

· 述评 ·

## 肝癌肝移植术后肿瘤复发转移诊治新进展

李文磊 栗光明

**【摘要】** 肝癌是目前最常见的原发性肝脏恶性肿瘤，据统计数据显示，我国每年有30万例以上患者死于肝癌，约占全世界肝癌死亡总例数的50%。肝移植是治疗肝癌的重要手段之一，然而，术后肝癌复发转移影响着患者的长期生存状况。肝癌肝移植术后使用预后评分模型评估复发风险，对受者规律随访、密切监测，制定个体化、低剂量、联合用药的免疫抑制方案，规范抗病毒治疗均有益于降低复发风险。一旦明确复发转移，综合手术切除、局部治疗以及系统治疗的综合性治疗有助于控制疾病进展，延长生存时间。本文聚焦肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的防治新进展，以期为未来临床实践和科研探索提供参考和借鉴。

**【关键词】** 肝癌；肝移植；复发；转移；免疫抑制；肿瘤预后；甲胎蛋白；乙型病毒性肝炎

**【中图分类号】** R617, R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0004-06

**New advances in the diagnosis and treatment of tumor recurrence and metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma** Li Wenlei, Li Guangming. General Surgery Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Li Guangming, Email: liguangming@ccmu.edu.cn

**【 Abstract 】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is currently the most common primary malignant tumor of liver. According to the statistic data, more than 300 000 patients die of HCC in China each year, accounting for approximately 50% of the total number of HCC deaths worldwide. Liver transplantation is one of the important methods for treating HCC. However, postoperative recurrence and metastasis of HCC affect the long-term survival of patients. The use of prognostic scoring models to assess the risk of recurrence after liver transplantation for HCC, regular follow-up and close monitoring of recipients, individualized, low-dose and combined immunosuppressive regimens and standardized antiviral therapy are all beneficial for reducing the risk of recurrence. Once recurrence and metastasis are confirmed, comprehensive treatment combining surgical resection, local treatment and systemic treatment is helpful in controlling disease progression and prolonging survival time. This article focuses on the new progress in the prevention and treatment of tumor recurrence and metastasis after liver transplantation for HCC, with the aim of providing reference and inspiration for future clinical practice and scientific research.

**【 Key words 】** Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Recurrence; Metastasis; Immunosuppression; Tumor prognosis; Alpha-fetoprotein; Hepatitis B virus

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025045

基金项目: 国家科技重大专项 (2023ZD0502405)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院普外中心

作者简介: 李文磊 (ORCID 0009-0008-6668-363X), 博士, 主治医师, 研究方向为肝癌肝移植靶向免疫治疗后的免疫微环境变化,

Email: wenleilee@sina.com

通信作者: 栗光明 (ORCID 0000-0003-3856-5667), Email: liguangming@ccmu.edu.cn



**作者简介:** 栗光明, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 首都医科大学附属北京佑安医院普外中心主任, 肝移植中心主任, 重症医学科主任, 首都医科大学普外学系副主任, 首都医科大学肝癌诊疗中心常务副主任。兼任中华医学会器官移植学分会全国委员兼副秘书长、中华医学会器官移植学分会第九届委员会质控学组委员、中华医学会器官移植学分会感染学组委员、中华医学会外科学分会手术学组委员、中国医促会肝移植分会副主任委员、中国医师协会肝癌专业委员会常务委员、中国医师协会外科医师分会MDT专委会常务委员、中国医师协会器官移植学分会全国委员、中国医师协会外科医师分会肝脏外科专家工作组专家委员、中国器官移植发展基金会专家委员会委员、中国肝移植注册中心科学委员会委员、北京卫健委肝移植专家质控组组长、北京医学会外科学分会肝脏学组副组长、北京医学会器官移植学分会委员、北京医学会肿瘤学分会委员等学术任职。

