

中国肝癌肝移植临床实践指南(2021 版)

中国医师协会器官移植医师分会 中华医学会器官移植学分会肝移植学组

通信作者:郑树森,¹浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科,杭州 310003;²树兰(杭州)医院肝胆胰外科,杭州 310022, Email: zyzss@zju.edu.cn;徐骁,浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院肝胆胰外科,杭州 310006, Email: zjxu@zju.edu.cn

【摘要】 肝细胞癌(以下简称肝癌)是最常见的原发性肝脏恶性肿瘤,据统计我国每年>30 万人死于肝癌。肝移植是全世界公认的治疗终末期肝病最有效的手段之一。我国自 20 世纪 90 年代起肝移植事业发展迅猛,在移植数量和质量方面均已达到西方发达国家水平。我国由于乙型病毒性肝炎(以下简称乙肝)流行,乙肝肝癌肝移植占比远高于西方国家。为指导全国肝癌肝移植工作更规范、有效、安全地开展,中国医师协会器官移植医师分会等组织专家制订《中国肝癌肝移植临床实践指南(2014 版)》,重点阐述肝移植受者选择标准、术前降期治疗、抗病毒治疗、免疫抑制剂应用和术后复发防治 5 部分内容,并于 2018 年更新。现再次更新为《中国肝癌肝移植临床实践指南(2021 版)》,以适应我国肝癌肝移植发展面临的新形势和新挑战。

【关键词】 肝移植; 肝细胞癌; 临床实践指南; 指南; 2021 版

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81930016);国家自然科学基金重大研究计划(92159202);浙江省重点研发计划(2019C03050);十四五国家重点研发计划(2021YFA1100504);浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2022C03108)

Chinese clinical practice guidelines on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2021 edition)

Chinese College of Transplant Doctors, Liver Transplantation Group, Chinese Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Zheng Shusen, ¹Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; ²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, China, Email: zyzss@zju.edu.cn; Xu Xiao, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, Email: zjxu@zju.edu.cn

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer and over 300,000 people in China die of HCC each year. Liver transplantation (LT) is generally recognized as one of the most effective therapeutic approaches for end-stage liver diseases. Since the beginning of the 1990s, LT in China has been developed rapidly, and it has reached the level of developed countries in terms of quantity and quality. Due to the prevalence of hepatitis B virus (HBV) in China, the proportion of LT for HBV-related HCC is much higher than that in the Western countries. In order to develop an effective, safe, and standardized protocol to guide the national practice of LT for HCC, the Chinese clinical practice guideline on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2014 edition) was compiled by experts from the Chinese College of Transplant Doctors, et al. The guideline covers the following aspects of criteria for LT in HCC patients, preoperative downstaging treatment, anti-hepatitis viral therapy, application of immuno-suppressants and prevention and

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135

收稿日期 2022-03-16

引用本文:中国医师协会器官移植医师分会,中华医学会器官移植学分会肝移植学组.中国肝癌肝移植临床实践指南(2021 版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(4):433-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135.



treatment of post-LT HCC recurrence and was updated in 2018. In order to adapt to the new situation and challenges of LT for HCC in China and to keep the advanced recommendations, the guideline is updated as *Chinese clinical practice guidelines on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2021 edition)*.

【Key words】 Liver transplantation; Hepatocellular carcinoma; Clinical practice guidelines; Guidelines; 2021 edition

Fund programs: Key Program of National Natural Science Foundation of China (81930016); Major Research Plan of the National Natural Science Foundation of China (92159202); Key Research & Development Program of Zhejiang Province (2019C03050); National Key Research and Development Program of China (2021YFA1100504); Key Research & Development Program of Zhejiang Province (2022C03108)

肝细胞癌(以下简称肝癌)占有所有肝癌类型的75%~85%,是最常见的原发性肝脏恶性肿瘤,同时也是中国<60岁成年男性病死率最高的恶性肿瘤^[1]。据统计中国每年>30万人死于肝癌,约占全世界肝癌死亡人数的一半。肝移植是全世界公认的治疗终末期肝病最有效的手段之一。我国自20世纪90年代掀起第二次肝移植热潮以来,特别是2015年全面开展公民逝世后器官捐献后,肝移植事业发展迅猛,呈专业化和规模化发展态势,在移植数量和质量方面均已达到西方发达国家水平。中国肝移植注册中心(China Liver Transplant Registry, CLTR)数据显示:2018—2020年国内肝移植数量平均约6 000例/年,其中肝癌肝移植占比为35.0%。为指导全国肝移植工作更规范、有效、安全地开展,中国医师协会器官移植医师分会等组织专家于2014年制订《中国肝癌肝移植临床实践指南(2014版)》,重点阐述肝移植受者选择标准、术前降期治疗、抗病毒治疗、免疫抑制剂应用和术后复发防治5部分内容,并于2018年进行更新。现再次更新为《中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)》(以下简称指

南),以适应我国肝癌肝移植发展面临的新形势和新挑战。本指南采用的循证医学证据分级主要参考2001牛津证据分级(表1),推荐意见强度主要参考GRADE(Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)系统推荐分级^[2-3]。

表1 循证医学证据分级

Table 1 Grading of evidence-based medical evidences

证据级别	定义
I级	同质随机对照试验的系统评价 单项随机对照试验(可信区间窄) 全或无病案系列研究
II级	同质队列研究的系统评价 单项队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%) 结果研究,生态学研究
III级	同质病例对照研究的系统评价 单项病例对照研究
IV级	病例系列研究(包括低质量队列及病例对照研究)
V级	基于经验未严格论证的专家意见

一、肝癌肝移植受者选择标准(表2)

全世界范围内,供肝短缺问题仍然严重。在我国,近年来随着公民逝世后器官捐献数量的增加,

表2 肝癌肝移植受者选择标准

Table 2 Selection criteria for liver transplantation candidates with hepatocellular carcinoma

