中位总生存期为 35.2 个月, 4 年生存率为 37.4%。而在 SECA-I 和 SECA-II 试验中, 患者的 5 年总生存率在 60% 以上。与此同时也有研究表明即使在接受全身化疗后出现新转移灶, 后续再行肝移植, 其中位生存时间仍可

达 41 个月, 5 年生存率为 44%^[30]。另有一项临床多中心、非随机 CRLM 肝移植前瞻性试验 (COLT 试验) 与三联化疗联合抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 治疗的 III 期临床试验 (TRIPLETE 试验) 中匹配的患者进行比较^[31], 结果发现, COLT 试验中患者 5 年生存率比 TRIPLETE 试验高 40% (70% 比 30%)。表明肝移植治疗比目前最新的系统治疗具有更大的生存获益优势。

4 CRLM 肝移植相关的肝源短缺及供者分配等问题

当前, 由于各种原因导致的终末期肝病成为全世界第 12 位死亡原因^[32]。目前, 肝移植是终末期肝病患者的唯一治疗手段^[33], 然而不断增长的供肝需求远远超过了可用的供者数量, 导致了供者和受者数量之间的巨大差异^[34]。活体肝移植能有效地使终末期肝病获益^[3, 35-36]。在供肝短缺的国家, 可以在高水平移植中心开展活体肝移植, 或使用边缘供肝^[37]。此外, 有部分研究表明采用一些扩大供者库的新技术 (如使用体外机械灌注技术来恢复不可移植的肝脏, 以及使用延迟全肝切除术进行供肝获取和部分肝段的劈离式肝移植等) 也可以部分缓解供肝短缺现状^[37-38]。

更为重要的是, 基于目前 CRLM 肝移植较高的复发率, 是否值得将紧缺的肝源用于 CRLM 的患者? 目前大多数国家都遵循基于终末期肝病模型评分的“病情优先”方法, 将患有 HCC 或肝门周围胆管癌等的患者列入肝移植等待名单, 相比之下 CRLM 肝移植较为少见^[39]。为了进一步探索中国转移性肝癌肝移植的临床效果, 最近全国 28 个肝脏移植中心计划开展一项多中心转移性肝癌临床试验, 其中就包括 CRLM 的临床试验^[40]。期待能够建立符合中国国情的 CRLM 肝移植标准。

5 小 结

目前 CRLM 肝移植有一定的临床效果, 但是与 HCC 肝移植相比仍有许多不足之处。目前新的国际 CRLM 肝移植指南进一步增加了新的入选标准, 尤其是将患者的生物学行为和分子预后纳入患者的选择中。在经过筛选后的 CRLM 肝移植患者中已取得较好疗效, 在未来 CRLM 可能会成为肝移植的标准指征。此外器官分配也是目前的一大难点, 除了器官供

者短缺之外, CRLM 肝移植的 5 年生存率低于不可切除 HCC 肝移植也是原因之一。期待在提出了新的入选标准后, 未来进行更多的临床试验来探索 CRLM 肝移植的疗效。

参考文献:

- [1] ROS J, SALVA F, DOPAZO C, et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it?[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(10): 1797-1806. DOI: 10.1038/s41416-023-02213-1.
- [2] 周家铭, 邬小凤, 吴远辉, 等. 结直肠癌死亡患者的肿瘤转移部位、发生率及预后[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(2): 289-296. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0215.
- [3] ZHOU JM, WU XF, WU YH, et al. Metastatic site, incidence and prognosis of death patients with colorectal cancer[J]. *J Sun Yat-sen Univ(Med Sci)*, 2022, 43(2): 289-296. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0215.
- [3] HERNANDEZ-ALEJANDRO R, RUFFOLO LI, SASAKI K, et al. Recipient and donor outcomes after living-donor liver transplant for unresectable colorectal liver metastases[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(6): 524-530. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0300.
- [4] ECKER BL, LEE J, SAADAT LV, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1332-1342. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00506-X.
- [5] 韩鑫, 丁元, 孙忠权, 等. 肝移植在结直肠癌肝转移中的价值[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 16-22. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.003.
- [5] HAN X, DING Y, SUN ZQ, et al. Value of liver transplantation for colorectal cancer liver metastases[J]. *J Pract Oncol*, 2022, 37(1): 16-22. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.003.
- [6] MASI G, VASILE E, LOUPAKIS F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(1): 21-30. DOI: 10.1093/jnci/djq456.
- [7] MASPERO M, SPOSITO C, VIRDIS M, et al. Liver transplantation for hepatic metastases from colorectal cancer: current knowledge and open issues[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 345. DOI: 10.3390/cancers15020345.
- [8] MÜHLBACHER F, HUK I, STEININGER R, et al. Is

- orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? [J]. *Transplant Proc*, 1991, 23(1 Pt 2): 1567-1568.
- [9] PENN I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver [J]. *Surgery*, 1991, 110(4): 726-735.
- [10] HAGNESS M, FOSS A, LINE PD, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 800-806. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182823957.
- [11] DUELAND S, SYVERSVEEN T, SOLHEIM JM, et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only colorectal metastases [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(2): 212-218. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003404.
- [12] SMEDMAN TM, LINE PD, HAGNESS M, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases in patients and donors with extended criteria (SECA-II arm D study) [J]. *BJS Open*, 2020, 4(3): 467-477. DOI: 10.1002/bjs5.50278.
- [13] DUELAND S, SMEDMAN TM, GRUT H, et al. PET-uptake in liver metastases as method to predict tumor biological behavior in patients transplanted for colorectal liver metastases developing lung recurrence [J]. *Cancers*, 2022, 14(20): 5042. DOI: 10.3390/cancers14205042.
- [14] WOFF E, HENDLISZ A, AMEYE L, et al. Validation of metabolically active tumor volume and total lesion glycolysis as ¹⁸F-FDG PET/CT-derived prognostic biomarkers in chemorefractory metastatic colorectal cancer [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(2): 178-184. DOI: 10.2967/jnumed.118.210161.
- [15] GRUT H, DUELAND S, LINE PD, et al. The prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT prior to liver transplantation for nonresectable colorectal liver metastases [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2018, 45(2): 218-225. DOI: 10.1007/s00259-017-3843-9.
- [16] HATTORI N, KANEMITSU Y, KOMORI K, et al. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs [J]. *World J Surg*, 2013, 37(6): 1315-1321. DOI: 10.1007/s00268-013-1954-4.
- [17] STEWART CL, WARNER S, ITO K, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. when does it palliate, prolong survival, and potentially cure? [J]. *Curr Probl Surg*, 2018, 55(9): 330-379. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004.
- [18] VIBERT E, SCHWARTZ M, OLTHOFF KM. Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 262-276. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.017.
- [19] ADAM R, KARAM V, CAILLIEZ V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2018, 31(12): 1293-1317. DOI: 10.1111/tri.13358.
- [20] PINNA AD, TIAN Y, MAZZAFERRO V, et al. Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5): 868-875. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002889.
- [21] 司马学琴, 苏延停, 曾智. 二代测序检测结直肠癌 KRAS 和 BRAF 基因突变与预后的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(21): 2670-2675. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.21.007.
- SIMA XQ, SU YT, ZENG Z. The relationship between KRAS and BRAF gene mutations and prognosis in colorectal cancer detected by next-generation sequencing [J]. *J Pract Med*, 2022, 38(21): 2670-2675. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.21.007.
- [22] AZIZ H, SHARIF S, GRIBOVSKAJA-RUPP I, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(4): 595-597. DOI: 10.21037/hbsn-23-270.
- [23] JONES JC, RENFRO LA, AL-SHAMS HO, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2624-2630. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.4394.
- [24] ANDRÉ T, LONARDI S, WONG KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1052-1060. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.008.
- [25] LENZ HJ, VAN CUTSEM E, LUISA LIMON M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 161-170. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- [26] KAWAGUCHI Y, KOPETZ S, NEWHOOK TE, et al. Mutation status of RAS, TP53, and SMAD4 is superior to mutation status of RAS alone for predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases [J]. *Clin*