肝癌是目前最常见的原发性肝脏恶性肿瘤, 据统计数据显示, 我国每年有30万例以上患者死于肝癌, 约占全世界肝癌死亡总例数的50%。肝移植是治疗肝癌的有效手段之一<sup>[1-2]</sup>, 据中国肝移植注册中心统计数据显示, 2021年至2023年国内肝移植总数约平均6200例/年, 其中肝癌肝移植占比约为31.4%。即使执行最严格的米兰标准, 肝癌肝移植术后5年肿瘤复发率也达4.3%<sup>[3]</sup>。随着降期手段的丰富和肝癌肝移植标准的扩大, 术后肿瘤复发率的升高不可避免。目前, 文献报道肝癌肝移植术后5年肿瘤复发率达20.0%~57.8%, 常见复发部位依次为肺(37.2%~55.7%)、移植肝(37.8%~47.9%)、腹腔(27.3%~37.7%)和骨(22.3%~25.5%), 肿瘤复发后受者中位生存时间仅为10.6~12.2个月<sup>[3-8]</sup>。因此, 肿瘤复发

转移的防治极其重要。本文重点阐述了当前肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的防治进展, 以期为将来临床实践与科研探索提供参考和借鉴。

## 1 肝癌肝移植的术后随访监测

目前的文献报道和专家共识均支持术后规律随访、早诊早治有助于改善患者的生存获益<sup>[9-11]</sup>。美国肝病研究学会指南推荐使用移植后肿瘤复发风险评估(risk estimation of tumor recurrence after transplant, RETREAT)预后评分模型评估患者5年复发风险, 同时指导积极主动的随访监测<sup>[12-13]</sup>。此外, 还有多种肝癌肝移植术后肿瘤复发预后风险评估模型, 详见表1<sup>[12,14-16]</sup>, 这些评分模型的建立可以为术后随访策略的制定提供指导和帮助。肝癌的形态学特征(肿瘤

表1 肝癌肝移植术后肿瘤复发预后风险评估模型

Table 1 Tumor recurrence prognostic risk score model after liver transplantation for hepatocellular carcinoma

风险模型	研究背景	目标人群	排除标准	纳入变量	结果	AUC <sup>①</sup>
RETREAT (2017) <sup>[12]</sup>	多中心, 美国, 2002年至2012年	成人, 符合米兰标准	偶发肝癌或降期后至米兰标准	AFP <sup>②</sup> 、病肝活性肿瘤数量和大小、血管侵犯	5年复发率: 0分, 2.9% (95% CI <sup>③</sup> 0~5.6%); ≥5分, 75.2% (95% CI 56.7%~85.8%)	0.77 (95% CI 0.71~0.82)
AFP (2012) <sup>[14]</sup>	多中心, 法国, 1988年至2001年	成人, 确诊肝癌, 首次肝移植	术后90 d内死亡, 术前影像静脉受侵, 偶发肝癌	AFP、最大肿瘤大小、肿瘤数量	5年复发率: ≤0.7分, 13.2%; >0.7分, 45.3%	0.70 (95% CI 0.63~0.76)
TRAIN (2016) <sup>[15]</sup>	多中心, 意大利, 2000年至2012年	成人, 确诊肝癌, 移植前接受局部治疗	符合米兰标准或低至UCSF <sup>④</sup> 标准	AFP、局部治疗反应、NLR <sup>⑤</sup> 、等待时间	5年复发率(符合米兰标准): <1.0分, 8.4%; ≥1.0分, 35.7%	0.58 (95% CI 0.37~0.79)
MORAL (2017) <sup>[16]</sup>	单中心, 美国, 2001年至2012年	成人, 肝癌肝移植	术后90 d内死亡, 术前脓毒症、使用糖皮质激素, 缺失术前白细胞计数分类和AFP, 病肝未见肿瘤, HIV <sup>⑥</sup> 阳性	AFP、NLR、肿瘤分化级别、血管侵犯、最大肿瘤大小、肿瘤数量	5年复发率: 0~2分, 97.4%; 3~6分, 75.1%; 7~10分, 49.9%; >10分, 22.1%	0.83 (95% CI 0.73~0.92)