序号	建议	证据级别	推荐强度
1	米兰标准是肝癌肝移植受者选择的参考基准,但存在对受者选择过于严格的局限性。	II级	强
2	杭州标准是可靠的肝癌肝移植受者选择标准,符合杭州标准者选择肝移植可获得满意术后生存率。	II级	强
3	符合杭州标准A类(肿瘤长径≤8 cm,或肿瘤长径>8 cm且甲胎蛋白≤100 μg/L)的受者预后优于符合杭州标准B类(肿瘤长径>8 cm且甲胎蛋白为100~400 μg/L)的受者。	II级	强
4	肝癌切除术后肝内肿瘤复发,如仍符合肝癌肝移植受者选择标准,可行挽救性肝移植。	II级	弱
5	肝癌患者接受活体肝移植标准可适当放宽,但应排除肝外转移及大血管侵犯,术前须综合评估受者获益及供者风险,以及供者与受者的社会心理学状态。	III级	弱
6	对于符合肝癌肝移植选择标准的患者,施行活体肝移植后如出现移植物失功,可行二次肝移植。	III级	弱
7	对于超越肝癌肝移植选择标准的患者,施行活体肝移植后如出现肝癌复发导致的移植物失功,不建议行尸体肝移植。	V级	强
8	为了最小化供者风险及最优优化受者预后,活体肝移植的开展仅限于具有成熟肝移植技术的医疗单位。	V级	强

供肝短缺问题有所缓解,但供肝数量仍远不能满足受者需求。制订科学的肝癌肝移植受者选择标准,是提高疗效、合理利用宝贵供肝资源的关键。1996年, Mazzaferro 等^[4]率先提出选择合并肝硬化的小肝癌患者进行肝移植,建立米兰标准。该标准要求单一癌灶长径 ≤ 5 cm 或多发癌灶数目 ≤ 3 个,且最大长径 ≤ 3 cm;此外肿瘤无肝内大血管侵犯及远处转移。符合米兰标准的肝癌肝移植受者获得了长期生存^[4,6]。但米兰标准对肝癌大小和数目的限制过于严格,如果根据米兰标准,很多肝癌患者将失去肝移植机会。基于此,国际上出现了一些新的肝癌肝移植受者选择标准,如加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)标准、Up-to-Seven 标准等。这些标准经临床验证,不仅扩大了受者人群,并取得与米兰标准相似的移植生存率^[5,6]。但上述标准仅关注肿瘤大小、数目,而忽略肿瘤的生物学特性。

2008年,中国提出的杭州标准首次引入肿瘤生物学特性和病理学特征作为肝癌肝移植受者选择标准,这是对以往标准局限于肿瘤形态学的突破。多项临床研究证实:符合杭州标准的肝癌受者均获得满意的术后生存率^[7-11]。根据全国多中心临床研究结果,杭州标准可进一步分为两类:A类为肿瘤长径 ≤ 8 cm,或肿瘤长径 > 8 cm且AFP ≤ 100 $\mu\text{g/L}$;B类为肿瘤长径 > 8 cm且AFP为100~400 $\mu\text{g/L}$;符合杭州标准A类的受者预后更好^[12]。对于肝癌切除术后复发者,如符合肝癌肝移植准入标准,可行挽救性肝移植^[13-14]。

除公民逝世后器官捐献,活体供肝也是肝癌肝移植供肝来源的有力补充,活体肝移植在经验丰富的移植中心已成为一项成熟技术,可以缩短移植等待时间。亲属捐献部分肝脏的活体肝移植不占用社会供肝资源,在充分考虑受者获益及供者风险的基础上,受者选择标准可适当放宽。亚洲部分移植

中心选择无大血管侵犯及肝外转移的肝癌受者施行活体肝移植,取得了良好效果^[15-17]。对于符合肝癌肝移植选择标准的受者,实施活体肝移植后如出现移植物失功,可行二次肝移植。对于超越肝癌肝移植选择标准的受者,实施活体肝移植后如出现肝癌复发导致的移植物失功,不建议再行尸体肝移植^[18-19]。

二、肝癌肝移植术前降期治疗(表3)

肝癌肝移植术前降期治疗目的是减轻肿瘤负荷、降低分期、使超出肝癌肝移植选择标准的患者能够获得肝移植机会。降期治疗主要适用于不符合现有肝癌肝移植选择标准,且无门静脉主干或下腔静脉等大血管侵犯、无远处转移的肝癌患者^[18,20-22]。有效的降期治疗方法主要包括TACE^[18,23-24]、钇-90微球肝动脉放射栓塞(transarterial radioembolization, TARE)^[23,25]和局部消融治疗等。TARE的降期效果令人满意,在缩短住院时间及减少并发症方面比TACE更具优势^[20,23,25]。局部消融治疗包括RFA、微波消融、冷冻消融和经皮无水乙醇注射等方法。

近年来兴起的免疫治疗药物和分子靶向药物为降期治疗提供新选择。以免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1抗体等为代表的免疫治疗药物在肝癌降期治疗领域的研究日趋增多,但多为个案报道或小样本临床研究。PD-1抗体联合TACE和(或)分子靶向药物等降期治疗新方案仍需多中心、大样本临床验证。关于免疫治疗与肝移植手术的安全时间间隔目前尚无定论。有个案报道经免疫检查点抑制剂成功降期后停药8 d行肝移植,受者出现排斥反应^[26]。但多数研究结果显示:停药 ≥ 4 周后行肝移植的病例术后未发生排斥反应或其他严重并发症^[27-28]。这些研究提示经免疫检查点抑制剂降期治疗至符合移植标准后进行肝移植具有一定可行性,但须认识到其可能增加术后发生排斥反应的风险,应加强监测,必要时加强抗排斥反应治疗。

表3 肝癌肝移植术前降期治疗

Table 3 Preoperative downstaging treatment of hepatocellular carcinoma for liver transplantation