- Cancer Res, 2019, 25(19): 5843-5851. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0863.
- [27] YAMASHITA S, CHUN YS, KOPETZ SE, et al. APC and PIK3CA mutational cooperativity predicts pathologic response and survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastases[J]. Ann Surg, 2020, 272(6): 1080-1085. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002245.
- [28] PAK LM, KEMENY NE, CAPANU M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: long term results and curative potential[J]. J Surg Oncol, 2018, 117(4): 634-643. DOI: 10.1002/jso.24898.
- [29] LÉVI F A, BOIGE V, HEBBAR M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV[J]. Ann Oncol, 2016, 27(2): 267-274. DOI: 10.1093/annonc/mdv548.
- [30] DUELAND S, HAGNESS M, LINE PD, et al. Is liver transplantation an option in colorectal cancer patients with nonresectable liver metastases and progression on all lines of standard chemotherapy?[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(7): 2195-2200. DOI: 10.1245/s10434-014-4137-0.
- [31] SPOSITO C, PIETRANTONIO F, MASPERO M, et al. Improving outcome of selected patients with non-resectable hepatic metastases from colorectal cancer with liver transplantation: a prospective parallel trial (COLT trial)[J]. Clin Colorectal Cancer, 2023, 22(2): 250-255. DOI: 10.1016/j.clcc.2023.01.003.
- [32] ELSHEIKH M, EL SABAGH A, MOHAMED IB, et al. Frailty in end-stage liver disease: understanding pathophysiology, tools for assessment, and strategies for management[J]. World J Gastroenterol, 2022, 29(46): 6028-6048. DOI: 10.3748/wjg.v29.i46.6028.
- [33] MITTAL S, BHARDWAJ M, SHEKHRAJKA P, et al. An overview of unresolved issues in the perioperative management of liver transplant patients[J]. Korean J Transplant, 2023, 37(4): 221-228. DOI: 10.4285/kjt.23.0061.
- [34] TEN DAM MJM, FREDERIX GWJ, TEN HAM RMT, et al. Toward transplantation of liver organoids: from biology and ethics to cost-effective therapy[J]. Transplantation, 2023, 107(8): 1706-1717. DOI: 10.1097/TP.0000000000004520.
- [35] ELKOMOS BE, ABDO M, MAMDOUH R, et al. Can living donor liver transplantation provide similar outcomes to deceased-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma? a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2023, 17(1): 18-37. DOI: 10.1007/s12072-022-10435-3.
- [36] JACKSON WE, MALAMON JS, KAPLAN B, et al. Survival benefit of living-donor liver transplant[J]. JAMA Surg, 2022, 157(10): 926-932. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.3327.
- [37] RAI A S, NETO JS. Living donor liver transplantation: 35 years of saving lives[J]. Lancet, 2024, 403(10427): 614-615. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01889-5.
- [38] 朱建军, 罗毅, 夏雷, 等. 劈离式肝移植质量控制标准[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(2): 224-227. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2021.8013.
ZHU JJ, LUO Y, XIA L, et al. Quality control standards for split liver transplantation[J]. Med J Wuhan Univ, 2021, 42(2): 224-227. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2021.8013.
- [39] KUBAL C, MIHAYLOV P, HOLDEN J. Oncologic indications of liver transplantation and deceased donor liver allocation in the United States[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2021, 26(2): 168-175. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000866.
- [40] 滕飞, 宋少华, 傅志仁. 2023 中国转移性肝癌肝移植多中心合作项目研讨会会议纪要[J]. 器官移植, 2023, 14(4): 619-622. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.021.
TENG F, SONG SH, FU ZR. Minutes of seminar on 2023 multi-center cooperation project of liver transplantation for metastatic liver cancer in China[J]. Organ Transplant, 2023, 14(4): 619-622. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.021.

(收稿日期: 2023-10-29)

(本文编辑: 林佳美 鄢加佳)