注: ①AUC为曲线下面积; ②AFP为甲胎蛋白; ③CI为可信区间; ④UCSF为加州大学旧金山分校; ⑤NLR为中性粒细胞/淋巴细胞比值; ⑥HIV为人类免疫缺陷病毒。

大小和数量等)、大血管和微血管侵犯、组织学分级以及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导的蛋白(protein induced by vitamin K absence or antagonist, PIVKA)-II 等肿瘤标志物,均可作为预测肿瘤预后的重要指标,也是制定个体化防治方案的重要参考<sup>[17-18]</sup>。然而,尽管已经明确肿瘤复发的众多危险因素并建立多种预后模型,却较少直接指导临床实践。目前尚无统一标准依据复发危险因素和预后评分模型建立,指导肝癌肝移植术后肿瘤复发的随访监测频次和持续时间<sup>[19-21]</sup>。

60% 的肝癌肝移植肿瘤复发出现在术后 2 年内,早期复发常伴随肝外转移,提示预后不佳<sup>[22-23]</sup>。最近 1 项研究显示以下几种情况的中位复发时间分别为 20.6 个月(肝内单发)、9.6 个月(肝内多发)、11.1 个月(肝外单发)、21.4 个月(肺转移单发)<sup>[24]</sup>。晚期复发(超过 2 年)提示肿瘤生物学相对较好,对局部治疗反应性较好<sup>[25]</sup>。考虑到早期复发患者比例较高且预后较差,目前的研究结果均支持术后 2 年内需加强随访。鉴于肿瘤复发的常见部位,超声、胸腹部 CT/MRI 等影像学检查可常规用于术后随访监测。结合受者具体情况,选择性进行正电子发射计算机断层显像仪(position emission tomography and computed tomography, PET/CT)或骨扫描检查。普遍的随访策略是术后第 1 年每 3~4 个月进行 1 次影像学检查,术后第 2 年调整为半年 1 次,第 3~5 年可延长至每 6~12 个月进行 1 次,对于高危复发受者监测需更严密,建议术后 5 年内每 3~6 个月进行 1 次<sup>[26]</sup>。此外,应重视血清肿瘤标志物(AFP、PIVKA-II 等)的动态监测,血清肿瘤标志物水平的升高与肝癌复发密切相关<sup>[26]</sup>。AFP 是肿瘤复发的有效预测指标,复发时 AFP $\geq$ 100 ng/mL 与较短的总体生存时间密切相关<sup>[24]</sup>。总体来看,不同移植中心在随访计划、方式、频次、持续时间等方面均遵循各自常规<sup>[26]</sup>,无统一规范,未来可依据受者风险分层预后评分模型预测复发风险,制定标准化和个体化的随访策略。

## 2 免疫抑制与肿瘤复发的相互影响

免疫抑制状态降低了免疫系统的防御功能,导致肝癌肝移植术后肿瘤复发风险增加,免疫抑制不足则可能出现排斥反应。目前尚无兼顾免疫耐受和预防复发的统一管理方案和监测手段。对于肝癌肝移植受者,个体化低剂量的联合免疫抑制策略成为首选。以他克莫司、环孢素为代表的钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)是肝癌肝移植术后肿瘤