序号	建 议	证据级别	推荐强度
9	降期治疗的方法主要有肝动脉栓塞化疗、钇-90微球肝动脉放射栓塞和局部消融治疗等。局部消融治疗包括射频消融、微波消融、冷冻消融和经皮注射无水乙醇等方法,需根据个体病情选择适合的降期治疗方法。	II级	强
10	联合运用多种方法可以达到更好的降期效果。	II级	强
11	降期治疗效果的评价应综合衡量肿瘤大小、数目、甲胎蛋白和异常凝血酶原水平变化。	II级	强
12	预估肝移植等待期 > 6 个月的肝癌受者应接受肝移植术前抗肿瘤治疗。	II级	强
13	杭州标准可作为术前降期治疗的终点。	III级	强
14	免疫检查点抑制剂降期治疗成功的肝移植受者,术后应加强排斥反应监测。	IV级	弱



越来越多的临床数据表明:索拉非尼、仑伐替尼等分子靶向药物是有效的降期治疗药物,可延长受者的无瘤生存时间^[29-31]。联合运用多种治疗方法可以达到更好的降期疗效。

降期治疗的疗效通常采用对比增强 CT 和 MRI 检查,并结合 AFP 和异常凝血酶原等肿瘤标志物进行综合评估,评价指标包括肿瘤大小、数目、AFP 和异常凝血酶原水平变化等^[32-35]。国际肝移植及肝癌临床指南中均建议:对于预估等待期>6 个月的肝癌患者应及时接受抗肿瘤的降期或桥接治疗^[36-37]。关于降期治疗的终点,一项多中心临床研究结果显示:以杭州标准为降期治疗终点,降期成功率可达 39.5%,降期成功者肝移植后可获得与初始符合标准者相似的预后^[38]。

三、肝癌肝移植受者抗肝炎病毒治疗(表 4)

中国肝癌肝移植受者>90% 与 HBV 感染相关。肝移植前 HBV 载量高以及肝移植后乙型肝炎(以下简称乙肝)复发的受者,肝癌复发的风险增加,因此对乙肝肝移植受者尽早行抗病毒治疗,尽快降低 HBV-DNA 水平,有助于降低肝移植后乙肝复发率,提高受者长期生存率^[39-41]。HBV 载量高的移植等待期肝癌患者应采用恩替卡韦、替诺福韦等强效、高耐药屏障核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]。肝移植中无肝期应给予乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)。肝移植后的主要抗病毒治疗方案为 NAs 联合低剂量 HBIG,其中恩替卡韦或替诺福韦联合低剂量 HBIG 是预防肝移植后乙肝复发的一线方案,预防乙肝复发效果可靠^[42-47]。近年来,随着高耐药屏障 NAs 的

不断面世及应用,肝移植后 HBIG 的使用剂量及时间有降低趋势^[48-50]。最近的研究结果显示:在低 HBV 复发风险个体中,HBIG 只需在围手术期使用^[48]。香港大学的一项研究结果显示:对于接受恩替卡韦单药治疗的无拉米夫定耐药慢性乙肝肝移植受者,移植后 8 年 HBsAg 阴性率为 92%,HBV-DNA 阴性率为 100%^[51]。该方案在不降低疗效的同时更加经济、便利,可作为 NAs 联合低剂量 HBIG 方案的有效补充。还有研究结果显示:应用无糖皮质激素免疫抑制方案可降低肝移植后乙肝复发率^[52]。此外也有肝移植后接种乙肝疫苗预防乙肝复发的报道,其临床应用尚有争议^[53-56]。目前,肝移植后主张长期应用 NAs,完全停用 NAs 尚不推荐。为提高抗病毒药物的疗效,建议恩替卡韦空腹服用,富马酸丙酚替诺福韦与含脂食物同服。

根据 CLTR 统计数据,近年来我国成人肝移植中抗-HBc 阳性供肝比例>20%。因此,非乙肝相关肝移植受者亦可能接受抗-HBc 阳性供肝,导致肝移植后新发乙肝甚至肝癌。对于这部分受者,移植等待期及时接种乙肝疫苗联合术后 NAs,是减少后续因接受抗-HBc 阳性供肝导致 HBV 感染行治疗的经济、有效方案^[49,57]。肝移植后恩替卡韦单药治疗已被证实可有效预防新发乙肝^[50]。但是,上述受者的 NAs 使用时间目前尚无定论。美国移植学会召集多学科专家小组提出共识:推荐无乙肝免疫或乙肝疫苗免疫状态的肝癌肝移植受者长期服用 NAs,但自然免疫状态受者可不采取预防措施^[58]。也有研究结果显示:供者抗-HBc 状态对肝移植后肝癌复发风险并无影响^[59]。

表 4 肝癌肝移植受者抗肝炎病毒治疗

Table 4 Anti-hepatitis viral therapy in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma

序号	建 议	证据级别	推荐强度
15	乙型肝炎病毒相关肝癌肝移植受者,如移植前 HBV-DNA 阳性,应于术前尽早给予核苷(酸)类似物,尽可能降低 HBV-DNA 水平。	I 级	强
16	如术前乙型肝炎病毒高载量,应优先选择强效、高耐药屏障药物;耐药者应根据耐药位点检测结果选择相应药物,如发生拉米夫定耐药,可加用阿德福韦酯或改用替诺福韦治疗。	II 级	强
17	乙型肝炎病毒相关肝癌肝移植受者术中无肝期应给予乙肝免疫球蛋白,术后长期监测 HBV-DNA 水平及乙型肝炎病毒复发情况。	II 级	强
18	恩替卡韦或替诺福韦联合低剂量乙肝免疫球蛋白是预防肝移植后乙型肝炎病毒复发的一线方案。	II 级	强
19	恩替卡韦或替诺福韦单药长期应用是预防肝移植后乙型肝炎病毒复发的有效方案。	IV 级	强
20	非乙型肝炎病毒相关肝移植受者移植等待期及时接种乙肝疫苗联合术后核苷(酸)类似物,可减少后续接受乙型肝炎核心抗体阳性供肝导致的乙型肝炎病毒感染。	III 级	强
21	无糖皮质激素免疫抑制方案可降低肝移植后乙型肝炎病毒复发率。	IV 级	弱
22	对于肝移植后出现慢性肾损伤的受者,推荐应用富马酸丙酚替诺福韦。	III 级	弱
23	对于 HCV-RNA 阳性的移植等待期肝癌患者,应及早选择合适的直接抗病毒药物进行抗病毒治疗。	III 级	强

注:HBV-DNA 为乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸;HCV-RNA 为丙型肝炎病毒核糖核酸



肝移植后慢性肾损伤并不罕见,部分与围手术期急性肾损伤相关,部分与长期应用阿德福韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯等 NAs 和钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 等肾毒性药物相关^[60]。因此,英国相关指南推荐:对于肝移植后肾功能不全的受者可增加霉酚酸类药物剂量,同时减少 CNI 剂量,并注意 NAs 的肾脏安全性^[61]。多项研究指出:相比其他 NAs,富马酸丙酚替诺福韦更能有效抑制 HBV 并保护肾功能^[62-64]。

中国 HCV 感染患者呈增加趋势,传统的干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎(以下简称丙肝)应答率较低且耐受性较差。随着直接抗病毒药物 (direct-acting antivirals, DAAs) 的上市,HCV 感染的治疗取得重大突破。目前,新一代强效 DAAs 组合索磷布韦/维帕他韦、索磷布韦/来迪派韦已进入国家医保药品目录。相比干扰素,DAAs 持续病毒学应答 (sustained virologic response, SVR) 率高,耐受性好,使得治愈 HCV 感染成为现实^[65-68]。对于 HCV-RNA 阳性的移植等待期肝病患者,移植前抗病毒治疗是预防肝移植后丙肝复发的最好方法,建议根据肝功能、肾功能、HCV-RNA 水平及基因型选择合适的 DAAs^[69-71]。术前经抗病毒治疗 HCV RNA 转为阴性的受者,术后无需预防性抗病毒治疗。但对于术前未接受足够疗程抗病毒治疗的 HCV RNA 阳性受者,以及移植后出现丙肝复发者,术后均应采用 DAAs 治疗,以期获得 SVR,并降低肝癌复发率,治疗时机建议在肝移植后 3~6 个月开始^[71-75]。

四、肝癌肝移植受者免疫抑制剂应用(表 5)

CNI 的应用是肝癌肝移植后肿瘤复发的独立危险因素。对于肝癌肝移植受者,肿瘤的复发风险与其侵袭性及机体的免疫功能有关,受者处于强免疫抑制状态时其免疫监视系统受到破坏,促进肿瘤复发、转移,而免疫抑制强度不足则容易诱发排斥

反应。如何维持该平衡,目前尚无统一的临床方案和监测手段。肝癌肝移植受者目前尚不建议免疫抑制剂的全线撤除,但主张个体化的低剂量免疫抑制方案^[76]。近年来,包括糖皮质激素早期撤除、无糖皮质激素及使用具有肿瘤抑制作用的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂(西罗莫司和依维莫司为代表)的免疫抑制方案日趋增多^[77-86]。目前临床上主要的免疫抑制方案为:(1)CNI+霉酚酸类药物+糖皮质激素。(2)白介素-2 受体阻滞剂+西罗莫司+霉酚酸类药物+糖皮质激素。(3)白介素-2 受体阻滞剂+霉酚酸类药物+他克莫司/西罗莫司。对于糖皮质激素早期撤除或无糖皮质激素方案,建议白介素-2 受体阻滞剂免疫诱导治疗,并延迟使用 CNI 和减少其剂量。现有证据表明:应用 mTOR 抑制剂的肝癌肝移植受者肝癌复发率显著低于应用 CNI 的受者,其中应用基于依维莫司的免疫抑制方案可使肝癌肝移植受者获得更好的预后^[87]。对肿瘤侵袭性强、超越移植标准的受者应用依维莫司可能获益更大^[84-85]。通常可在术后 4~6 周转换为以 mTOR 抑制剂为基础的免疫抑制方案,并联合霉酚酸类药物或低剂量 CNI,该方案也有助于保护肾功能^[88]。对肝癌肝移植后肿瘤复发的受者,建议应用以 mTOR 抑制剂为基础的免疫抑制方案^[89-91]。

五、肝癌肝移植后肿瘤复发的防治(表 6)

肝癌肝移植后 5 年肿瘤复发率达 20.0%~57.8%^[6,12,89,92],合理把握肝癌肝移植指征是降低术后肿瘤复发率的关键。即使执行最严格的米兰标准,肝癌肝移植后 5 年肿瘤复发率也有 4.3%^[6]。随着肝癌肝移植指征的扩大,术后肿瘤复发率的增加不可避免^[90]。肝癌肝移植后复发的常见部位依次为肺(37.2%~55.7%)、移植肝(37.8%~47.9%)、腹腔(27.3%~37.7%)和骨(22.3%~25.5%)^[93-94]。肝癌复

表 5 肝癌肝移植受者免疫抑制剂应用

Table 5 Application of immunosuppressants in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma

序号	建 议	证据级别	推荐强度
24	CNI 的应用是肝癌肝移植后肿瘤复发的独立危险因素。	I 级	强
25	对合并肝肾综合征或肾功能不全受者应延迟应用 CNI 或避免大剂量应用 CNI,采用白介素-2 受体阻滞剂、霉酚酸类药物和西罗莫司等治疗。	I 级	强
26	肝癌肝移植受者应采用低剂量 CNI 及糖皮质激素早期撤除方案。	II 级	强
27	肝癌肝移植受者应用西罗莫司和依维莫司为代表的 mTOR 抑制剂可减少术后肿瘤复发和转移。	I 级	强
28	肝癌肝移植受者可采用无糖皮质激素免疫抑制方案。	II 级	弱
29	肝癌肝移植后肿瘤复发的受者,可改用以 mTOR 抑制剂为基础的免疫抑制方案。	III 级	弱