复发的独立危险因素<sup>[27]</sup>。无糖皮质激素方案或早期快速撤除糖皮质激素是绝大部分移植中心遵循的降低受者复发风险的管理准则。以西罗莫司和依维莫司为代表的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂可通过抑制细胞增殖和血管生成发挥抗肿瘤作用,其临床应用价值在众多研究中得到肯定<sup>[28]</sup>。多个队列研究证实相较于 CNI, mTOR 抑制剂可降低肝癌肝移植术后肿瘤复发风险、延长复发后生存时间<sup>[29-30]</sup>。一项 2020 年发表的研究结果显示与他克莫司为基础的免疫抑制方案比较,西罗莫司可延长肿瘤复发后 2 年内的总体生存时间<sup>[30]</sup>。然而,著名的国际多中心随机对照试验 SILVER 结果显示与不包含 mTOR 抑制剂的免疫抑制方案相比,以西罗莫司为基础的免疫抑制方案在受者总体生存时间和无复发生存时间方面无显著差别<sup>[31]</sup>。另一项研究结果显示移植术后 9 个月以上发现肿瘤复发,在复发后 3 个月内使用依维莫司可延长总体生存时间<sup>[24]</sup>。一旦明确肿瘤复发,需重新审视当前免疫抑制方案,在移植肝功能稳定前提下降低免疫抑制强度(甚至停药),减少 CNI 药物剂量,联合用药或完全转换为 mTOR 抑制剂<sup>[32]</sup>。国际肝移植协会推荐肝癌肝移植受者术后 CNI 药物谷浓度:他克莫司 $<$ 10 ng/mL,环孢素 $<$ 300 ng/mL,同时需注意监测移植植物功能及药物毒性<sup>[32]</sup>。

## 3 抗病毒治疗的必要性

我国 90% 以上的肝癌肝移植受者为乙型病毒性肝炎(乙肝)相关性肝癌。肝移植术前高病毒载量以及肝癌肝移植术后乙肝复发的受者,肿瘤复发风险增加。乙肝相关性肝癌肝移植受者术前、术后均应长期和规范化抗病毒治疗,这有助于降低肝移植术后乙肝和肿瘤的复发率,提高受者长期存活率<sup>[33-34]</sup>。恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯等核苷(酸)类似物可强效抑制病毒复制,改善肝脏炎症,显著降低肝癌发生率,是目前推荐的首选抗病毒药物<sup>[35]</sup>。肝移植中无肝期应用乙肝免疫球蛋白可中和乙肝抗原,增强抗病毒效果。肝移植术后首选抗病毒(预防乙肝复发)治疗方案为核苷(酸)类似物联合低剂量乙肝免疫球蛋白效果可靠<sup>[36]</sup>。据中国肝移植注册中心统计数据显示,近年来我国成人肝移植中乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)阳性供肝比例 $>$ 20%。因此,非乙肝相关肝移植受者存在自身抗-HBc 阳性或接受抗-HBc 阳性供肝,可导致肝移植后新发乙肝甚至肝癌。对于这部分受者,我中心目前采取的策略是建议患者术后服用核苷(酸)类似物,降低乙肝感染

风险。肝移植术后恩替卡韦单药治疗已被证实可有效预防新发乙肝<sup>[37]</sup>，但这类受者的核苷（酸）类似物使用时间目前尚无定论。

#### 4 肝癌肝移植肿瘤复发后的治疗

肝癌肝移植术后肿瘤复发可表现为单发或多发，这两种复发形式在治疗方式上大不相同<sup>[38]</sup>。研究显示与姑息性或最佳支持治疗相比，根治性治疗预后更佳<sup>[39]</sup>。尽管大多数研究均支持积极的手术和非手术的联合治疗可提高远期存活率，但在具体的标准化治疗方面尚无统一标准<sup>[40]</sup>。目前尚无独立的肝癌肝移植术后肿瘤复发分期方法，单发还是多发、肝内还是肝外，复发形式决定了局部治疗还是全身治疗以及综合性治疗方案的制定。对于可切除的复发病灶，无论是肝内还是肝外，手术切除是首选治疗方案<sup>[41]</sup>。当复发或转移为多病灶时，如无法进行手术切除，应个体化选择肝动脉栓塞化疗，局部消融、立体定向体部放疗、钇-90 微球肝动脉放射栓塞、分子靶向药物、系统性化疗（或局部灌注化疗）等治疗方案，以延长生存时间<sup>[42-43]</sup>。肝癌肝移植术后肿瘤复发应用免疫检查点抑制剂治疗的报道越来越多，但鉴于其可导致严重的甚至致命性的急性排斥反应，建议复发受者权衡利弊、谨慎使用<sup>[44]</sup>。国内外多项研究结果显示，移植肝程序性细胞死亡蛋白配体 1（programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1）表达阳性的受者，免疫治疗后发生排斥反应的风险显著增加<sup>[45-47]</sup>。未来尚需开展更多高质量临床研究以预测或识别肝癌肝移植术后肿瘤复发免疫治疗的高风险特征人群。

#### 5 小结与展望

既往临床试验将移植受者排除在外<sup>[48]</sup>，目前针对肝癌肝移植术后肿瘤复发的众多治疗方法均遵循非移植肝癌的治疗模式<sup>[49]</sup>。晚期肝癌获批的药物组合已展现出一定的临床疗效，但尚未应用于肝癌肝移植术后肿瘤复发人群。预防肿瘤复发、进展和排斥反应、移植失功方面存在微妙的平衡，如何管理好这部分特殊人群（免疫抑制）极具挑战性。大量研究聚焦于肝癌肝移植术后肿瘤复发的危险因素和预测因素，但缺乏管理方法和临床应用的相关研究。许多个案报道、系列报道以及回顾性研究证据级别较低，这些研究受混杂因素的影响难以得出有价值的临床应用结论，使得未来开展肝癌肝移植术后肿瘤复发防治、诊疗的临床试验成为迫切需求。目前有些研究已经在国

内几家大型移植中心积极开展，例如广州中山大学开展的评估卡瑞利珠单抗治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发安全性及有效性的前瞻性研究（研究编号：NCT04564313）、上海中山医院开展的评估程序性细胞死亡蛋白（programmed cell death protein 1, PD-1）抑制剂治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发安全性和有效性的前瞻性研究（研究编号：NCT03966209）、上海仁济医院开展的评价仑伐替尼治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发安全性和有效性的单臂、开放标签、单中心研究（研究编号：NCT04237740）等。

肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的防治任重道远。如何更加精准识别肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的高危人群？针对不同复发风险的受者群体，什么样的随访管理模式是安全、高效的？是否该建立移植术后肝癌复发独立分期方法并指导具体治疗方式的选择？靶向免疫时代下最优的免疫抑制方案该如何制定？太多的问题等待我们去解答。期待更多大样本、多中心、前瞻性、高质量的临床研究能够助力提高肝癌肝移植术后肿瘤复发转移防治工作。

#### 参考文献:

- [1] HE X, XU S, TANG L, et al. Insights into the history and tendency of liver transplantation for liver cancer: a bibliometric-based visual analysis[J]. *Int J Surg*, 2023; 406-418. DOI:10.1097/js9.0000000000000806.
- [2] LIU H, SETHI V, LI X, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a narrative review and a glimpse into the future[J]. *Semin Liver Dis*, 2024, 44(1): 79-98. DOI: 10.1055/a-2242-7543.
- [3] 阳彤辉, 杨泓钊, 谢坤林, 等. 靶向时代下超米兰标准肝癌肝移植研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(10): 1192-1198,1200. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.10.22.
- [4] YANG T H, YANG H Z, XIE K L, et al. Advances in liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria in the era of targeted and immunotherapy[J]. *Chin Prac Surg*, 2024, 44(10): 1192-1198,1200. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.10.22.
- [5] SINGAL A G, KUDO M, BRUIX J. Breakthroughs in hepatocellular carcinoma therapies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2135-2149. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.039.
- [6] XU S L, ZHANG Y C, WANG G Y, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(6): 674-681. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.03.006.
- [7] FUSTER-ANGLADA C, MAURO E, FERRER-FÀBREGA J, et al. Histological predictors of aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(6): 995-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.018.
- [7] JONATHAN LI P, SHAH S, MEHTA N. Recent