注:CNI 为钙调磷酸酶抑制剂;mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

表 6 肝癌肝移植后肿瘤复发的防治

Table 6 Prevention and treatment of recurrence after liver transplantation

序号	建 议	证据级别	推荐强度
30	超标准肝癌肝移植受者采用依维莫司联合低剂量他克莫司方案有助于降低肝癌复发率。	Ⅲ级	弱
31	对于术后可切除的复发转移灶,首选手术切除治疗。	Ⅲ级	强
32	对于术后不可切除的复发转移灶,应个体化选择局部消融、经导管动脉化疗栓塞、分子靶向药物、系统性化疗等治疗方法或联合治疗,以延长受者生存时间。	Ⅳ级	强

发后受者中位生存时间仅为 10.6~12.2 个月^[93-94]。因此,复发转移的防治十分重要。肝癌的形态学特征(肿瘤大小和数目等)、大血管和微血管侵犯、组织学分级以及 AFP、异常凝血酶原等肿瘤标志物,均可作为预测肿瘤预后的重要指标,也是个体化防治方案的重要参考^[95]。

肝癌肝移植后肿瘤复发的预防策略主要包括免疫抑制方案的调整和辅助治疗。免疫抑制方案的调整见本指南第四部分。有研究结果显示:超标准肝癌肝移植受者采用依维莫司联合低剂量他克莫司方案,术后 2 年肝癌复发率仅为 5.9%^[84]。目前用于预防肝癌肝移植后肿瘤复发的辅助治疗包括分子靶向药物和系统性化疗(如奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)等,这些辅助治疗均可作为部分受者尤其是超标准受者提供生存获益^[96-99]。最近的研究结果显示:对肝癌高复发风险者肝移植后辅助性应用仑伐替尼有助于延长无瘤生存时间^[31]。

肝癌复发的早期诊断有利于治疗方案的选择以及治疗效果的提高。对于术后可切除的复发灶,手术切除是首选治疗方案,术后 3 年生存率可达 60%^[93-94]。当复发病灶难以手术切除时,应个体化选择局部消融、TACE、分子靶向药物、系统性化疗或综合上述治疗方案,以延长受者生存时间^[93-94, 100-102]。有研究结果显示:索拉非尼序贯瑞戈非尼全程治疗肝癌肝移植后复发受者,中位生存时间可达 38.4 个月^[103]。免疫检查点抑制剂作为目前肝癌治疗的有效手段之一,有报道部分肝移植受者应用后发生严重排斥反应。因此,对于肝移植后肿瘤复发者建议谨慎使用;如确需使用,建议密切监测肝功能,并延长免疫抑制剂疗程或增加剂量^[104]。有研究结果显示:移植肝 PD-L1 表达阴性的受者,应用 PD-1 或 PD-L1 抗体后排斥反应发生率低。因此,对其他抗肿瘤方案治疗无效的肝癌复发者进行移植肝 PD-L1 检测,表达阴性者可应用 PD-1 或 PD-L1 单克隆抗体作为挽救性治疗,同时密切监测肝功能等变化,警惕急性排斥反应的发生^[104]。此

外,对于肝癌复发晚期受者,可考虑减少或停止免疫抑制剂的使用。

《中国肝癌肝移植临床实践指南(2021 版)》编审委员会成员名单

组长:

郑树森 浙江大学医学院附属第一医院/树兰(杭州)医院

副组长:

董家鸿 清华大学附属北京清华长庚医院

窦科峰 空军军医大学附属西京医院

陈孝平 华中科技大学同济医学院附属同济医院

徐 骁 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

成员(按姓氏汉语拼音排序):