- advances in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(9): 1153-1162. DOI: 10.1007/s11864-024-01247-8.
- [8] SAPISOCHIN G, GOLDARACENA N, ASTETE S, et al. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American series[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7): 2286-2294. DOI: 10.1245/s10434-014-4273-6.
- [9] HE Y, LUO L, SHAN R, et al. Development and validation of a nomogram for predicting postoperative early relapse and survival in hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 22(1): e237069. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7069.
- [10] RAJENDRAN L, IVANICS T, CLAASEN M P, et al. The management of post-transplantation recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(1): 1-16. DOI: 10.3350/cmh.2021.0217.
- [11] ZHANG X, CHEN C, WANG Y, et al. Recurrence risk prediction models for hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(11): 2272-2280. DOI: 10.1111/jgh.16693.
- [12] MEHTA N, HEIMBACH J, HARNOIS D M, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 493-500. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
- [13] MARRERO J A, KULIK L M, SIRLIN C B, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 723-750. DOI: 10.1002/hep.29913.
- [14] DUVOUX C, ROUDOT-THORAVAL F, DECAENS T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 986-994. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
- [15] LAI Q, NICOLINI D, INOSTROZA NUNEZ M, et al. A novel prognostic index in patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplantation: time-radiological-response-alpha-fetoprotein-inflammation (TRAIN) score[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(5): 787-796. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001881.
- [16] HALAZUN K J, NAJJAR M, ABDELMESSIH R M, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 557-564. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001966.
- [17] GANESAN P, KULIK L M. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(1): 85-102. DOI: 10.1016/j.cld.2022.08.004.
- [18] 袁振刚, 叶胜龙. 肝细胞癌系统治疗策略: 现状和前景[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(6): 565-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240412-00200.
- YUAN Z G, YE S L. Systemic treatment strategies for hepatocellular carcinoma: status and prospects[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(6): 565-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240412-00200.
- [19] TRAN B V, MORIS D, MARKOVIC D, et al. Development and validation of a REcurrent Liver cAncer Prediction ScorE (RELAPSE) following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of the US multicenter HCC transplant consortium[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(7): 683-697. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000145.
- [20] QU W F, TIAN M X, LU H W, et al. Development of a deep pathomics score for predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(4): 927-941. DOI: 10.1007/s12072-023-10511-2.
- [21] PANG L, XU L B, WU W R. Downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: current advances in selection criteria and therapeutic options[J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(6): 1396-1405. DOI: 10.1016/j.transproceed.2024.05.041.
- [22] NG K T, LIU J, YEUNG O W, et al. Post-transplant inflammatory cytokine signature adds value for predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(6): 1596-1609. DOI: 10.1007/s12072-023-10566-1.
- [23] PARENTE A, CHO H D, KIM K H, et al. Association between hepatocellular carcinoma recurrence and graft size in living donor liver transplantation: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6224. DOI: 10.3390/ijms24076224.
- [24] KIM M, RHU J, CHOI G S, et al. Risk factors for poor survival after recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2021, 101(1): 28-36. DOI: 10.4174/astr.2021.101.1.28.
- [25] NEVOLA R, RUOCCO R, CRISCUOLO L, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(8): 1243-1260. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1243.
- [26] HOANG T P T, SCHINDLER P, BÖRNER N, et al. Imaging-derived biomarkers integrated with clinical and laboratory values predict recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 2277-2289. DOI: 10.2147/jhc.s431503.
- [27] ALSHAHRANI A A, HA S M, HWANG S, et al. Clinical features and surveillance of very late hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23: 659-665. DOI: 10.12659/AOT.910598.
- [28] 郑于剑, 汪邵平, 陈建雄, 等. 肝癌肝移植术后肿瘤复发的评估与管理[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2022, 10(6): 563-567. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.06.019.
- ZHENG Y J, WANG S P, CHEN J X, et al. Evaluation and management of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2022, 10(6): 563-567. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.06.019.
- [29] AU K P, CHOK K S H. Mammalian target of rapamycin inhibitors after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence: is it too late?[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2020, 12(4): 149-158. DOI: 10.4240/wjgs.v12.i4.149.
- [30] JENG K S, CHANG C F, SHEEN I S, et al. Cellular and molecular biology of cancer stem cells of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1417. DOI: 10.