蔡 阳 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

蔡金贞 青岛大学附属医院

陈规划 中山大学附属第三医院

陈知水 华中科技大学同济医学院附属同济医院

陈忠华 华中科技大学同济医学院附属同济医院

程 颖 中国医科大学附属第一医院

窦 剑 河北医科大学第三医院

杜成友 重庆医科大学附属第一医院

傅志仁 上海交通大学医学院附属瑞金医院

高良辉 海南医学院第一附属医院

郭文治 郑州大学第一附属医院

何晓顺 中山大学附属第一医院

贺 强 首都医科大学附属朝阳医院

黄 磊 北京大学人民医院

黄建钊 贵州省人民医院

霍 枫 南部战区总医院

贾长库 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

蒋文涛 天津市第一中心医院

焦作义 兰州大学附属第二医院

景鸿恩 青海大学附属医院

郎 韧 首都医科大学附属北京朝阳医院

李 波 四川大学华西医院

李 立 昆明市第一人民医院

李 宁 首都医科大学附属佑安医院

李启勇 树兰(杭州)医院

李文岗 厦门大学附属成功医院

李玉民 兰州大学医学院
 李志强 青岛大学附属医院
 栗光明 首都医科大学附属佑安医院
 刘 军 山东省立医院
 刘 磊 深圳市第三人民医院
 刘景丰 福建省肿瘤医院
 刘连新 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立
 医院
 刘永锋 中国医科大学附属第一医院
 刘作金 重庆医科大学附属第二医院
 卢 倩 清华大学附属北京清华长庚医院
 吕 凌 江苏省人民医院
 吕 毅 西安交通大学医学院第一附属医院
 吕国悦 吉林大学第一医院
 明英姿 中南大学湘雅三医院
 彭志海 厦门大学附属翔安医院
 冉江华 昆明市第一人民医院
 时 军 同济大学附属东方医院吉安医院
 孙倍成 南京鼓楼医院
 孙诚谊 贵阳医科大学附属医院
 孙煦勇 广西医科大学附属第二医院
 孙玉岭 郑州大学第一附属医院
 陶开山 空军军医大学附属西京医院
 滕木俭 山东省千佛山医院
 万云乐 中山大学附属第六医院
 王立明 大连医科大学附属第二医院
 王正昕 复旦大学附属华山医院
 温 浩 新疆医科大学第一附属医院
 吴 刚 中国医科大学附属第一医院
 吴 泓 四川大学华西医院
 吴 健 浙江大学医学院附属第一医院
 吴向未 石河子大学医学院第一附属医院
 吴忠均 重庆医科大学附属第一医院
 夏 强 上海交通大学医学院附属仁济医院
 徐 剑 海南医学院第二附属医院
 徐 钧 山西医科大学附属第一医院
 薛武军 西安交通大学医学院第一附属医院
 杨 扬 中山大学附属第三医院
 杨洪吉 四川省人民医院
 杨家印 四川大学华西医院
 杨占宇 解放军总医院第一医学中心
 叶散发 武汉大学中南医院
 易述红 中山大学附属第三医院
 张 峰 江苏省人民医院
 张 磊 兰州大学附属第一医院
 张 珉 浙江大学医学院附属第一医院
 张 武 树兰(杭州)医院
 张雷达 陆军军医大学第一附属医院

张水军 郑州大学第一附属医院
 赵顺云 青海省人民医院
 郑 虹 天津市第一中心医院
 钟 林 上海市第一人民医院
 朱海涛 贵州医科大学附属医院
 朱继业 北京大学人民医院
 朱晓峰 中山大学附属第一医院
 朱志军 首都医科大学附属北京友谊医院

执笔专家:

陈 峻 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
 沈 恬 浙江大学医学院附属第一医院
 李建辉 树兰(杭州)医院
 凌孙彬 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
 杨 喆 树兰(杭州)医院
 汪国营 广州医科大学附属第一医院
 孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院
 杨诏旭 空军军医大学西京医院
 庄 莉 树兰(杭州)医院
 高 杰 北京大学人民医院
 郭闻渊 海军军医大学第二附属医院
 李 捷 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
 许圣均 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
 卫 强 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院
 徐 骁 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [2] Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies[J]. BMJ, 2008, 336(7653): 1106-1110. DOI:10.1136/bmj.39500.677199.AE.
- [3] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)[DB/OL]. [2022-03-16]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [4] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience[J]. Liver Transpl, 2011, 17(Suppl 2): S44-S57. DOI:10.1002/lt.22365.
- [5] 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. DOI:10.1053/jhep.2001.24563.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
- [7] Lei JY, Wang WT, Yan LN. Hangzhou criteria for liver trans-



- plantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(2): 200-204. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283652b66.
- [8] 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; author reply 824-826. DOI:10.1002/lt.21765.
- [9] Chen J, Xu X, Wu J, et al. The stratifying value of Hangzhou criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93128. DOI:10.1371/journal.pone.0093128.
- [10] Xiao GQ, Yang JY, Yan LN. Combined Hangzhou criteria with neutrophil-lymphocyte ratio is superior to other criteria in selecting liver transplantation candidates with HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(6): 588-595. DOI:10.1016/s1499-3872(15)60416-7.
- [11] 徐骁, 杨家印, 钟林, 等. 肝癌肝移植“杭州标准”的多中心应用研究——1163 例报道 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(9): 524-527. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.09.004.
- [12] Xu X, Lu D, Ling Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Gut*, 2016, 65(6): 1035-1041. DOI:10.1136/gutjnl-2014-308513.
- [13] Hu Z, Wang W, Li Z, et al. Recipient outcomes of salvage liver transplantation versus primary liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(11): 1316-1323. DOI:10.1002/lt.23521.
- [14] Zhang X, Li C, Wen T, et al. Outcomes of salvage liver transplantation and re-resection/radiofrequency ablation for intrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma: a new surgical strategy based on recurrence pattern[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(2): 502-514. DOI:10.1007/s10620-017-4861-y.
- [15] Bhangui P, Saigal S, Gautam D, et al. Incorporating tumor biology to predict hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing living donor liver transplantation using expanded selection criteria[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(2): 209-221. DOI:10.1002/lt.25956.
- [16] Liang HR, Hsieh CE, Lin KH, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: outcome of expanded criteria in tumor size[J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1): 401. DOI: 10.1186/s12893-021-01403-z.
- [17] Alim A, Erdogan Y, Dayangac M, et al. Living donor liver transplantation: the optimal curative treatment for hepatocellular carcinoma even beyond milan criteria[J]. *Cancer Control*, 2021, 28: 10732748211011960. DOI:10.1177/10732748211011960.
- [18] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): e11-e22. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70175-9.
- [19] Berenguer 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.0000000000003196.
- [20] Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma after downstaging without up-front stage restrictions[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(4): 610-621. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.020.
- [21] European Association For The study of the Liver. European Organisation for research and treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908-943. DOI:10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- [22] Jiang G, Ling S, Zhan Q, et al. Downstaging treatment for patients with hepatocellular carcinoma before transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2021, 35(2): 100606. DOI:10.1016/j.trre.2021.100606.
- [23] Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(6): 1155-1163. e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.08.029.
- [24] Galuppo R, McCall A, Gedaly R. The role of bridging therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hepatol*, 2013, 2013: 419302. DOI:10.1155/2013/419302.
- [25] Klompenhouwer EG, Dresen RC, Verslype C, et al. Safety and efficacy of transarterial radioembolisation in patients with intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma refractory to chemoembolisation[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40(12): 1882-1890. DOI: 10.1007/s00270-017-1739-5.
- [26] Nordness MF, Hamel S, Godfrey CM, et al. Fatal hepatic necrosis after nivolumab as a bridge to liver transplant for HCC: Are checkpoint inhibitors safe for the pretransplant patient? [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3): 879-883. DOI: 10.1111/ajt.15617.
- [27] Schwacha-Eipper B, Minciuna I, Banz V, et al. Immunotherapy as a downstaging therapy for liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2020, 72(4): 1488-1490. DOI:10.1002/hep.31234.
- [28] Chen GH, Wang GB, Huang F, et al. Pretransplant use of toripalimab for hepatocellular carcinoma resulting in fatal acute hepatic necrosis in the immediate postoperative period[J]. *Transpl Immunol*, 2021, 66: 101386. DOI: 10.1016/j.trim.2021.101386.
- [29] Gunsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl 2): 59-64. DOI:10.6002/ect.TOND16.L16.
- [30] Chen YY, Chen CL, Lin CC, et al. Efficacy and safety of lenvatinib in hepatocellular carcinoma patients with liver transplantation: a case-control study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4584. DOI:10.3390/cancers13184584.
- [31] Han B, Ding H, Zhao S, et al. Potential role of adjuvant lenvatinib in improving disease-free survival for patients with high-risk hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a retrospective, case control study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 562103. DOI: 10.3389/fonc.2020.562103.
- [32] Graziadei I, Zoller H, Fickert P, et al. Indications for liver



- transplantation in adults: recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX)[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016,128(19/20):679-690. DOI: 10.1007/s00508-016-1046-1.
- [33] Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2011,55(4):814-819. DOI:10.1016/j.jhep.2010.12.040.
- [34] Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, et al. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2014,20(8):937-944. DOI:10.1002/lt.23902.
- [35] Mehta N, Dodge JL, Grab JD, et al. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time[J]. *Hepatology*, 2020,71(3):943-954. DOI:10.1002/hep.30879.
- [36] EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2016,64(2):433-485. DOI:10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- [37] Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, et al. Clinical guideline SEOM: hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015,17(12):988-995. DOI:10.1007/s12094-015-1451-3.
- [38] Zhan QF, Ling SB, Deng YN, et al. Hangzhou criteria as downstaging criteria in hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A multicenter study from China[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020,19(4):349-357. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.06.011.
- [39] Qu LS, Liu JX, Zhu J, et al. Risk factors for prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection in patients with low hepatitis b viral load[J]. *Ann Hepatol*, 2017,16(3):412-420. DOI:10.5604/16652681.1235484.
- [40] Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, 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.
- [41] Koda M, Nagahara T, Matono T, et al. Nucleotide analogs for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma increase the survival rate through improved liver function [J]. *Intern Med*, 2009, 48(1): 11-17. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1534.
- [42] EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2):370-398. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [43] Hu TH, Chen CL, Lin CC, et al. Section 14. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2014, 97(Suppl 8):S53-S59. DOI:10.1097/01.tp.0000446278.43804.f9.
- [44] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(29):3647-3655. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [45] Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1):399-408. DOI:10.1002/hep.25937.
- [46] Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(3): 490-505. DOI:10.1097/SLA.0b013e318262b218.
- [47] Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl):S72-S84. DOI:10.1002/hep.22884.
- [48] Muthiah MD, Tan EY, Chua S, et al. Nucleoside analog monotherapy for prophylaxis in Hepatitis B liver transplant patients is safe and efficacious[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(1):57-69. DOI:10.1007/s12072-019-10011-2.
- [49] Delman AM, Ammann AM, Shah SA. The current status of virus-positive liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2021, 26(2): 160-167. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000850.
- [50] Wong TC, Fung JY, Cui TY, 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.
- [51] Fung J, Wong T, Chok K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1036-1044. DOI:10.1002/hep.29191.
- [52] Kim JM, Joh JW, Kim SJ, et al. Steroid withdrawal in adult liver transplantation: occurrence at a single center[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(10):4132-4136. DOI:10.1016/j.transproceed.2010.10.018.
- [53] Lo CM, Lau GK, Chan SC, et al. Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(2):434-439. DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01636.x.
- [54] Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(2):283-287. DOI:10.1016/j.jhep.2005.03.013.
- [55] Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2000, 31(2): 496-501. DOI: 10.1002/hep.510310233.
- [56] Duan BW, Tian LT, Lin DD, et al. Long-term consequences of stopping HBIG and/or nucleotide analogues in liver transplant recipients administered hepatitis B vaccination to prevent HBV reinfection[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(Suppl 1):85-89. DOI:10.1111/jvh.13164.
- [57] Zhou K, Zhou S. Risk of disease transmission in an expanded donor population: the potential of hepatitis B virus donors[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25(6):631-639. DOI:10.1097/MOT.0000000000000810.
- [58] Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management[J]. *Am J*