- 3390/ijms24021417.
- [31] GEISLER E K, SCHNITZBAUER A A, ZÜLKE C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1): 116-125. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965.
- [32] BERENQUER M, BURRA P, GHOBRIAL M, et al. Posttransplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. working group report from the ILTS transplant oncology consensus conference[J]. *Transplantation*, 2020, 104(6): 1143-1149. DOI: 10.1097/tp.00000000000003196.
- [33] CHEN S, HUANG C, LIAO G, et al. Distinct single-cell immune ecosystems distinguish true and de novo HBV-related hepatocellular carcinoma recurrences[J]. *Gut*, 2023, 72(6): 1196-1210. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328428.
- [34] WONG J S, WONG G L, K-F TSOI K, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10): 1104-1112. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04634.x.
- [35] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.  
Hepatology Branch of Chinese Medical Association, Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version)[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
- [36] CONNERS E E, PANAGIOTAKOPOULOS L, HOFMEISTER M G, et al. Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations - United States, 2023[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2023, 72(1): 1-25. DOI: 10.15585/mmwr.rr7201a1.
- [37] WONG T C, FUNG J Y, CUI T Y, et al. Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1114-1122. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.003.
- [38] AU K P, CHOK K S H. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: a proposed management algorithm[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(45): 5081-5094. DOI: 10.3748/wjg.v24.i45.5081.
- [39] AKHAN O, SARLKAYA Y, KÖKSAL A, et al. Irreversible electroporation of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: report of two cases[J]. *CardioVascular Interv Radiol*, 2021, 44(5): 807-811. DOI: 10.1007/s00270-021-02784-7.
- [40] FERNANDEZ-SEVILLA E, ALLARD M A, SELTEN J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is there a place for resection?[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(4): 440-447. DOI: 10.1002/lt.24742.
- [41] 孙景奇, 杨喆, 刘见鹏, 等. 6例免疫检查点抑制剂挽救性治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发的初步评价[J]. *中华器官移植杂志*, 2022, 43(7): 396-399. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220420-00081.
- SUN J Q, YANG Z, LIU J P, et al. Preliminary evaluation of immune checkpoint inhibitors as a salvage treatment of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2022, 43(7): 396-399. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220420-00081.
- [42] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer(2024 edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [43] MANCUSO A, MAZZOLA A, CABIBBO G, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(4): 324-330. DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.001.
- [44] 解有成, 陈顺, 李初谊, 等. 免疫检查点抑制剂在肝细胞癌肝移植中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 941-947. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.030.  
XIE Y C, CHEN S, LI C Y, et al. Application of immune checkpoint inhibitors in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 941-947. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.030.
- [45] O'KANE G, TABRIZIAN P, ACEITUNO L, et al. Integrating immune check inhibitors in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the right time and the right patient[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(10): 1719-1721. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.06.006.
- [46] 昔骜遥, 吕涛. PD-1、PD-L1肝移植术前治疗原发性肝癌对移植术后排斥反应的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(3): 369-373. DOI: 10.7507/1007-9424.202208066.  
XI A Y, LÜ T. Effect of PD-1 and PD-L1 preoperative treatment on rejection after liver transplantation of liver cancer[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2023, 30(3): 369-373. DOI: 10.7507/1007-9424.202208066.
- [47] TABRIZIAN P, ABDELRAHIM M, SCHWARTZ M. Immunotherapy and transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(5): 822-825. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.011.
- [48] CLAASEN M P A W, SNEIDERS D, RAKKÉ Y S, et al. European Society of Organ Transplantation (ESOT) consensus report on downstaging, bridging and immunotherapy in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Transpl Int*, 2023, 36: 11648. DOI: 10.3389/ti.2023.11648.
- [49] HOKUTO D, YASUDA S, KAMITANI N, et al. Detailed analysis of recurrent sites after wedge resection for primary hepatocellular carcinoma considering the potential usefulness of anatomic resection: a retrospective cohort study[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 29. DOI: 10.1007/s00423-023-02775-x.

(收稿日期: 2024-12-30)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)