- Transplant,2015,15(5):1162-1172. DOI:10.1111/ajt.13187.
- [59] Lu D, Yang F, Zhuo J, et al. The matching status between donor and recipient hepatitis B seroepidemiology makes a difference in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(5): e00168. DOI:10.14309/ctg.000000000000168.
- [60] Lee J, Park JY, Yang SJ, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir with hepatitis B immunoglobulin in liver transplant patients[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(8):818-825. DOI:10.1111/jvh.13291.
- [61] Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline—part 2: surgery and post-operation[J]. Frontline Gastroenterol, 2020, 11(5):385-396. DOI:10.1136/flgastro-2019-101216.
- [62] Saab S, Song D, Challita YP, et al. Long-term outcomes with oral therapy in liver transplant recipients with hepatitis B[J]. Clin Transplant, 2019, 33(12): e13740. DOI:10.1111/ctr.13740.
- [63] Sripongpun P, Mannalithara A, Kwo PY, et al. Potential benefits of switching liver transplant recipients to tenofovir alafenamide prophylaxis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):747-749. DOI:10.1016/j.cgh.2019.05.057.
- [64] Rashidi-Alavijeh J, Straub K, Achterfeld A, et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in liver transplant recipients: a single center experience[J]. Transpl Infect Dis, 2021, 23(3): e13522. DOI:10.1111/tid.13522.
- [65] Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, et al. Patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus treated with sofosbuvir and velpatasvir: the ASTRAL-5 study[J]. Liver Int, 2017, 37(12):1796-1804. DOI:10.1111/liv.13462.
- [66] Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, et al. Ribavirin-free regimen with sofosbuvir and velpatasvir is associated with high efficacy and improvement of patient-reported outcomes in patients with genotypes 2 and 3 chronic hepatitis c: results from astral-2 and-3 clinical trials[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(8):1042-1048. DOI:10.1093/cid/ciw496.
- [67] Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial[J]. J Hepatol, 2016, 65(1):33-39. DOI:10.1016/j.jhep.2016.02.042.
- [68] Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(2):122-132. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30009-7.
- [69] Levitsky J, Verna EC, O'Leary JG, et al. Perioperative ledipasvir-sofosbuvir for HCV in liver-transplant recipients [J]. N Engl J Med, 2016, 375(21):2106-2108. DOI:10.1056/NEJMc1611829.
- [70] Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant candidates[J]. Transplantation, 2017, 101(5):945-955. DOI:10.1097/TP.0000000000001708.
- [71] Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1):100-107. DOI:10.1053/j.gastro.2014.09.023.
- [72] Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(8):986-991. DOI:10.1007/s00535-017-1310-9.
- [73] Belli LS, Duvoux C, Berenguer M, et al. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients[J]. J Hepatol, 2017, 67(3):585-602. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.006.
- [74] European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines Panel, EASL Governing Board representative. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series[J]. J Hepatol, 2020, 73(5):1170-1218. DOI:10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- [75] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation [J]. N Engl J Med, 2014, 371(25):2375-2382. DOI:10.1056/NEJMoa1408921.
- [76] Chen K, Man K, Metselaar HJ, et al. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2014, 20(3):261-269. DOI:10.1002/lt.23806.
- [77] Wei Q, Gao F, Zhuang R, et al. A national report from China Liver Transplant Registry: steroid avoidance after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(5):426-437. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.05.07.
- [78] Yanik EL, Chinnakotla S, Gustafson SK, et al. Effects of maintenance immunosuppression with sirolimus after liver transplant for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Transpl, 2016, 22(5):627-634. DOI:10.1002/lt.24395.
- [79] Geissler EK, Schnitzbauer AA, 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.
- [80] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(4):411-419. DOI:10.1111/apt.12185.
- [81] Foronczewicz B, Mucha K, Ryszkowska E, et al. Safety and efficacy of steroid-free immunosuppression with tacrolimus and daclizumab in liver transplant recipients: 6-year follow-up in a single center[J]. Transplant Proc, 2009, 41(8):3103-3106. DOI:10.1016/j.transproceed.2009.07.082.
- [82] Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence[J]. Ann Surg, 2008, 248(5):857-862. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181896278.
- [83] Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients[J]. Liver Transpl, 2003, 9(2):126-129. DOI:10.10



- 53/jlts.2003.50026.
- [84] Lee SG, Jeng LB, Saliba F, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in liver transplant recipients: 24-month results from the pooled analysis of 2 randomized controlled trials[J]. *Transplantation*, 2021, 105(7):1564-1575. DOI:10.1097/TP.0000000000003394.
- [85] Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(12):2056-2064. DOI:10.1097/TP.0000000000002270.
- [86] Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(10):1260-1273. DOI:10.1111/apt.15253.
- [87] Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(10):1039-1049. DOI:10.1111/tri.12372.
- [88] Saliba F, Dharancy S, Salamé E, et al. Time to conversion to an everolimus-based regimen: renal outcomes in liver transplant recipients from the EVEROLIVER registry[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(11):1465-1476. DOI:10.1002/lt.25879.
- [89] Xu SL, Zhang YC, Wang GY, 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.
- [90] Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, et al. Oncological impact of m-tor inhibitor immunosuppressive therapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: review of the literature[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:387. DOI:10.3389/fphar.2016.00387.
- [91] Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 203-217. DOI:10.1038/nrgastro.2016.193.
- [92] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4):986-994.e3; quiz e14-e15. DOI:10.1053/j.gastro.2012.05.052.
- [93] Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modality and recurrence characteristics[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(1):118-125. DOI:10.1097/SLA.0000000000001894.
- [94] 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.
- [95] Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: management after the transplant[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(2):333-347. DOI:10.1111/ajt.15697.
- [96] Shetty K, Dash C, Laurin J. Use of adjuvant sorafenib in liver transplant recipients with high-risk hepatocellular carcinoma[J]. *J Transplant*, 2014, 2014:913634. DOI:10.1155/2014/913634.
- [97] Zhang Q, Chen H, Li Q, et al. Combination adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a preliminary open-label study[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6):1360-1369. DOI:10.1007/s10637-011-9726-1.
- [98] Saab S, McTigue M, Finn RS, et al. Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: feasibility and efficacy[J]. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8(4):307-313.
- [99] Xu J, Shen ZY, Chen XG, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2):269-276. DOI:10.1002/hep.21465.
- [100] de' Angelis N, Landi F, Nencioni M, et al. Role of sorafenib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Prog Transplant*, 2016, 26(4):348-355. DOI:10.1177/1526924816664083.
- [101] 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.
- [102] Zhou B, Shan H, Zhu KS, et al. Chemoembolization with lobaplatin mixed with iodized oil for unresectable recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(3): 333-338. DOI:10.1016/j.jvir.2009.11.006.
- [103] Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(11):3176-3184. DOI:10.1111/ajt.15551.
- [104] Munker S, De Toni EN. Use of checkpoint inhibitors in liver transplant recipients[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(7):970-973. DOI:10.1177/2050640618774631.